

TEK SAĞLIK:

ÇOK YÖNLÜ GÜNCEL ARAŞTIRMALAR



Editör

Prof. Dr. Tünay KONTAŞ AŞKAR

İmtiyaz Sahibi • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni • Eda Altunel
Yayına Hazırlayan • Gece Kitaplığı

Birinci Basım • Aralık 2025 / ANKARA

ISBN • 978-625-388-968-5

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan
hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Gece Kitaplığı

Adres: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak Ümit Apt
No: 22/A Çankaya/ANKARA Tel: 0312 384 80 40

www.gecekitapligi.com
gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt
Bizim Buro
Sertifika No: 42488

TEK SAĞLIK:

ÇOK YÖNLÜ GÜNCEL ARAŞTIRMALAR

Editör

Prof. Dr. Tünay KONTAŞ AŞKAR

gece
kitaplığı

ÖN SÖZ

Küreselleşme, iklim değışikliğı, ekosistem tahribatı, yoğun hayvansal üretim ve artan zoonotik hastalık riski; sağık sorunlarının disiplinler arası ve bütüncül bir yaklaşımla değerdendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Günümüzde insan, hayvan ve çevre sağığını birbirinden bağımsız olarak ele almak mümkün değildir. Tek Sağık (One Health) yaklaşımı, insan sağığı, hayvan sağığı ve çevre sağığını ortak bir çerçevede ele alarak sürdürülebilir sağık politikalarının geliştirilmesini hedeflemektedir.

Bu kitap, Tek Sağık perspektifiyle sağığı ilgilendiren güncel ve kritik konuları bir araya getirerek; veteriner hekimlik, tıp, biyoloji, mikrobiyoloji, immünoloji ve gıda güvenliğı gibi birçok sağık alanı arasında köprü kurmayı amaçlamaktadır. Kitapta yer alan bölümler zoonoz hastalıklar, hayvansal üretim ve gıda güvenliğı, halk sağığı ve çevre sağığı gibi konularda temel bilimsel bilgiler ile uygulamaya yönelik güncel yaklaşımları Tek Sağık yaklaşımı ile bir araya getirmektedir.

Bu eserin Tek Sağık anlayışının yaygınlaştırılması ve sürdürülebilir sağık politikalarının geliştirilmesine katkı sunması, aynı zamanda akademisyenler, lisans ve lisansüstü öğrenciler, veteriner hekimler, tıp doktorları ve halk sağığı alanında çalışan tüm profesyoneller için güncel ve disiplinler arası bir kaynak olmasını dilerim.

Prof. Dr. Tünay KONTAŞ AŞKAR

İÇİNDEKİLER

MENOPOZLU KADINLARDA BOR TAKVİYESİNİN İSKELET, HORMON VE BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ Tünay KONTAŞ AŞKAR, Şinasi AŞKAR, Ferzan Öznıl ÖZDİL	7
KÖPEKLERDE VEKTÖR KAYNAKLI NAKLEDİLEN RİKETSİYAL PATOJENLER VE SEBEP OLDUKLARI ZOONUZ HASTALIKLAR Ayşe EVCİ, Özlem DERİNBAY EKİCİ	19
BROMELAİN: YAPISI, BİYOLOJİK AKTİVİTESİ VE KLİNİK UYGULAMALARI Çağatay ÖZBEY, Onur ATAKİŞİ	35
KUZULARDA NEONATAL İSHAL KOMPLEKSİ VE ZOONOTİK RİSKLER Naci ÖCAL, Celal EĞDİR	51
TEK SAĞLIK YAKLAŞIMIYLA GIDA ZEHİRLENMELERİNDE STAFİLOKOKAL ENTEROTOKSİNLER Murat KARAHAN	78
ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ ÇAĞINDA, YENİLİKÇİ BİR YAKLAŞIM: ANTİFUNGAL PEPTİTLER VE KLİNİK POTANSİYELLERİ Şinasi AŞKAR, Tünay KONTAŞ AŞKAR, Cihat YILMAZ	102
BALIK ETİNİN BESİNSEL BİLEŞİMİ VE PİŞİRME YÖNTEMLERİNİN BALIK BESİN BİLEŞİMİNE ETKİSİ Hatice YALÇIN, Özlem VAROL AVCILAR	122

GLİOKSALAZ ENZİM SİSTEMİ: MOLEKÜLER
MEKANİZMALAR VE HASTALIK TEMELLİ
YAKLAŞIMLAR

Mehmet Mustafa İŞGÖR, Azime KÜÇÜKGÜL 141

ÇOCUKLARDA DİKKAT EKSİKLİĞİ VE
HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNA ETKİ EDEN
FAKTÖRLER

Ayşe ÇİFTÇİ 160

TÜRKİYE'DEKİ YERLİ KOYUNLARDA HALK ELİNDE
ISLAH ÇALIŞMALARININ ÖNEMİ, SORUNLARI VE
ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

Murat RUZİGAR, Merve TOK, Emre ARSLAN 177

RUMİNANTLARDA RUMİNAL AZOT
METABOLİZMASI, HİPERAMONYEMİNİN
PATOGENEZİ VE ÖNLEME STRATEJİLERİ

Elmas ULUTAŞ, Çağatay SALUM 194

GÜNCEL BİLGİLER IŞIĞINDA KEDİ KORONAVİRÜS
ENFEKSİYONU (ENFEKSİYÖZ PERİTONİT)

Naci ÖCAL 211

İNSAN VE HAYVAN SAĞLIĞINDA
ENTEROHEMORAJİK ESCHERICHIA COLI
ENFEKSİYONLARI VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Murat KARAHAN 225

SÜRDÜRÜLEBİLİRLİK PERSPEKTİFİNDEN GIDA ETİĞİ
EĞİTİMİNDE AMAÇLAR, İLKELER VE UYGULAMA
ÖNERİLERİ

Sevda PEHLİVANLAR ÖNEN 276

MENOPOZLU KADINLARDA BOR TAKVİYESİNİN İSKELET, HORMON VE BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

Tünay KONTAŞ AŞKAR¹, Şinasi AŞKAR², Ferzan Öznil ÖZDİL³

¹Çankırı Karatekin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çankırı, TÜRKİYE

¹E-mail: tunay@karatekin.edu.tr, ORCID: 0000-0002-1121-8799

²E-mail: sinasia@gmail.com ORCID: 0000-0002-7836-3798

³Çankırı Karatekin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çankırı, Hatay Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

E-mail: ferzanzozdil@hotmail.com ORCID: 0009-0007-8547-0325

1.GİRİŞ

Menopoz, kadınlarda üreme döngüsünün sona erdiğini gösteren fizyolojik bir evredir. Üreme yetisinin kaybolduğu bu dönem, kadın yaşamını birçok yönden etkileyen önemli bir geçiş sürecidir. Menopoz döneminde, yaşlanma ve hormonal değişimlere bağlı olarak pek çok semptom ortaya çıkabilmekte ve bu semptomlar kadınların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. En sık karşılaşılan belirtiler arasında ateş basması, gece terlemeleri gibi vazomotor semptomlar; kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları, uyku düzensizlikleri, ruh hali değişimleri; mesane irritabilitesi; meme ve üreme organlarında atrofi; dispareni ve libido azalması gibi cinsel işlev bozuklukları ile kardiyovasküler hastalıklar yer almaktadır. Bu semptomların türü, sayısı ve şiddeti; kadının menopoz yaşına, menopoza girme şekline, bilgi düzeyine, tutumuna, kültürel yapıya ve toplumsal cinsiyet rollerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Gönenç ve ark., 2019).

Bor, insan beslenmesinde önemli rol oynayan esansiyel bir elementtir ve Türkiye, dünya bor rezervlerinin yaklaşık %72'sine sahiptir. Bor elementi, başlıca kabuklu yemişler, baklagiller ve sebzeler olmak üzere bitkisel kaynaklı besinlerde yaygın olarak bulunur. Sağlıklı bir yetişkinin günlük bor alımı 1 ila 13 mg arasında değişmektedir. Toprakta bitkilere,

oradan da besin zinciri aracılığıyla insanlara geçen bor; kalsiyum metabolizması, beyin gelişimi, hormonal sistem, kanser hücrelerinin kontrolü, kemik sağlığı ve bağışıklık sistemi üzerinde önemli etkilere sahiptir. Ayrıca, borun gastrointestinal sistem fonksiyonları ve mineral metabolizması üzerinde de belirgin etkiler gösterdiği bildirilmektedir (Aydın ve ark., 2018). Bu nedenle, bu bölümde menopoza dönemindeki kadınlarda bor elementinin iskelet, hormon ve bağışıklık sistemi üzerine olan etkilerine dair güncel bilgilerin sunulması amaçlanmaktadır.

2. KADINLARDA MENAPOZ DÖNEMİ

Menopoz, yumurtalık fonksiyonlarının sona ermesi sonucunda, 12 ay süren amenore sonrası menstruasyonun tamamen durmasıyla karakterize edilen doğal bir fizyolojik süreçtir. Türkiye’de menopoz yaşı ortalama olarak 46–49 yaş aralığında iken, dünya genelinde bu yaş aralığı 50–52’dir. Günümüzde yaşam süresinin uzamasıyla birlikte kadınlar hayatlarının önemli bir bölümünü menopoz döneminde geçirmektedir. Bu nedenle, söz konusu dönemde yaşanan semptomların sağlık ve yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri, kadın sağlığı açısından önemli bir sorun teşkil etmektedir.

Menopoz sürecinde, yaşlanma ve hormonal değişimlerin etkisiyle pek çok kadında yaşam kalitesini düşürebilecek çeşitli semptomlar gelişebilir. En sık karşılaşılan belirtiler arasında uyku bozuklukları, psikolojik değişimler ve osteoporoz yer almaktadır. Bu semptomlar; fizyolojik, zihinsel, sosyal ve cinsel alanlarda belirgin değişimlere neden olabilmektedir. Kadınların yaşam kalitesini koruyabilmek amacıyla bu semptomların yönetimi için çeşitli tedavi yöntemleri uygulanmaktadır (Filiz, 2021).

Kadınların menopoz döneminde karşılaştıkları değişimlere hazırlıklı olmaları, bu sürece ilişkin tutumlarını, semptomların şiddetini ve yaşam kalitelerini doğrudan etkilemektedir. Menopozu yönelik tutumlar, büyük ölçüde kültürel farklılıklara bağlı olarak değişkenlik gösterebilmekte; bu süreç kadınlar tarafından kimi zaman olumlu bir geçiş dönemi, kimi zaman ise travmatik ya da olumsuz bir deneyim olarak algılanabilmektedir (Gönenç ve ark., 2019).

Kadınlarda menopoz sürecinde yaşanan vazomotor semptomlar arasında yüz kızarıklığı, gece terlemesi ve sıcaklama hissi olarak sıralanabilmektedir. Yapılan bir araştırma ile, Avrupa’da yaşayan menopoz sürecindeki kadınların % 55’inin, Amerikada yaşayan kadınların ise % 75’inin sıcaklama hissi yaşadıkları tespit edilmiştir (Friedman ve ark., 2005). Türkiye’de kadınların % 80’i sıcaklama hissinden şikayet etmektedir. Fazla yorgunluk, kişinin potansiyelinden çok aktivite, sigara, kafein, alkol, yağlı ve baharatlı yiyecekler, çevresel etmenlerin sıcaklama hissini artırmasında etkileri olduğu tespit edilmiştir. Sıcaklama hissi menopozun tüm sürecin-

de devam etmektedir. Kadınların % 30'unun günlük hayatlarını etkilediği bilinmektedir. Genellikle sıcaklama hissi ve terlemenin kaynağı stres iken, vücut sıcaklığı, sıcak içecekler, alkol, fiziksel aktivite veya emosyonel faktörler de etkili olmaktadır (Friedman ve ark.,2005; Ertem 2010).

Menopoz sürecinde rastlanan uyku problemleri ise, gece terlemesi ve sıcaklama hissinden sonra görülen en önemli şikayetlerden birisidir. Menopoz döneminde uyku problemleri fazlasıyla görülmekle birlikte, temel sebebinin ne olduğu tam olarak kanıtlanmış değildir. Kadınlarda uykusuzluk prevalansının % 14 ile % 53 arasında değiştiği bildirilmiştir (Cheng ve ark.,2005).

Menopoz sürecindeki hormon farklılıklarının bazı ruhsal sorunlara, duygu durum ve davranışlarında değişikliklere sebep olduğu belirlenmiştir. Bu sorunlardan birkaçı; bireyin kendini kötü, üzgün, duygusal hissetmesi, isteksizlik, ruh halin durumunda değişiklik, sinirli olma, gergin olma, hızlı öfkelenme, huzursuz hissetme, panik olma, gün içindeki performansta düşüş, hafızada gerileme, odaklanmada zorluk ve unutkanlıktır (Özgür,2007; Musial ve ark., 2021).

Menopoz sonrası ve hemen öncesindeki süreçte hormonal ve duygu durum değişikliklerine bağlı olarak, psikolojik sorunlar da görülmektedir. Menopozdan hemen önceki dönemi yaşayanların depresyon açısından risk altında oldukları, özellikle menopoz sonrasında kadınların depresyon sürecini daha yoğun bir şekilde geçirdikleri gözlemlenmiştir (Demirtaş ve ark. 2022; Kuck ve Hogervorst 2024). Tayvan'da yapılan bir araştırmada 40- 55 yaşları arasında 3359 kadın bireyin 145'inde menopozla ilişkili depresyon semptomları tespit edilmiştir. Kadınların genelinde yaş, sigara, gelir durumu, medeni hali, eğitim, hormon tedavisi gibi etmenlerden ötürü depresyon semptomları tespit edilmiştir (Riesco ve ark., 2011).

Menopoz sonrası östrojen azlığına bağlı olarak meydana gelen değişikliklerden biri de ürogenital şikayetlerdir ve kadınlarda menopoz sürecinde en fazla rastlanan problemlerindendir (Wines ve ark., 2001). Amerika'da gerçekleştirilen bir araştırmada, menopozlu kadınların % 27'sinde cinsel problemler, % 19-29'unda duygu durum değişiklikleri, % 6-13'ünde vajinal problemler, %17'sinde ise üriner sistem problemleri görüldüğü tespit edilmiştir (Woods ve ark., 2005). Türkiye'de ise menopozlu kadınların % 30'unun deri kuruluğu, kaşıntı, eklem sorunları ve prolapsus gibi sorunlar yaşadıkları tespit edilmiştir (Arıkan, 2005).

Menopoz sürecinde kadınlarda yumurtalıkların aktivitesinin durması ve östrojen yapım sürecinin sona ermesine bağlı olarak gelişen en önemli risk kardiyovasküler sistem hastalıklarıdır. Bunu kemik dokusunda oluşan kayıp ve bununla birlikte görülen osteoporoz takip etmektedir (Sirola ve ark., 2003). Kemik yoğunluğunun süreçle birlikte azalması ve kemik yapı-

sındaki mikro bozulmalar ile ilişkili olan metabolik bir kemik rahatsızlığı olan osteoporoz, menopoz sürecinde kadın bireylerde oldukça fazla gözlemlenmektedir (Büyükturan ve ark., 2018). Menopoz sürecinde ovaryum aktivitelerinin sona ermesi, vücuttaki östrojen düzeyinin hızlı düşmesine bağlı olarak, kemik kaybında artışa neden olmaktadır (Yong ve ark., 2021).

3. BOR ELEMENTİ

Yer kabuğunda elli birinci sırada yaygın element olan bor elementinin kimyasal sembolü “B” olup, periyodik tabloda IHA grubunun metal olmayan tek elementi olduğu bilinmektedir. Atom numarası 5, atom ağırlığı 10,81, özgül ağırlığı 2,30-2,46 olarak bilinen bor elementinin amorf toz şeklindeki rengi koyu kahverengi ve oldukça gevrek, sert şekilli monoklinik kristal durumunun rengi ise sarımsı kahverengi olduğu bilinmektedir. Ergime noktası ise yaklaşık olarak 2300 °C olarak bilinmektedir (Özkan ve ark.,1997). Boraks (veya sodyum tetraborat), boraks pentahidrat, sodyum perborat, colemanit (bir kalsiyum borat hidrat), borik asit ve uleksit (bir sodyum ve kalsiyum borat hidrat) inorganik bor bileşenleridir (Rondanelli ve ark., 2020). Türkiye coğrafi konumu sayesinde stratejik bir yerdedir ve verimli topraklarında çeşitli madenlere sahiptir. Bu madenler içinde en önemlisi dünya rezervinin %72’sine sahip olması nedeniyle bor elementidir. Dünyada teknolojik açıdan gelişmelerle birlikte, bor elementinin değeri ve kullanımı da artmaktadır (Erkül ve ark.,2005).

Borun vücutta birçok fizyolojik etkisi bulunmaktadır. Kuzey Dakota’da menopoz dönemindeki kadınların normal bor alımının 0,34 ile 2,33 mg/gün arasında değiştiği belirlenmiştir. 0,5 ile 1,0 mg/gün arasındaki bor alımının, sağlık üzerinde yararlı etkiler sağlayan alt sınır olduğu öne sürülmüştür (Nielsen ve ark.,2011). Fakat diyet ile bor alım düzeyi saptamak için yapılan çalışmalarda 63 gün boyunca 3 mg/gün bor takviyesinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar günde 1.0 mg/gün üstünde bor alımının bireylerin sağlığına faydalı olacağını göstermektedir (Kim ve ark., 2008). Borun ana kaynakları besinler ve içme suyudur. Çalışmalar hem hayvanlarda hem de insanlarda, ağızdan alınan borun yaklaşık %90 oranında emildiği gösterilmiştir Meyveler ve yapraklı sebzeler gibi bitkisel besinler, kabuklu yemişler, baklagiller, şarap ve biranın bor içeriğinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Besinlerde en yüksek bor içerikleri avokado, fıstık ezmesi, kuru erik suyunda olduğu belirlenmiştir (Anderson ve ark.,1994). Bunun yanı sıra kahvede 29 µg / 100 g, sütte 18 µg / 100 g, yer fıstığında 1700 µg / 100 g ve yer fıstığı ezmesinde 1450 µg / 100 g, şarapta 610 µg / 100 g ve kuru üzümde 2200 µg / 100 g) oranında bulunur. Ancak, sadece bitkiler inorganik bor bileşiklerini (borik asit veya boratlar gibi) metabolize edebilirler ve bunları örneğin mono- veya di-sakkarit borat esterlerine dönüştürebilirler, bunlar daha sonra hayvan ve insan hücreleri tarafından etkili bir şekilde asimile edilir (Rondanelli ve ark., 2020).



Şekil 1: Bor elementinin bulunduğu besinler (Kontaş Aşkar ve ark.,2018).

Bor elementi metabolizma gibi yaşamsal süreçlerle ilişkili birçok maddenin kullanımını etkiler; bu maddeler arasında makro elementler, trigliseritler, karbonhidratlar, aminoasitler ve proteinler gibi azot içeren bileşikler, reaktif oksijen türevleri ve östrojen bulunur. Türkiye’de bor elementinin alımı sonucu bireylerin sağlığına etkilerini araştırmak amacıyla sebzeler, meyveler ve bazı besinlerin bor seviyeleri tespit edilmiştir. Toprağında bor bulunan bölgelerde yetişen sebze ve meyvelerde en fazla bor seviyeleri antep fıstığı, üzüm yaprağı, vişne, ayva, şeftali, üzüm, yeşil fasulye, olgunlaşmamış şeftali ve maydanozda tespit edilmiştir. Ülkemizin borat yatakları üzerinde ve yakınındaki bölgelerde gerçekleştirilen araştırmalarda günlük olarak 10-20 mg bor alımının sağlık üzerinde olumlu etkisi olduğu tespit edilmiştir (Şimşek ve ark., 2003).

Bor elementi fizyolojik düzeylerde alındığında beyin, iskelet ve bağışıklık sistemi gibi vücuttaki birçok sistem üzerinde olumlu etkiler gösterebilir. Hücre zarının işlevi veya stabilitesi açısından borun hayati bir rolü vardır. Hormon aktivitesine verdiği yanıt, zarlar arası sinyal oluşumunu veya düzenleyici katyon ve anyonların zarlar arası hareketini etkileyebilir (Nielsen, 1986)

4. KADINLARDA MENAPOZ DÖNEMİNDE BORUN KEMİK VE HORMON METABOLİZMASI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Kemik metabolizması, yeniden yapılanma ya da iskeletin eski hücrelerinden arındırılması (kemik rezorpsiyonu) ve yeni kemik hücrelerinin oluşumu (ossifikasyon veya kemik yapım süreci), yaşam boyu süren bir süreçtir. Yaşamın ilk yılında iskeletin neredeyse %100'ü değişmektedir. Yetişkinlerde ise bu yeniden yapılanma/metabolizma oranı yıllık %10 civarındadır. Diğer hücrelerimiz gibi kemiklerimiz de canlıdır ve birçok farklı hücre, protein, damar, sinir ve katı mineral matristen oluşan kemiklerimiz, yaşam süreçlerini kontrol eder; bu süreçlerin bütünü kemik metabolizması olarak adlandırılır. Kemik metabolizması bazı hormonlar tarafından düzenlenir ve birçok faktörden etkilenir (Bab ve ark., 1994)

İskeletimizi oluşturan kemiklerin işlevi; vücudu taşımak, iç organları korumak, hareket için kaslara bağlantı sağlamak, kan üretimi için ortam oluşturmak ve mineral deposu olmaktır. İskelet, kemik hareketlerinin hızlı olabilmesi için hafif, ağırlık taşıyabilmesi için güçlü ve sağlam, ağırlık taşıırken bükülmemesi için dirençli, yerçekimine karşı koyacak kadar sağlam ve çarpışmalarda oluşabilecek enerjiyi emebilecek kadar esnek olmalıdır. Kemik, omurgalı iskeletin bir parçasını oluşturan sert bir organdır. Hayat boyunca kemikler şekil ve boyut değiştirir. Kemik oluşumu, yaklaşık 30 yaşında en yüksek kemik kütlesine ulaşılan kadar devam eder. Normal yaşlanma sürecinde kemiklerde değişiklikler meydana gelir. Kemikler aynı zamanda hematopoez (kan hücresi üretimi) yapılan yerlerdir ve Ca, Mg, P, Na ve homeostatik işlevler için gerekli olan diğer iyonların depolandığı yapılardır. Kemiklerin %25'i organik maddelerden oluşur ve bu organik bileşenlerin %90'ı kolajen, glukozaminler, glikoproteinler, lipitler ve peptitlerden meydana gelir (Kontaş Aşkar ve ark., 2018; Gülbahar ve ark., 2022)

Nutrasotikler, sağlık açısından fayda sağlayan ve besinlerde bulunan etken maddelerdir. Bor elementi de birçok yaşamsal işlev için gerekli olan temel bir mikrobese ve nutrasotiktir. Borun çalışma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, memelilerde bor; fosfor, magnezyum ve özellikle kalsiyum aracılığıyla paratiroid fonksiyonunu düzenler. Borun kemik yapımında önemli etkileri olan Mg, D vitamini, P, Ca, minerallerinin metabolizmasını olumlu yönde etkilediği de bildirilmiştir (Hunt, 2012; Gülbahar ve ark., 2022).

Bor kalsiyum, fosfor, D vitamini, magnezyum gibi birçok elementin metabolizmasında regülatör bir rol oynar (Devirian ve ark., 2003). Menapoz sürecinde osteoporoz oluşumu görülen kadınların serum kalsitonin düzeyleri, diğer bireylere kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Serumda kalsitonin düzeyinin yüksek olması, kalsiyum atılımını artırır. Bor günlük

olarak uygun düzeyde alındığında serumdaki kalsitonin düzeyi azalmakta, parathormon düzeyi artmakta ve kalsiyum atılımı da azalmaktadır. Borun mineral metabolizmasını olumlu yönde etkilemesi ve serumdaki kalsitonin miktarını azaltması gibi etkilerine bağlı olarak, bor elementi osteoporoz riskinin önlenmesinde oldukça etkilidir (Atteia, 2025).

Bor, optimum kan kalsiyum seviyelerinin ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynar (Sissons, 2022; Charde ve ark. 2023). Menopoz öncesi ve sonrası kadınlar üzerinde yapılan araştırmalara göre, bor takviyesi kadınların idrarla daha az kalsiyum ve magnezyum atmasına neden olarak vücutta bu iki mineralin seviyelerinin yükselmesine yol açmaktadır. Osteoporozu önlemek için bor takviyesinin mineraller ve D vitamini ile birlikte kullanımı oldukça önemlidir. Bor yarı ömrünü uzatarak D vitamini kullanımına yardımcı olur. Yapılan bir çalışmada, bor eksikliği olan sıçanlarda kemik iyileşmesinde bozulma gözlemlenmiştir (Alicea ve Fathman, 2024). Ghanizadeh ve ark. (2014), 8 hafta boyunca günlük 1,23 mg bor + 0,7 mg florid takviyesinin, 34 erkek sıçanda kemik dayanıklılığını ve mekanik özelliklerini artırdığını bulmuştur. Günümüzde osteoporoz, raşitizm ve D vitamini eksikliği gibi kemik metabolizması sorunları yaygın bir halk sağlığı problemidir. Bu nedenle, bor takviyesinin diğer mineraller ve D vitamini ile kullanımı, kemik ile ilişkili hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde faydalı olabilir (Kontaş Aşkar ve ark., 2018; Atteia, 2025)

Aynı zamanda bor elementi steroid hormon metabolizması üzerinde de etkilidir (Samman ve ark., 2011). Bor hidroksilasyon reaksiyonlarına katılarak, steroid hormon metabolizmasını etkiler ve steroid hormonların seri bir halde degradasyon uğramasını önler (Devirian ve ark., 2003; Esterez-Furogozo ve ark. 2023). Bor takviyesi alan kadınlarda, östrojen tedavisinin etkilerine benzer şekilde, estradiol ve kalsiyum seviyeleri ölçülebilir şekilde daha yüksektir. Sıcak basması veya gece terlemesi yaşayan 43 menopozlu kadınla yapılan bir çalışmada, 60 gün boyunca 2,5 mg bor takviyesinin genel olarak menopoz rahatsızlıklarını hafifletmede etkili olmadığı belirlenmiştir. Bor takviyesi ayrıca kandaki aktif östrojen ve tiroid hormonlarını da artırdığı bu çalışma ile belirlenmiştir. Bu hormonlar sağlıklı kemiklerin korunmasında rol oynar. Östrojen düzeyinin artması kemiklerden kalsiyum kaybını azaltmaktadır. Ayrıca östrojen yumurta kalitesi, sağlıklı libido ve iyi hissetme için de önemlidir. Bu nedenle bor elementinin günlük olarak doğru seviyelerde alınması menopoz semptomlarının ve özellikle osteoporozun önlenmesi veya hafifletilmesinde büyük önem taşımaktadır (Nielsen, 1997; Charde ve ark. 2023; Alicea ve Fathman 2024).

Diyette yetersiz bor alımının; el göz koordinasyonu, algı, dikkat, yakın ve uzak geçmişi anımsama gibi zihinsel faaliyetlerde azalmaya sebep olduğu belirlenmiştir. Ayrıca diyetle alınan bor elementi düzeyinin azal-

ması, elektroansefalogram performansının da azaldığı tespit edilmiştir (Penland,1998). Yapılan çalışmalarda bor elementinin organizmadaki yetersizliğinin, kalsiyum metabolizmasının bozulmasına, beyinde elektriksel iletimde düşmeye, dikkat eksikliğine sebep olduğu tespit edilmiştir. Menopoz sürecinde de bor alımı yetersizliğinde beyinde östrojen reseptörü sayısında azalma, serotonerjik sistemin bozulması, inflamasyon meydana gelmesi, oksidatif stresin artması ve apoptoz oluşumu gibi durumlar meydana gelmektedir. Menopoz sürecindeki kadınlar, aslen östrojen eksikliğine bağlı olarak oksidatif stres bakımından risk altındadırlar. Menopoz sürecinde östrojen eksikliğinin Alzheimer ve serebral iskemi gibi oksidatif stresin sebep olduğu nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı bildirilmiştir (Goldbloom ve ark.,1953).

5. KADINLARDA MENAPOZ DÖNEMİNDE BORUN BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Yapılan çalışmalarla borun bağışıklık sistemi üzerinde de etkili olduğu ve anti inflamatuvar özellik gösterdiği belirlenmiştir. Bor takviyesinin yüksek C Reaktif Protein (CRP) ve Tümör Nekroz Faktör-Alfa (TNF-a) gibi inflamatuvar biyobelirteçlerin seviyelerini düşürdüğü belirlenmiştir. Kalsiyum fruktoborat hücre zarında bulunan sitokinlerin spesifik glikoprotein reseptörlerine bağlanarak, hücresel ve enzimatik düzeyde inflamatuvar moleküllere karşı koruyucu etki gösterir. Ayrıca bor takviyesinin, lenfositlerin yüzdesini azalttığı, polimorfonükleer lökositlerin yüzdesini arttırdığı ve beyaz kan hücresi sayısını önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (Alicea ve Fathman, 2024). Yapılan bir çalışmada anti inflamatuvar özellikleri nedeniyle borun adet kramplarını azaltmak için bile kullanılabileceği belirlenmiştir. Ayrıca bor takviyesinin yangı ile karakterize bir durum olan osteoartrit semptomlarını azalttığı saptanmıştır (Nikkakh ve ark., 2015). Kronik inflamasyon ve kemik kaybı arasında güçlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir. İnflamasyon menopozda aşırı kemik rezorpsiyonundan oluşumunda yardımcı olabilir ve böylece kemik kütle yoğunluğunun azalmasına neden olabilir. IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin osteoklast aktivitesini arttırdığı, C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin ise alkalın fosfataz (ALP) aktivitesi ile pozitif ilişkili olduğu belirlenmiştir (Rondanelli ve ark. 2020)

Ayrıca bor takviyesi antioksidan enzimler olan SOD ve katalaz aktivitesi ile önemli bir antioksidan olan glutatyonu artırır. Böylece menopoz sürecinde meydana gelen semptomlar ve hastalıklara bağlı olarak gelişen oksidatif strese karşı koruma vücudu korur. Ayrıca ağızdan uygulandığında, strese karşı fizyolojik tepkinin belirtilerini (rahatsızlık, eklem sertliği ve kemik kaybı dahil) iyileştirmede, C-reaktif protein (CRP) ve diğer sitokinlerin serum seviyelerini düzenlemede etkili olduğu görülmektedir Aynı zamanda borun özellikle borik asit, kadınlarda sıklıkla gelişen mantar en-

feksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu nedenle, bor takviyesinin alınması, *Candida albicans* gibi yaygın mantar enfeksiyonlarının tedavisine yardımcı olabilir (Pizzorno, 2015).

6. SONUÇ

Menopoz süreci kadınların hayatının 1/3'ünden fazlasını içermektedir (Depypere ve ark.,2016). Menopoz sürecindeki sorunlar her kadını farklı bir şekilde etkilemekte ve kadınların hayat standartını düşürmektedir. Bu nedenle kadınlar menopoz sürecinde ortaya çıkan sağlık problemleri ile başa çıkmak amacıyla çoğunlukla sağlık kuruluşuna gittiği, tıbbi destek aldıkları, tamamlayıcı ve alternatif tıp metodlarını uyguladıkları, diyet yaptıkları, sigara ve alkol kullanımını azalttıkları, egzersiz yaptıkları, psikolojik ve sosyal yardım almaktadırlar (Matsuzaki ve ark.,2018). Menopoz sürecinde ortaya çıkan sağlık problemlerinin şiddetini ve kadının hayatına negatif etkisinin düşürülmesini amaçlayan tıbbi ve alternatif tedavi metodları vardır (Erbil, 2018).

Bor elementi insanlar ve bitkiler için elzem olan bir mineraldir. Diyetle alınan bor elementinin birçok metabolik enzimin aktivitesini, steroid hormonlarının metabolizmasını, iskelet ve bağışıklık sistemini etkilediği bilinmektedir. Menopoz dönemindeki kadınlarda görülen osteoporoz, beyin fonksiyonları ve kemik metabolizması değişimlerinde de bor elementi takviyesinin bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir. Bu sebeple kadınların menopoz sürecini daha sağlıklı geçirebilmeleri için, bor elementinin menopozdaki olası etkilerinin ortaya konulması için daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Alicea M., Farthman A. On birth control or menopausal? Consider boron for bone health. Erişim Adresi: <https://naturalwomanhood.org/uses-of-boron/> Erişim Tarihi: 01.10.2024
- Anderson DL, William CC, Tyler RL. Concentrations and intakes of H, B, S, K, Na, Cl, and NaCl in foods. *Journal of Food Composition and Analysis*, 1994; 7(1-2), 59-82.
- Arıkan İİ. Postmenapozal hastalarda vücut kitle indeksi ve hormon profilinin endometriyal kalınlığa etkisi. *Uzmanlık Tezi*, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005.
- Atteia HH. Combined supplementation of magnesium and boron ameliorate menopause-associated osteogenic disturbances in ovariectomized rats. *Biological Trace Element Research*, 2025.
- Aydın G, Eseceli B. Borun insan sağlığı üzerine etkisi. *Journal of Health Science Institute*, 2018; 9(2), 1-2.
- Bab IA, Einhorn TA. Polypeptide factors regulating osteogenesis and bone marrow repair. *Journal of Cellular Biochemistry*, 1994; 55(3), 358-365.
- Büyükturan Ö, Büyükturan B, Koçak FAM. Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda torakal ve lumbal bölgenin eğrilikleri ile osteoporoz şiddeti arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, 2018; 6(1), 77-82.
- Charde SH, Joshi A, Raut JA. Comprehensive Review on Postmenopausal Osteoporosis in Women. *Cureus*. 2023 ;9;15(11):e48582. doi: 10.7759/cureus.48582.
- Cheng MH, Lee SJ, Wang SJ, Wand PH, Fuh JL. Does menopausal transition affect the quality of life? *Maturitas*, 2005; 14(5), 885-890.
- Depypere H, Pintiaux A, Desreux J, Hendrickx M, Neven P, Marchowicz E, Albert V, Leclercq V, Van den Branden S, Rozenberg S. Coping with menopausal symptoms: an internet survey of Belgian postmenopausal women. *Maturitas*, 2016; 90, 24-30.
- Demirtaş FA, Fırat B, Şahin, N. Menopoz ve cinsel yaşam: Sistematik derleme. *Androl Bul* 2022;24:155–162.
- Devirian T, Volpe S. The physiological effects of dietary boron. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2003; 43(2), 219-231.
- Erbil N. Attitudes towards menopause and depression, body image of women during menopause. *Alexandria Journal of Medicine*, 2018; 54(39), 241.
- Erkül F, Helvacı C. Stratigraphy and geochronology of the Early Miocene volcanic units in the Bigadiç Borate Basin, Western Turkey. *Turkish Journal of Earth Sciences*, 2005; 14, 227-253.
- Ertem G. Kadınların menopoz sonrası yaşam kalitelerinin incelenmesi. *Uluslara-*

- rası *İnsan Bilimleri Dergisi*, 2010; 7, 471.
- Estevez-Fregoso E, Kilic A, Rodríguez-Vera D, Nicanor-Juárez LE, Romero-Rizo CEM, Farfán-García ED, Soriano-Ursúa MA. Effects of Boron-Containing Compounds on Liposoluble Hormone Functions. *Inorganics*. 2023; 11(2):84. <https://doi.org/10.3390/inorganics11020084>
- Filiz P, Geçici F. Menopoz dönemindeki kadınların gözüyle menopoz. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 2021; 15(4), 809-818.
- Friedman SH, Sajatovic M, Schuermeyer IN, Safavi R, Hays R, West. Menopause-related quality of life in chronically mentally ill women. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 2005; 35, 259-271.
- Ghanizadeh G, Babaei M, Naghii MR, Mofid M, Torkaman G, Hedayati M. The effect of calcium, vitamin D, boron, and increased fluoride intake on bone mechanical properties and metabolic hormones in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 2014; 30(3), 211-217.
- Goldbloom RB, Goldbloom A. Boric acid poisoning: report of four cases and review of 109 cases from the world literature. *The Journal of Pediatrics*, 1953; 43(6), 631-643.
- Gönenç İM, Koç G. Menopoz dönemine yönelik uygulanan eğitim programının tutumlara etkisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2019; 10(1), 29-33.
- Gulbahar A, Ozgur Cakal G., Dincer Cengiz S, Caglar GS. The Dietary, Serum and Urine Analysis of Boron and Micronutrients in Postmenopausal Women. *Clin Exp Health Sci* 2022; 12: 812-816.
- Hunt CD. Dietary boron: progress in establishing essential roles in human physiology. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2012; 26(2-3), 157-160.
- Kim MH, Bae YJ, Lee YS, Choi MK. Estimation of boron intake and its relation with bone mineral density in Korean females. *Biological Trace Element Research*, 2008; 125(3), 213-222.
- Kontaş Aşkar T, Er H, Demirdöğen RE. Bir nutrasötik olarak borun kemik metabolizmasına etkileri. *Eurasian Journal of Health Sciences*, 2018; 1(1), 7-12.
- Kuck MJ , Hogervorst E. Stress, depression, and anxiety: psychological complaints across menopausal stages. *Frontiers in Psychiatry*, 2024; 15, 1-10.
- Matsuzaki K, Fukuoka M, Uemura H, Yasui T. Differences in strategies for coping with menopausal symptoms in full-time and part-time workers. *International Journal of Nursing and Midwifery*, 2018; 10, 1-7.
- Musial N, Ali Z, Grbevski J, Veerakumar A, Sharma P. Perimenopause and First-Onset Mood Disorders: A Closer Look. *Focus*, 2021; 19 (3): 269-378.
- Nielsen FH. Other elements: Sb, Ba, B, Br, Cs, Ge, Rb, Ag, Sr, Sn, Ti, Zr, Be, Bi, Ga, Au, In, Nb, Sc, Te, Tl, W. In: Mertz W (Ed.). *Trace Elements in Human*

- and Animal Nutrition*. Academic Press, New York, 1986; 415-463.
- Nielsen FH, Meacham SL. Growing evidence for human health benefits of boron. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 2011; 16(3), 169-180.
- Nielsen FH. Boron in human and animal nutrition. *Plant and Soil*, 1997; 193(1-2), 199-208.
- Nikkhah S, Dolatian M, Naghii MR, Zaeri F, Taheri SM. Effects of boron supplementation on pain in primary dysmenorrhea. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 2015; 21(2), 79-83.
- Özgür N. Klimakterium dönemindeki kadınların yaşadıkları semptomlar ve başa çıkma yolları. *Yüksek Lisans Tezi*, Marmara Üniversitesi, 2007.
- Özkan ŞG, Çebi H, Delice S, Doğan M. Bor minerallerinin özellikleri ve madenciligi. 2. *Endüstriyel Ham Maddeler Sempozyumu*, İzmir, 1997; 24-228.
- Penland JG. The importance of boron for brain and psychological function. *Biological Trace Element Research*, 1998; 66(1-3), 299-317.
- Pizzorno L. Nothing boring about boron. *Integrated Medicine Clinical Journal*, 2015; 14(4), 35-48.
- Riesco E, Choquette S, Audet M, Tessier D, Dionne IJ. Effect of exercise with phytoestrogens on quality of life. *Climacteric*, 2011; 14(5), 573-580.
- Rondanelli M, Faliva MA, Peroni G, Infantino V, Gasparri C, Iannello G, et al. Pivotal role of boron supplementation on bone health: a narrative review. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2020; 62, 126577.
- Samman S, Foster M, Hunter D. The role of boron in human nutrition and metabolism. In: *Boron Science: New Technologies and Applications*, 2011; 73-82.
- Sissons B, Should I take boron during menopause? Erişim Adresi: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/boron-benefits-menopause> Erişim Tarihi: 15.06.2022
- Şimşek A, Velioğlu YS, Coşkun AL, Saylı BS. Boron concentrations in foods from borate-producing regions. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2003; 83(6), 586-592.
- Sirola J, Kroger H, Honkanen R, Jurvelin JS, Sandini L, Tuppurainen MT. Factors affecting bone loss around menopause. *Maturitas*, 2003; 45, 159-167.
- Wines N, Wilstead E. Menopause and skin. *Australasian Journal of Dermatology*, 2001; 42, 149-160.
- Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause. *The American Journal of Medicine*, 2005; 118(12), 14-24.
- Yong EL, Logan S. Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment. *Singapore Medical Journal*, 2021; 62(4), 159-166.

KÖPEKLERDE VEKTÖR KAYNAKLI NAKLEDİLEN RİKETSİYAL PATOJENLER VE SEBEP OLDUKLARI ZOONUZ HASTALIKLAR

Ayşe EVCİ¹, Özlem DERİNBAY EKİCİ²

¹Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı,
KONYA, TÜRKİYE

E-Mail: ayse.evci@selcuk.edu.tr, ORCID: 0000 0003-4526-4467

²Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı,
KONYA, TÜRKİYE

E-Mail: oderinbay@selcuk.edu.tr, ORCID: 0000-0002-0509-091X

1. GİRİŞ

Köpekler, insanlar ile yakın temas halinde bulunmaları ve evcil hayvan olarak yaygın şekilde beslenmeleri nedeniyle, riketsiyal patojenler açısından dikkate değer rezervuarlar olarak kabul edilmektedir (Deshpande ve ark., 2023). Bu durum yalnızca veteriner hekimliği açısından değil, aynı zamanda halk sağlığı perspektifinden de önemli sonuçlar doğurmaktadır. Özellikle keneler aracılığıyla taşınan vektör kaynaklı riketsiyal hastalıklar, köpeklerde dünya genelinde ciddi sağlık sorunlarına yol açmaktadır (Ali ve ark., 2023). Bu hastalıkların yaygınlığını belirleyen faktörler arasında vektörlerin ekolojik adaptasyon yetenekleri, iklim koşullarının değişkenliği ve çevresel faktörlerin çeşitliliği öne çıkmaktadır (Estrada-Peña 2008).

Keneler, riketsiyal patojenlerin en önemli biyolojik vektörleri arasında yer almakta olup, köpeklerde enfeksiyonların ortaya çıkmasında kritik bir rol oynamaktadır. Vektörlerin yüksek bolluğu ve farklı coğrafi bölgelerdeki çevresel uyum kapasiteleri, bu hastalıkların endemik hale gelmesine ve zaman zaman epidemik dalgalanmalar göstermesine neden olmaktadır. İklim değişiklikleri, sıcaklık ve nem oranlarındaki artış, kenelerin yaşam döngüsünü ve popülasyon yoğunluğunu doğrudan etkileyerek riketsiyal enfeksiyonların yayılımını kolaylaştırmaktadır (Parola ve Raoult 2001).

Köpeklerde görülen riketsiyal enfeksiyonlar çoğu zaman subklinik seyretmekte, yani belirgin klinik semptomlar göstermeden ilerlemektedir. Bu durum, enfeksiyonların fark edilmeden uzun süre devam etmesine ve

köpeklerin farkında olunmadan patojenlerin taşıyıcısı haline gelmesine yol açmaktadır. Subklinik seyir, köpeklerin sağlığını doğrudan tehdit etmese de, zoonotik potansiyeli nedeniyle insan sağlığı açısından ciddi bir risk oluşturmaktadır. Köpeklerin insanlarla olan yakın ilişkisi, aynı yaşam alanlarını paylaşmaları ve ortak çevresel faktörlere maruz kalmaları, riketsiyal patojenlerin insanlara taşınma ihtimalini artırmaktadır. Bu nedenle, köpeklerde vektör kaynaklı riketsiyal hastalıkların kontrolü yalnızca veteriner hekimliği uygulamalarının bir parçası olarak değil, aynı zamanda halk sağlığı stratejilerinin de önemli bir bileşeni olarak ele alınmalıdır. Düzenli tarama programlarının uygulanması, köpeklerde subklinik enfeksiyonların erken dönemde tespit edilmesine olanak sağlayarak hem hayvan sağlığının korunmasına hem de zoonotik bulaş riskinin azaltılmasına katkıda bulunur. Bunun yanı sıra, vektör kontrol önlemlerinin (örneğin kenelerin eradikasyonu, insektisit uygulamaları, çevresel düzenlemeler) sistematik şekilde yürütülmesi, hastalıkların yayılımını sınırlamak açısından kritik öneme sahiptir. Risk bölgelerinde yaşayan toplumların ve köpek sahiplerinin farkındalık düzeyinin artırılması da bu sürecin ayrılmaz bir parçasıdır. Eğitim programları, bilgilendirme kampanyaları ve veteriner hekimlerin yönlendirmeleri sayesinde, köpek sahipleri hem kendi hayvanlarını koruma hem de zoonotik bulaş riskini azaltma konusunda daha bilinçli hale gelebilirler. Bu yaklaşım, köpeklerde riketsiyal enfeksiyonların kontrolünde entegre bir strateji oluşturulmasını mümkün kılar (Otranto ve Dantas-Torres 2010; Day 2011; Dantas-Torres 2015).

Köpeklerde vektör kaynaklı riketsiyal hastalıklar, subklinik seyirleri ve zoonotik potansiyelleri nedeniyle hem veteriner hekimlik hem de halk sağlığı açısından dikkate alınması gereken önemli bir risk faktörüdür. Düzenli tarama, etkin vektör kontrol önlemleri ve toplum farkındalığının artırılması, bu enfeksiyonların kontrolünde temel stratejiler olarak öne çıkmaktadır (Estrada-Peña 2008). Bu bölümde köpeklerde vektör kaynaklı riketsiyal patojenler ve sebep oldukları zoonoz hastalıklar hakkında güncel bilgilerin verilmesi amaçlanmaktadır.

2. KÖPEKLERDE KENE KAYNAKLI RİKETSİYAL PATOJENLER

Köpeklerde kene kaynaklı riketsiyal patojenler üç ana gruba ayrılır. Bu gruplar *Ehrlichia*, *Anaplasma* ve *Rickettsia* türlerini içerir. Köpeklerde farklı klinik tablolar oluşturur ve zoonotik potansiyelleri nedeniyle hem veteriner hekimlikte hem de halk sağlığında önem taşır (Tunç ve Aktaş 2016).

Tablo 1. Köpeklerde Kene Kaynaklı Riketsiyal Patojen Grupları

GRUP	ÖNEMLİ TÜRLER	KÖPEKLERDE KLİNİK ÖNEMİ	ZOONOTİK RİSK
<i>Ehrlichia</i> sp.	<i>Ehrlichia canis</i> <i>E. ewingii</i>	Monositik ehrlichiosis, ateş, lenfadenopati, trombositopeni	Yüksek (özellikle <i>E. ewingii</i>)
<i>Anaplasma</i> sp.	<i>Anaplasma phagocytophilum</i> <i>A. platys</i>	Granulositik anaplasmosis, trombositopeni	Yüksek (<i>A. phagocytophilum</i> insanlarda da hastalık yapar)
<i>Rickettsia</i> sp.	<i>Rickettsia rickettsii</i> <i>R. conorii</i>	RMSF (Rocky Mountain spotted fever), Akdeniz benekli ateşi	Çok yüksek, ciddi zoonozlar

2.1.Ehrlichia Grubu

2.1.1.Etken ve Taksonomisi

Köpek ehrlichiosisine neden olan başlıca etken *Ehrlichia canis* olup, bu bakteri *Rickettsiaceae* ailesine ve *Ehrlichia* cinsine ait, küçük, pleomorfik ve obligat intraselüler bir mikroorganizmadır (Huxsoll 1990; Waner ve ark., 1999). Gram negatif sınıfta yer almakla birlikte, hücre duvarı yapısı klasik gram negatif bakterilerden bazı farklılıklar göstermektedir (Dumler ve ark., 2001). *E. canis* özellikle monositlere tropizm gösteren lökositofilik bir bakteri olarak tanımlanır ve enfeksiyon sırasında monositlerin sitoplazmasında vakuoller içinde morula adı verilen inklüzyon cisimcikleri oluşur (Diniz ve ark., 2008). Bu morfolojik yapılar Romanowski, Machiavello ve gümüş boyaları ile farklı renklerde boyanarak mikroskop altında ayırt edilebilir (Taylor ve ark., 2013).

Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar, *E. canis* genomunun tek bir dairesel kromozomdan oluştuğunu ve yaklaşık 925 proteini kodladığını göstermiştir. Genomun yaklaşık yüzde 27'sinin kodlamayan dizilerden oluşması, gen düzenlenmesi ve patojen-konak etkileşimleri açısından dikkat çekici bulunmuştur (Mavromatis ve ark., 2006). Filogenetik analizlerde ise 16S rRNA gen dizilimi, *Ehrlichia* türlerinin klamidyalardan ziyade riketsiyalara daha yakın olduğunu ortaya koymuştur (Ristic ve Huxsoll 1984). Bu bulgular, morfolojik benzerliklerin yanıltıcı olabileceğini ve taksonomik sınıflandırmada moleküler verilerin önemini vurgulamaktadır.

Köpeklerde görülen Ehrlichiosis tabloları arasında en yaygın olanı *E. canis* kaynaklı Canine Monositik Ehrlichiosis (CME) olup, bunun dışında *E. ewingii*'nin neden olduğu Canine Granulositik Ehrlichiosis (CGE) ve *E. chaffeensis*'in yol açtığı monositik enfeksiyonlar da rapor edilmiştir (Eliotok ve Ungur 2016; Tunç ve Aktaş 2016). Bu türler arasında genetik yakın-

lıklar bulunmakta ve yapılan sınıflandırmalarda *E. canis*, *E. chaffeensis* ve *E. ewingii* genogrup I içerisinde yer almaktadır (Skotarczak 2004).

2.1.2.Epidemiolojisi

Ehrlichia canis enfeksiyonu, köpeklerde en yaygın görülen monositik ehrlichiosis tablosunun başlıca etkenidir ve dünya genelinde tropikal ile subtropikal iklim kuşaklarında daha yüksek prevalans göstermektedir (Buhles ve ark., 1974; Breitschwerdt 1999; Dumler ve ark., 2001). Hastalık ilk kez 1935 yılında Cezayir’de tanımlanmış, daha sonra Amerika Birleşik Devletleri’nde ve farklı kıtalarda rapor edilmiştir (Donatien ve Lestoquard 1937; Skotarczak 2004). Vektör olarak en önemli tür *Rhipicephalus sanguineus* olup, bu kenenin yayılımı hastalığın coğrafi dağılımını doğrudan etkilemektedir (Tunç ve Aktaş 2016). Enfekte keneler, kan emme sonrasında patojeni uzun süre bulaştırma kapasitesine sahiptir ve bu durum köpek popülasyonlarında enfeksiyonun sürekliliğini sağlamaktadır (Sharma ve ark., 2010).

Türkiye’de yapılan seroepidemiolojik çalışmalar, farklı bölgelerde değişen prevalans oranlarını ortaya koymuştur. Örneğin, Sinop’ta %18,28, Antalya’da %14,66–17,7, Aydın’da %7, Iğdır’da %1 ve Ege Bölgesi’nde %41,5 oranında seropozitiflik bildirilmiştir (Batmaz ve ark., 2001, Küçüker ve Şahinduran 2018, Topal 2023). Ayrıca Ayvalık ve çevresinde yapılan bir çalışmada sokak köpeklerinde %69,4 gibi yüksek bir seropozitiflik oranı saptanmıştır (Cihan ve ark., 2010). Bu veriler, hastalığın ülkemizde yaygın olduğunu ve bölgesel farklılıklar gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Epidemiolojik açıdan dikkat çekici bir nokta da, bazı köpek ırklarının enfeksiyona karşı daha duyarlı olmasıdır. Özellikle Doberman, Pinscher ve Alman Çoban köpeklerinde daha şiddetli klinik formlar gözlenmiş, bunun yetersiz immün yanıtla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Brouqui ve ark., 1991; Kumar ve ark., 2020). Bu durum, genetik yatkınlık ve bağışıklık sistemi farklılıklarının hastalığın seyrinde önemli rol oynadığını göstermektedir.

2.1.3. Patogenez

Ehrlichia canis enfeksiyonu, başlıca vektör olan *Rhipicephalus sanguineus*’un kan emmesi sırasında konağa aktarılır ve enfeksiyonun bulaşma mekanizması transstadial ve intrastadial geçişlerle gerçekleşir (Breitschwerdt 1999; Tunç ve Aktaş 2016). Patojen, konağa girdikten sonra öncelikli olarak monositler ve makrofajlar gibi hücreleri istila eder; bu hücrelerin sitoplazmasında vakuoller içinde morula adı verilen inklüzyon cisimcikleri oluşturur (Diniz ve ark., 2008). Enfeksiyonun erken evrelerinde monositoz gözlenebilirken, ilerleyen dönemlerde lökopeni ve trombositopeni gelişir. Özellikle trombositopeni, hastalığın en karakteristik hematolojik bulgularından biri olup, immün aracılı yıkım, dalakta sekestrasyon

ve damar endotelinde inflamatuvar değişiklikler gibi mekanizmalarla ilişkilidir (Harrus ve ark., 1997).

Klinik seyir genellikle akut, subklinik ve kronik olmak üzere üç evrede incelenir. Akut faz, enfeksiyonu takiben 8–20 günlük inkübasyon süresinden sonra başlar ve 2–4 hafta sürer. Bu dönemde ateş, depresyon, anoreksi, lenfadenopati ve kanama diyatezi gibi bulgular ortaya çıkar (Dodurka ve Bakirel 2002). Subklinik faz aylarca hatta yıllarca sürebilir; bu dönemde köpekler klinik belirti göstermeden hafif trombositopeni ile enfekte kalabilirler. Kronik faz ise kemik iliği hipoplazisi, pansitopeni ve şiddetli kanamalarla karakterizedir ve yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir (Peters 2000; Kumar ve ark., 2020).

Patogeneizde konağın immün yanıtı belirleyici rol oynar. Bazı köpek ırklarında, özellikle Doberman Pinscher ve Alman Çoban köpeklerinde, yetersiz immün yanıt nedeniyle hastalığın daha şiddetli seyretmesi genetik yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir (Brouqui ve ark., 1991). Ayrıca trombositlerle ilişkili immünglobulin G antikorlarının varlığı ve trombosit migrasyonunu inhibe edici faktör (PMIF) gibi mediatörlerin rolü, trombositopeninin patofizyolojisini açıklayan önemli mekanizmalar arasında yer almaktadır (Peters 2000).

2.1.4. Klinik Bulguları

Ehrlichia canis enfeksiyonunu akut fazında ateş, depresyon, iştahsızlık, kilo kaybı, lenfadenopati, burun kanaması, mukozalarda peteşiler ve ödem gibi hematolojik bozukluklara bağlı bulgular gözlenir (Dodurka ve Bakirel 2002; Elitok ve Ungur 2016). Ayrıca trombositopeni, nefes darlığı ve merkezi sinir sistemi disfonksiyonları da akut evrede rapor edilmiştir (Skotarczak 2004).

Subklinik fazda köpekler klinik belirti göstermeden hafif trombositopeni ile enfekte kalabilirler. Vücut ağırlığının normale dönmesi ve ateşin düşmesi tipiktir. Ancak organizma çoğu köpekte hücre içinde persiste ederek kronik faza geçişe neden olur (Peters 2000). Kronik fazda ise şiddetli anemi, pansitopeni, kemik iliği hipoplazisi, kaşeksi, epistaksis ve deri altı kanamalar gibi ağır klinik bulgular ortaya çıkabilir (Kumar ve ark., 2020).

Laboratuvar bulguları arasında normositik normokrom rejeneratif olmayan anemi, lökopeni, trombositopeni, hiperproteinemi, hiperglobulinemi, hipoalbüminemi ve proteinüri dikkat çekmektedir (Sainz ve ark., 2015). Ayrıca hepatik enzimlerde (ALT, ALP) artış, renal azotemi ve glomerülonefrit gibi bulgular da rapor edilmiştir. Histopatolojik incelemelerde meninkslerde hemorajiler, karaciğerde sentrilobüler nekroz ve lenfopoietik dokularda yaygın plazma hücre infiltrasyonu gözlenmektedir (Stephen, 2011).

2.1.5. Tanısı

Ehrlichia canis enfeksiyonunun tanısı yalnızca klinik bulgulara dayanarak kesin olarak konulamamaktadır, çünkü ateş, depresyon, trombositopeni ve anemi gibi belirtiler diğer kene kaynaklı hastalıklarla da örtüşebilmektedir (Dodurka ve Bakırel 2002). Bu nedenle epidemiyolojik veriler ve anamnezde kene maruziyeti öyküsü tanıda önemli ipuçları sunar. Laboratuvar bulguları arasında normositik normokrom rejeneratif olmayan anemi, lökopeni, trombositopeni, hiperproteinemi ve hiperglobulinemi dikkat çekmektedir (Sainz ve ark., 2015). Ancak bu hematolojik değişiklikler patognomonik değildir ve ayırıcı tanıda babesiosis, anaplasmosis ve diğer hemoparaziter enfeksiyonlar da göz önünde bulundurulmalıdır (Stephen 2011).

Kesin tanı için serolojik ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır. İmmunofloresan antikor testi (IFAT) ve ELISA, *E. canis* antikorlarının tespitinde yaygın olarak kullanılan serolojik yöntemlerdir (Kırmızier 2016). Bununla birlikte, serolojik testler enfeksiyonun aktif mi yoksa geçirilmiş mi olduğunu ayırt etmekte sınırlı kalabilmektedir. Moleküler yöntemler, özellikle polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlaması nedeniyle altın standart olarak kabul edilmektedir (Dumler ve ark., 2001).

PCR ile 16S rRNA gen bölgesinin amplifikasyonu, *E. canis*'in diğer *Ehrlichia* türlerinden ayırımında güvenilir bir yöntemdir (Ristic ve Huxsoll 1984). Ayrıca kan yaymalarında Romanowski veya Machiavello boyaları ile morula yapılarının gösterilmesi tanısal açıdan destekleyici olmakla birlikte, özgüllük açısından sınırlıdır (Taylor ve ark., 2013). Bu nedenle *E. canis* enfeksiyonunun tanısında klinik ve laboratuvar bulguların birlikte değerlendirilmesi, serolojik testlerle doğrulama yapılması ve PCR gibi moleküler yöntemlerle kesin tanının konulması önerilmektedir.

2.1.6. Tedavi ve Korunma Yolları

Ehrlichia canis enfeksiyonlarının tedavisinde en yaygın kullanılan antibiyotik doksisisiklidir. Oral yolla günde iki kez 5 mg/kg veya günde bir kez 10 mg/kg dozunda en az dört hafta süreyle uygulanması önerilmektedir (Neer ve ark., 2002). Subklinik ve kronik olgularda tedavi süresinin uzatılması gerekebilir. Doksisisiklinin yanı sıra minosiklin, oksitetrasiklin, kloramfenikol ve enrofloksasin gibi antibiyotiklerin etkinliği araştırılmış olmakla birlikte sınırlı veriler mevcuttur (Mylonakis ve ark., 2010). İmido-carb dipropionat, doksisisikline alternatif olarak intramüsküler yolla 14 gün arayla 5 mg/kg dozda uygulanabilmektedir (Schaefer ve ark., 2008). Ayrıca rifampin de oral yolla günde iki kez 15 mg/kg dozda etkili bulunmuştur.

Destekleyici tedaviler arasında tam kan transfüzyonları, dengeli kristalloid solüsyonlar ve trombosit sayısını artırmaya yönelik uygulamalar yer almaktadır (Lewis 2000; Giudice ve ark., 2010). İmmün aracılı kemik

iliği yıkımlanması gibi komplikasyonlarda glukokortikoidlerin kullanımı önerilmektedir (Shipov ve ark., 2008). Bunun dışında oksimetolon ve nandrolon dekanolat gibi ajanlar kemik iliği üretimini uyarmak amacıyla kullanılabilir (Stephen 2011).

Korunma yöntemleri arasında en önemli strateji kene mücadelesidir. Köpeklerde kene enfestasyonlarını önlemek amacıyla fipronil, propoksur, dioksatiyon veya karbaril içeren spreyler, kremler ve kene-pire tasmaları kullanılmaktadır (Stephen 2011). Ayrıca kenelerin yoğun olduğu bölgelerden uzak durulması, köpeklerin düzenli olarak kontrol edilmesi ve kenelerin doğru tekniklerle uzaklaştırılması enfeksiyonun önlenmesinde kritik öneme sahiptir (Costa ve ark., 2007; Güneş ve ark., 2012).

2.2. Anaplasma Grubu

2.2.1. Etken ve Taksonomisi

Anaplasma türleri köpeklerde görülen vektör kaynaklı enfeksiyonların en önemli etkenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Zoonotik özellik taşımaları nedeniyle yalnızca veteriner hekimliği açısından değil, aynı zamanda halk sağlığı açısından da dikkate değer bir risk faktörü oluştururlar (Carrade ve ark., 2009). Gram negatif, hareketsiz, kapsülsüz ve spor oluşturmayan bu mikroorganizmalar zorunlu intraselüler yaşam biçimleriyle dikkat çekerler. Çapları 0.2–0.9 µm arasında değişen bakteriler genellikle küçük, kokoid veya yüzük şeklinde morfolojiye sahiptir. Hücre içi yaşam döngüleri nedeniyle kan hücrelerinin membrana bağlı vakuollerinde çoğalırlar ve keneler aracılığıyla bir konaktan diğerine taşınarak kan kaynaklı patojenler olarak bilinirler (Sareyyüpoğlu 2013).

Köpeklerde hastalık oluşturan en önemli iki tür *Anaplasma phagocytophilum* ve *Anaplasma platys*'tir. *A. phagocytophilum* öncelikle nötrofil granülositleri hedef alırken, eozinofiller, monositler ve nadiren lenfositlerde de bulunabilir. *A. platys* ise trombositlere yerleşerek kanın siklik trombositopeniye neden olur (Shaw ve ark., 2001). Bu iki türün farklı hücre tiplerini hedef alması, klinik bulguların çeşitliliğini ve hastalıkların patogenezi anlamak açısından önemlidir.

2.2.2. Epidemiyolojisi

Dünya genelinde köpeklerde granulositik anaplasmozis vakalarının en önemli etkeni *A. phagocytophilum* 'dur. Bu bakteri farklı coğrafyalarda çeşitli kene türleriyle taşınmaktadır. Avrupa'da *Ixodes ricinus*, Asya'da *Ixodes persulcatus*, Kuzey Amerika'da ise *Ixodes pacificus* ve *Ixodes scapularis* bulaşmada vektör rolü üstlenmektedir (Carrade ve ark., 2009; Hajdusek ve ark., 2013). Etkenin aktarımı transtadiyal olarak gerçekleşir ve bulaşın gerçekleşebilmesi için kenenin en az 24 saat boyunca konak üzerinde kalması gerekmektedir (Katavolos ve ark., 1998).

A. platys ise daha çok tropikal ve sıcak bölgelerde görülmektedir. Akdeniz, Asya, Orta Doğu, Afrika, Avustralya ve Amerika'da köpeklerde sıklıkla trombositopeni vakaları rapor edilmiştir. *Rhipicephalus sanguineus* ve *Dermacentor* türü keneler bu enfeksiyonun bulaşmasında sorumludur (Sareyyüpoğlu, 2013).

2.2.3. Patogenez

A. phagocytophilum konak hücresine fagositoz yoluyla girer, fagozomlar içerisinde replike olur ve morula adı verilen mikrokoloniler oluşturur. Hücrelerin apoptozuyla serbest kalan etkenler yeni hücreleri enfekte ederek döngüyü sürdürür (Carrade ve ark., 2009). Bu süreç nötrofil fonksiyonlarını bozarak bağışıklık sisteminde zayıflamaya yol açar.

A. platys ise trombositlerde yuvarlak veya oval, 0.35–1.25 µm boyutlarında mavi hücre inklüzyonları şeklinde görülür. Bu inklüzyonlar trombosit fonksiyonlarını bozarak hemostaziste bozukluklara neden olur (Shaw ve ark., 2001). Trombositopenik olayların 1–2 haftada bir tekrarlanması hastalığın sıklık karakterini ortaya koymaktadır.

2.2.3. Klinik Bulguları

Klinik belirtiler genellikle yaklaşık iki haftalık inkübasyon süresinin ardından ortaya çıkar. Köpeklerde yüksek ateş (>39°C), anoreksi, depresyon, letarji, splenomegali ve nadiren lenfadenomegali veya hepatomegali görülebilir (Poitout ve ark., 2005; Ergönül ve Konaş Aşkar, 2009; Eberts ve ark., 2011). Bazı vakalarda hareket isteksizliği, halsizlik, topallık, kusma, ishal ve hemoraji gibi gastrointestinal semptomlar ile öksürük gibi solunum sistemi problemleri de rapor edilmiştir. Kanama bozuklukları bu enfeksiyonun önemli komplikasyonları arasında yer almaktadır (Carrade ve ark., 2009; Eberts ve ark., 2011).

Hematolojik bulgular arasında trombositopeni, nötropeni, lenfopeni ve anemi dikkat çekmektedir. *A. platys* enfeksiyonlarında ise ateş, anoreksi, letarji, hafif anemi, lenfadenomegali ve trombosit harabiyetine bağlı primer hemostatik bozukluklar gözlenmektedir (Ergönül ve Shaw ve ark., 2001).

2.2.5. Tanısı

Tanı sürecinde klinik belirtiler ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilir. Kan frotlerinde nötrofil veya nadiren eozinofil morulalarının görülmesi, serolojik yöntemlerle (IFAT, ELISA) antikor titrelerinin belirlenmesi ve PCR testleriyle etkenin doğrulanması tanıda kullanılan yöntemlerdir (De la Fuente ve ark., 2005; Torina ve ark., 2007). ELISA testlerinin sensitivitesi %99.4, spesifitesi ise %100 olarak bildirilmiştir (Chandrashekar ve ark., 2007).

A. platys enfeksiyonlarında trombositlerde organizmanın giemsa gibi boyama yöntemleriyle doğrudan görülmesi tanıda etkili bir araçtır. IFAT yöntemi antikor tespiti için uygundur; ayrıca PCR da kullanılabilir (Shaw ve ark., 2001).

2.2.6. Tedavi ve Korunma Yolları

Tedavide en etkili ajan doksisisiklidir. *A. phagocytophilum* enfeksiyonlarında 5 mg/kg dozda, 12 saatte bir oral yolla ve 2–3 hafta süreyle uygulandığında genellikle 24–48 saat içinde klinik iyileşme sağlanır. Alternatif olarak rifampin ve levofloksasin de kullanılabilir (Carrade ve ark., 2009). *A. platys* enfeksiyonlarında doksisisiklin 5–10 mg/kg dozda, 12 saatte bir oral yolla 10 gün süreyle uygulanabilir. Alternatif olarak enrofloksasin 5 mg/kg dozda, 12 saatte bir, 14–21 gün süreyle kullanılabilir (Carrade ve ark., 2009).

Korunmada en önemli strateji kene mücadelesidir. Köpeklerde kene enfestasyonlarını önlemek amacıyla insektisit spreylere, kremlere ve kene-pire tasmaları kullanılmaktadır. Ayrıca kenelerin yoğun olduğu bölgelerden uzak durulması ve düzenli kontrol yapılması enfeksiyonun önlenmesinde kritik öneme sahiptir (Sareyyüpoğlu, 2013).

2.3. *Rickettsia* Grubu

2.3.1. Etken ve Taksonomisi

Rickettsiosis, *Rickettsiaceae* familyasının *Rickettsiales* takımında yer alan *Rickettsia* cinsine ait çeşitli türlerin neden olduğu zoonotik bir hastalık grubudur. Bu hastalık, bilinen en eski vektör kaynaklı enfeksiyonlardan biri olarak kabul edilmekte ve dünya genelinde hem insanlarda hem de köpeklerde önemli bir bulaşıcı hastalık olarak tanımlanmaktadır (Portillo ve ark., 2015).

Rickettsia cinsi genellikle tifüs grubu (TG) ve benekli ateş grubu (SFG) olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Özellikle SFG, filogenetik olarak iyi tanımlanmış bir grup olup yaşam döngülerinde başlıca keneleri içerir. Bu grupta yer alan önemli türlerden bazıları Rocky Mountain Benekli Ateşi etkeni *Rickettsia rickettsii* ve Akdeniz Benekli Ateşi etkeni *Rickettsia conorii conorii* 'dir (Guillemi ve ark., 2015).

2.3.2. Epidemiyolojisi

Rickettsia rickettsii, hem insanlarda hem de köpeklerde SFG enfeksiyonlarının başlıca etkeni olarak kabul edilmektedir (Portillo ve ark., 2015). Akdeniz iklimine sahip bölgelerde kahverengi köpek kenesi (*Rhipicephalus sanguineus*) bu patojenin en yaygın vektörü ve aynı zamanda rezervuarıdır (Adem 2019).

Bununla birlikte, *Rhipicephalus turanicus* gibi diğer kene türlerinin de potansiyel vektör olabileceği bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2023). Köpekler, *R. sanguineus* kenesinin tercih ettiği konakçı olmaları nedeniyle insanlar için enfeksiyonun önemli bir rezervuarı olarak işlev görmektedir. Bu durum, köpeklerin insanlarla yakın ilişkisi nedeniyle hem veterinerlik hem de halk sağlığı açısından dikkate alınması gereken bir risk oluşturmaktadır (Estrada-Peña, 2008).

2.3.3. Patogenez

Rickettsia türleri zorunlu hücre içi gram negatif bakteriler olup, konağa girdikten sonra endotel hücrelerini ve kan hücrelerini istila ederler. *R. rickettsii* enfeksiyonunda bakteriler hücre içi fagozomlarda çoğalarak vasküler endotel hasarına yol açar. Bu süreç damar geçirgenliğini artırarak peteşiyal kanamalar, ödem ve sistemik inflamasyona neden olur (Levin ve ark., 2012). Deneysel enfeksiyon çalışmaları, klinik semptomların şiddetinin enfeksiyona neden olan *Rickettsia* suşuna ve hayvanların genetik yapısına bağlı olarak değişebileceğini göstermiştir (Gilbert 2021).

2.3.4. Klinik Bulguları

Doğal olarak *R. rickettsii* ile enfekte olan köpekler çoğu zaman belirgin klinik semptomlar göstermemekle birlikte, bazı çalışmalarda ateş, anemi ve letarji gibi bulgular rapor edilmiştir (Serban ve ark., 2009; Deshpande ve ark., 2023). İnsanlarda ise *R. conorii* 'nin neden olduğu Akdeniz Benekli Ateşi (MSF) yüksek ateş, döküntü, baş ağrısı ve hepatosplenomegali ile karakterizedir. Tedavi edilmeyen MSF vakalarında mortalite oranı %30'a kadar çıkabilmektedir (Moerbeck ve ark., 2022). Bu yüksek mortalite oranı, erken tanı ve tedavinin kritik önemini ortaya koymaktadır.

2.3.5. Tanısı

Köpeklerde rickettsiosis çoğunlukla subklinik seyretmekte, bu nedenle tanı için serolojik ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır. İmmunofloresan antikor testi (IFAT), ELISA ve PCR, *Rickettsia* türlerinin doğrulanmasında yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir (Portillo ve ark., 2015). Kan yaymalarında endotel hücrelerinde veya lökositlerde bakterilerin gösterilmesi destekleyici olmakla birlikte özgüllük açısından sınırlıdır.

2.3.6. Tedavi ve Korunma Yolları

Rickettsia enfeksiyonlarının tedavisinde tetrasiklin grubu antibiyotikler, özellikle doksisisiklin, en etkili ajan olarak kabul edilmektedir. Doksisisiklinin erken dönemde başlanması mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır (Moerbeck ve ark., 2022). Destekleyici tedaviler arasında sıvı replasmanı ve semptomatik tedavi yer almaktadır. Korunmada en önemli strateji vektör kontrolüdür. Köpeklerde kene mücadelesi, düzenli tarama programları

ve risk bölgelerinde farkındalık çalışmalarının yürütülmesi enfeksiyonun kontrolünde kritik öneme sahiptir (Estrada-Peña 2008).

3. SONUÇ

Köpeklerde görülen vektör kaynaklı riketsiyal patojenler, günümüzde hem veteriner hekimliği hem de halk sağlığı açısından giderek artan bir tehdit olarak değerlendirilmektedir. Bu patojenlerin en önemli özelliklerinden biri, zoonotik potansiyelleridir. Zoonotik karakter, yalnızca köpeklerin sağlığını değil, aynı zamanda insan sağlığını da doğrudan tehdit eden bir durum yaratmaktadır. Köpeklerin insanlar ile sık ve yakın temas halinde bulunmaları, bu patojenlerin insanlara geçişini kolaylaştırmakta ve enfeksiyonların toplum sağlığı üzerindeki etkisini artırmaktadır. Bu nedenle, köpek sahiplerinin bu hastalıklar hakkında bilinçlendirilmesi ve düzenli veteriner kontrollerine önem verilmesi kritik bir gereklilik olarak ortaya çıkmaktadır.

Riketsiyal enfeksiyonlar çoğu zaman subklinik olarak seyreder. Belirgin klinik semptomların görülmemesi, enfeksiyonların uzun süre fark edilmeden devam etmesine yol açmakta ve bu da hem tanı hem de tedavi süreçlerini güçleştirmektedir. Subklinik seyir, köpeklerin sağlığını doğrudan tehdit etmese de, zoonotik bulaş riski nedeniyle halk sağlığı açısından ciddi bir tehlike oluşturmaktadır. Bu bağlamda, veteriner hekimlerin rutin muayenelerde riketsiyal patojenleri göz önünde bulundurmaları ve kapsamlı değerlendirmeler yapmaları büyük önem taşımaktadır. Erken tanı ve tedavi için düzenli sağlık taramalarının zorunlu hale getirilmesi, hem hayvan sağlığının korunmasına hem de zoonotik bulaşın önlenmesine katkı sağlayacaktır.

Hastalıkların yaygınlığını etkileyen başlıca faktörler arasında vektörlerin yoğunluğu, ekolojik adaptasyon yetenekleri ve çevresel koşullar yer almaktadır. Özellikle iklim değişiklikleri, sıcaklık ve nem oranlarındaki artış, kenelerin yaşam döngüsünü ve popülasyon yoğunluğunu doğrudan etkilemekte, bu da riketsiyal enfeksiyonların daha geniş coğrafyalara yayılmasına neden olmaktadır. Belirli bölgelerde bu hastalıkların artış göstermesi, bölgesel halk sağlığı stratejilerinin güçlendirilmesini ve yerel risk faktörlerinin dikkate alınmasını zorunlu kılmaktadır.

Önleyici tedbirler, bu hastalıkların kontrolünde en etkili yöntemler arasında yer almaktadır. Vektör kontrolü, düzenli tarama programları ve aşılama, riketsiyal enfeksiyonların yayılmasını azaltmak için kritik öneme sahiptir. Kenelerin eradikasyonu, insektisit uygulamaları ve çevresel düzenlemeler, vektör yoğunluğunu sınırlayarak enfeksiyonların bulaşma riskini azaltmaktadır. Köpek sahiplerinin bilinçlendirilmesi ise bu önlemlerin etkinliğini artıran tamamlayıcı bir unsurdur. Eğitim programları, bilgilendirme kampanyaları ve veteriner hekimlerin yönlendirmeleri sayesinde

de köpek sahipleri hem kendi hayvanlarını koruma hem de zoonotik bulaş riskini azaltma konusunda daha bilinçli hale gelebilirler.

Bu alandaki araştırmaların, yalnızca mevcut kontrol yöntemleriyle sınırlı kalmaması, aynı zamanda patojenlerin genetik çeşitliliği, vektörlerin ekolojik dinamikleri ve hastalıkların insan sağlığı üzerindeki etkileri üzerine odaklanması gerekmektedir. Yeni teşhis ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, hastalıkların daha etkin şekilde kontrol altına alınmasını sağlayacak ve hem veteriner hekimliği hem de halk sağlığı açısından önemli bir ilerleme olacaktır.

Sonuç olarak, köpeklerde vektör kaynaklı riketsiyal patojenlerin tanınması ve kontrolü, günümüzde kritik bir öneme sahiptir. Farkındalığın artırılması, düzenli tarama programlarının uygulanması ve etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, bu hastalıkların yayılmasını önlemede temel stratejiler olarak öne çıkmaktadır. Hem veteriner hekimliği hem de halk sağlığı açısından bu enfeksiyonların kontrol altına alınması, zoonotik bulaş riskini azaltarak toplum sağlığının korunmasına katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

- Adem PV. Emerging and re-emerging *Rickettsia* l infections. *Semin Diagn Pathol.* 2019;36:146–151.
- Ali A, Ullah S, Numan M, Almutairi MM, Alouffi A, Tanaka T. First report on tick-borne pathogens detected in ticks infesting stray dogs near butcher shops. *Front Vet Sci.* 2023;10:1246871. doi:10.3389/fvets.2023.1246871
- Batmaz H, Nevo E, Waner T, Senturk S, Yilmaz Z, Harrus S. Seroprevalence of *Ehrlichia canis* antibodies among dogs in Turkey. *Vet Rec.* 2001;148:665–666.
- Breitschwerdt EB. *Rickettsia* l disease in dogs. <http://nbb.emory.edu/saint/RickettsiaIDisease.html>. . Erişim tarihi: 18.07.1999.
- Brouqui P, Davoust B, Haddad S, Vidor E, Raoult D. Serological evaluation of *Ehrlichia canis* infections in military dogs in Africa and Reunion Island. *Vet Microbiol.* 1991;26(1-2):103-105.
- Carrade DD, Foley JE, Borjesson DL, Sykes JE. Canine granulocytic anaplasmosis: a review. *J Vet Intern Med.* 2009;23:1129–1141.
- Chandrashekar R, Mainville C, Daniluk D. Performance of an in-clinic test SNAP 4Dx for the detection of antibodies to canine granulocytic infection, *Anaplasma phagocytophilum* . *J Vet Intern Med.* 2007;21:626.
- Cihan H, Temizel EM, Davoust B. Silent threat: subclinical canine monocytic ehrlichiosis in stray dogs in Turkey. *Uludağ Üniv Vet Fak Derg.* 2010;29:15-19.
- Costa Jr LM, Rembeck K, Ribeiro MFB, Beelitz P, Pfister K, Passos LMF. Sero-prevalence and risk indicators for canine ehrlichiosis in three rural areas of Brazil. *Vet J.* 2007;174(3):673-676.
- Dantas-Torres F. Climate change, biodiversity, ticks and tick-borne diseases: The butterfly effect. *Int J Parasitol Parasites Wildl.* 2015;4(3):452-461. doi:10.1016/j.ijppaw.2015.07.001
- Day MJ. One health: the importance of companion animal vector-borne diseases. *Parasites Vectors.* 2011;4(1):49. doi:10.1186/1756-3305-4-49
- De la Fuente J, Torina A, Naranjo V. Infection with *Anaplasma phagocytophilum* in a seronegative patient in Sicily, Italy: case report. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2005;4:15.
- Deshpande G, Beetch JE, Heller JG, Naqvi OH, Kuhn KG. Assessing the influence of climate change and environmental factors on the top tick-borne diseases in the United States: a systematic review. *Microorganisms.* 2023;12:50.
- Diniz PP, de Moraes HS, Bretschwerdt EB, Schawartz DS. Serum cardiac troponin I concentration in dogs with ehrlichiosis. *J Vet Intern Med.* 2008;22:1136-1143.
- Dodurka HT, Bakırel U. Bir köpekte ehrlichiosis olgusu. *İstanbul Üniv Vet Fak*

Derg. 2002;28(1):11-16.

- Donatien A, Lestoquard F. State of the present knowledge concerning rickettsiosis of animals. *Arch Inst Pasteur Algérie.* 1937;15:142-187.
- Dumler JS, Barbet AF, Bekker CP, Dasch GA, Palmer GH, Ray SC, et al. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2001;51(6):2145-2165.
- Eberts MD, Diniz PPVE ARK, Beall MJ, Stillman BA, Chandrashekar R, Breitschwerdt EB. Typical and atypical manifestations of *Anaplasma phagocytophilum* in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2011;47:86–94.
- Elitok B, Ungur B. Prevalence of *Ehrlichia canis* infection in Uşak and investigation of clinical, hematological and biochemical signs in infected dogs. *Int Biol Biomed J.* 2016;2(4):134-140.
- Ergönül S, Konaş Aşkar T. Anaplasmosis’li sığırlardaisı şok protein (HSP), malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO) ve interlökin (IL-6, IL-10) düzeylerinin araştırılması. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 2009; 15 (4): 575-79.
- Estrada-Peña A. Climate, niche, ticks, and models: what they are and how we should interpret them. *Parasitol Res.* 2008;103(Suppl 1):S87–S95.
- Gilbert L. The impacts of climate change on ticks and tick-borne disease risk. *Annu Rev Entomol.* 2021;66:373–388.
- Giudice E, Giannetto C, Ganesella M. Effect of desmopressin on immune-mediated haemorrhagic disorders due to canine monocytic ehrlichiosis: a preliminary study. *J Vet Pharmacol Ther.* 2010;33(6):610-614.
- Guillemi EC, Tomassone L, Farber MD. Tick-borne *Rickettsia* les: molecular tools for the study of an emergent group of pathogens. *J Microbiol Methods.* 2015;119:87–97.
- Güneş T, Poyraz Ö, Babacan A. Sinop yöresinde, klinik olarak sağlıklı görülen köpeklerde *Ehrlichia canis* ve *Rickettsia conorii*’nin seroepidemiyolojik araştırılması. *Cumhuriyet Tıp Derg.* 2012;34:17-22.
- Hajdusek O, Sima R, Ayllon N, Jalovecka M, Perner J, de la Fuente J, Kopaček P. Interaction of the tick immune system with transmitted pathogens. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013;3:26.
- Harrus S, Kass PH, Klement E, Waner T. Canine monocytic ehrlichiosis: a retrospective study of 100 cases, and an epidemiological investigation of prognostic indicators for the disease. *Vet Rec.* 1997;141:360–363.
- Huxsoll DL, Hildebrandt PK, Nims RM, Walker JS. Tropical canine pancytopenia. *J Am Vet Med Assoc.* 1970;15:1627-1632.
- Katavolos P, Armstrong PM, Dawson JE. Duration of tick attachment required for transmission of granulocytic ehrlichiosis. *J Infect Dis.* 1998;177:1422–1425.

- Kırmızıer İ. Antalya ilindeki köpeklerde *Ehrlichia canis* prevalansı. Yüksek lisans tezi. Burdur: Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2016.
- Kumar R, Ramakant. Canine ehrlichiosis: A review. *RG Journal*. 2020. doi:10.13140/RG.2.2.27635.68649.
- Küçüker S, Şahinduran Ş. Antalya ilinde bulunan köpeklerde dirofilariasis, borreliazis, ehrlichiazis ve anaplazmozis'in hızlı test kitleri ile teşhisi ve insidansı üzerine araştırmalar. *Atatürk Üniv Vet Bilim Derg*. 2018;13(2):191-200.
- Levin ML, Killmaster LF, Zemtsova GE. Domestic dogs (*Canis familiaris*) as reservoir hosts for *Rickettsia conorii*. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2012;12:28-33.
- Lewis DC. Disorders of platelet number. In: Day M, Mackin A, Littlewood J, eds. *Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine*. Hampshire, UK: British Small Animal Veterinary Association; 2000:183-195.
- Moerbeck L, Domingos A, Antunes S. Tick-borne rickettsioses in the Iberian Peninsula. *Pathogens*. 2022;11(11):1377.
- Mylonakis ME, Koutinas AF, Billinis C, Leontides LS, Kontos V, Papadopoulos O, Rallis T, Fytianou A. Evaluation of cytology in the diagnosis of acute canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): a comparison between five methods. *Vet Microbiol*. 2003;91:197-204.
- Neer TM, Breitschwerdt EB, Greene RT, Lappin MR. Consensus statement on ehrlichial disease of small animals from the infectious disease study group of the ACVIM. *J Vet Intern Med*. 2002;16(3):309-315.
- Otranto D, Dantas-Torres F. Canine and feline vector-borne diseases in Europe: emerging risks and future trends. *Vet Parasitol*. 2010;180(2-4):271-284. doi:10.1016/j.vetpar.2011.05.034
- Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis*. 2001;32(6):897-928. doi:10.1086/319347
- Peters J. Class of 2000 University of Georgia. <https://www.addl.purdue.edu/newsletters/2000/winter/ce.shtml>. . Erişim tarihi: 08.12.2025.
- Poitout FM, Shinozaki JK, Stockwell PJ. Genetic variants of *Anaplasma phagocytophilum* infecting dogs in western Washington State. *J Clin Microbiol*. 2005;43:796-801.
- Portillo A, Santibáñez S, García-Álvarez L, Palomar AM, Oteo JA. Rickettsioses in Europe. *Microbes Infect*. 2015;17:834-838.
- Ristic M, Huxsoll DL, Weisiger RM, Hildebrandt PK, Nyindo MBA. Serological diagnosis of tropical canine pancytopenia by indirect immunofluorescence. *Infect Immun*. 1972;6:226-231.
- Sainz Á, Roura X, Miró G, Estrada-Peña A, Kohn B, Harrus S, Solano-Gallego L.

- Guideline for veterinary practitioners on canine ehrlichiosis and anaplasmosis in Europe. *Parasites Vectors*. 2015;8(1):75.
- Sareyyüpoğlu B. Anaplazmozis. In: Diker E, ed. Veteriner Mikrobiyoloji ve Epidemiyoloji. 1. baskı. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Web-ofset; 2013:157.
- Schaefer JJ, Kahn J, Needham GR, Rikihisa Y, Ewing SA, Stich RW. Antibiotic clearance of *Ehrlichia canis* from dogs infected by intravenous inoculation of carrier blood. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1149(1):263-269.
- Serban R, Radu I, Codita I. *Rickettsia conorii* specific IgG antibodies: a seroepidemiologic survey in Constanta and Tulcea counties and Bucharest, Romania. *Rev Romana Med Lab*. 2013;21:431-436.
- Sharma RD, Mahesh K, Sharma MC. Protozoal and Rickettsial Diseases. In: *Text Book of Preventive Veterinary Medicine and Epidemiology*. 1st ed. New Delhi: Directorate of Information and Publications of Agriculture, ICAR; 2010:540-595.
- Shaw SE, Day MJ, Birtles RJ, Breitschwerdt EB. Tick-borne infectious diseases of dogs. *Trends Parasitol*. 2001;17:74-80.
- Shipov A, Klement E, Reuveni-Tager L, Waner T, Harrus S. Prognostic indicators for canine monocytic ehrlichiosis. *Vet Parasitol*. 2008;153(1-2):131-138.
- Skotarczak B, Adamska M, Rymaszewska A. *Anaplasma phagocytophila* and protozoans of *Babesia* genus in dogs from endemic areas of Lyme disease in northwestern Poland. *Wiad Parazytol*. 2004;50:555-561.
- Stephen CB. Ehrlichiosis. In: LARRY P, FRANCIS WL, eds. *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011:596-597.
- Taylor MA, Coop RL, Wall RL. *Veterinary Parasitology*. 3rd ed. Malatya, Turkey: Medipress Yayıncılık Ltd. Şti; 2013:388-390.
- Topal N. Şanlıurfa'da barınakta yaşayan köpeklerde *Dirofilaria immitis*, *Ehrlichia canis*, *Borrelia burgdorferi* ve *Anaplasma* spp. seroprevalansının araştırılması. Yüksek lisans tezi. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2023.
- Torina A, Vicente J, Alongi A. Observed prevalence of tick-borne pathogens in domestic animals in Sicily, Italy during 2003-2005. *Zoonoses Public Health*. 2007;54:8-15.
- Tunç HÖ, Aktaş MS. Türkiye'de köpeklere kene aracılığıyla bulaşan hastalıklar. *Erciyes Univ Vet Fak Derg*. 2016;13(3):223-230.
- Waner T, Keysary A, Bark H, Sharabani E, Harrus S. Canine monocytic ehrlichiosis—an overview. *Isr J Vet Med*. 1999;54:103-107.
- Zhang YY, Sun YQ, Chen JJ, Teng AY, Wang T, Li H, Hay SI, Fang LQ, Yang Y, Liu W. Mapping the global distribution of spotted fever group *Rickettsia* e: a systematic review with modelling analysis. *Lancet Digit Health*. 2023;5:e5-e15.

BROMELAIN: YAPISI, BİYOLOJİK AKTİVİTESİ VE KLİNİK UYGULAMALARI

Çağatay ÖZBEY¹, Onur ATAKİŞİ²

¹Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Kafkas Üniversitesi, Kars, Türkiye

E-mail: cagatayozbey@hotmail.com ORCID: 0000-0002-3026-1768

²Kimya Bölümü, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kafkas Üniversitesi, Kars, Türkiye

E-mail: onuratakisi@hotmail.com ORCID: 0009-0002-3244-1006

1. GİRİŞ

Bromelain, Ananas comosus bitkisinin gövde ve meyve kısımlarından elde edilen, ağırlıklı olarak *sistein proteazlarından* oluşan doğal bir enzim karışımıdır. İlk olarak 19. yüzyılda tanımlanan bu biyolojik ajan, günümüzde antiinflatuar, antioksidan, antitrombotik, immünomodülatör ve antikanser özellikleri sayesinde hem alternatif hem de tamamlayıcı tıpta yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. Bromelainin terapötik etkilerinin çok yönlülüğü yapısında bulunan aktif enzimler, glikoproteinler, fosfatazlar, peroksidazlar, proteaz inhibitörleri ve çeşitli organik bileşiklerden kaynaklanmaktadır (Maurer, 2001; Pavan ve ark., 2012; Rathnavelu ve ark., 2016).

Biyokimyasal yapısı, bromelainin farmakolojik olarak yüksek etkinliğinin temelini oluşturur. Moleküler ağırlığı 20–33 kDa arasında değişen fraksiyonlar hâlinde bulunur ve optimum aktivite pH 5.5–7.5 aralığında gerçekleşir. Bromelainin önemli özelliklerinden biri, oral alımdan sonra bağırsaklardan dokulara geçebilmesidir. Yapılan çalışmalar, bromelainin kana aktif formda geçebildiğini, plazma proteinlerine bağlanabildiğini ve yaklaşık 6–9 saat yarı ömre sahip olduğunu göstermektedir. Bu durum, bromelainin diğer bitkisel enzim preparatlarına göre daha avantajlı bir terapötik ajan olmasını sağlamaktadır (White ve ark., 1988; Rathnavelu ve ark., 2016).

Bromelain aynı zamanda güçlü bir antiinflatuar ajan olarak tanım-

lanmaktadır. COX-2 enziminin inhibisyonu ve PGE-2 sentezinin azalması, inflamatuvar yanıtın baskılanmasında temel rol oynar. Buna ek olarak IL-1 β , IL-6, TNF- α ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokin seviyelerinin düzenlenmesi immün yanıtın dengelenmesini sağlar. Bromelainin immün sistemi çift yönlü regüle ettiği gösterilmiştir. Bunlar; inflamasyon koşullarında baskılayıcı etki, immün yetmezlik koşullarında ise aktive edici etkidir. Ayrıca doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesini artırması, bromelainin immünmodülatör bir ajan olarak önemini pekiştirmektedir (Onken ve ark., 2008; Rathnavelu ve ark., 2016).

Antikanser etkileri bromelainin en dikkat çekici özelliklerinden biridir. Epidermoid karsinom ve melanom gibi çeşitli kanser hücre hatlarında G2/M fazında hücre döngüsü duraksaması oluşturarak proliferasyonu baskıladığı gösterilmiştir. Ayrıca p53 aktivasyonunu artırması, sitokrom c salınımını tetiklemesi ve Akt/ERK gibi sinyal yollarını inhibe etmesiyle mitokondriyal apoptozu indükler. Bunlara ek olarak tümör hücrelerinin invazyon ve metastaz potansiyelini önemli ölçüde azaltabildiği, matriks metaloproteinaz aktivitesini düşürdüğü bildirilmiştir. Bu nedenle bromelain; sitotoksik, antiproliferatif ve antiinvaziv etkileri bir arada barındıran çok yönlü bir doğal antikanser aday bileşiktir (Beuth ve Braun, 2005).

Bromelainin antioksidan etkileri, özellikle oksidatif stres kaynaklı doku hasarlarını hedefleyen çalışmalarda ön plana çıkmaktadır. Lipid peroksidasyonunun azalması, malondialdehit (MDA) düzeylerinde düşüş ve süperoksit dismutaz (SOD) ile katalaz (CAT) gibi endojen antioksidan enzimlerin aktivitesinin artması bu etkileri desteklemektedir. Parasetamol veya Tyloxapol gibi ajanlarla oluşturulan böbrek hasarı modellerinde bromelain uygulaması oksidatif dengesizliği belirgin biçimde düzeltmiş, bazı çalışmalarda 100 mg/kg bromelain dozunun N-asetilsisteinden daha güçlü bir koruyucu etki sağladığı bildirilmiştir. Bu bulgular bromelainin nefroprotektif potansiyelini artırmaktadır (Agarwal ve ark., 2016; El-Demerdash ve ark., 2020; Gürel ve Kaya, 2022).

Klinik kullanım alanları oldukça geniştir. Travma ve cerrahi sonrası ödemin azaltılması, kas-iskelet sistemi yaralanmalarında iyileşmenin hızlandırılması, akut sinüzitin semptomlarının hafifletilmesi ve solunum yolu sekresyonlarının akışkanlığının artırılması bromelainin terapötik kullanımında öne çıkan alanlardır. Ayrıca romatizmal hastalıklarda inflamasyon ve ağrının azaltılmasında etkili olduğu, kardiyovasküler açıdan ise trombosit agregasyonunu geri dönüşümlü olarak azaltarak antitrombotik etki gösterdiği bilinmektedir. Tüm bu etkinliklere rağmen bromelain toksisite açısından oldukça güvenli kabul edilmekte ve geniş doz aralığında iyi tolere edildiği ve anlamlı yan etki profiline sahip olmadığı bildirilmektedir (Maurer, 2001; Pavan ve ark., 2012; Manzoor ve ark., 2016; Rathnavelu ve ark., 2016).

Bromelain; antioksidan, antiinflamatuvar, immünomodülatör ve anti-kanser özellikleri nedeniyle hem deneysel hem de klinik çalışmalarda giderek daha fazla ilgi gören doğal bir bileşiktir. Yüksek biyoyararlanımı, çok yönlü moleküler etkileri ve düşük toksisite profili, bromelaini modern tıpta güçlü bir yardımcı ajan hâline getirmektedir. Bu bulgular bromelainin, özellikle inflamasyon, oksidatif hasar, immün disregülasyon ve kanser biyolojisi üzerinde etkili tamamlayıcı bir terapötik yaklaşım olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Bu bölümde bromelainin yapısal özellikleri, mekanizmaları ve klinik uygulamalara yönelik bilimsel çalışmalar güncel literatür ışığında detaylı biçimde ele alınacaktır.

2. BROMELAINİN YAPISI VE BİYOLOJİK ETKİLERİ

Ananas (*Ananas comosus*), *Bromeliaceae* ailesine ait ve yenilebilir en önemli bitkilerden biridir. Ananas bitkileri 16.-17. yüzyılda Asya-Pasifik bölgesine tanıtılmış ve ilk ticari ürünlerden biri haline gelmiştir. Bu nedenle Filipinler, Tayland, Endonezya, Malezya, Kenya, Hindistan ve Çin gibi birçok tropikal ve subtropikal bölgede yetiştirilmektedir. Geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılan bu bitkinin tıbbi özellikleri, Bromelain (EC 3.4.22.32) adı verilen ham bir özütünden kaynaklanmaktadır. Bromelain, *Ananas comosus* bitkisinden elde edilen ve proteolitik enzimlerden oluşan doğal bir karışımdır ve terapötik açıdan önemli özelliklere sahiptir. Bromelainin yapısında çeşitli proteinazlar bulunur ve *in vitro* ile *in vivo* yapılan çalışmalarda fibrinolitik, antiödem, antitrombotik ve anti-inflamatuvar etkileri olduğu bildirmiştir. Kimyasal olarak 1875'ten beri yerel halklar tarafından çeşitli hastalıkların tedavisinde etkinliği bilinen bromelain, günümüzde fitomedikal bir bileşik olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Rathnavelu ve ark., 2016). Bromelainin terapötik potansiyeli, biyokimyasal ve farmakolojik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Ham bromelainin yapısında; mineraller, renkli pigmentler, proteaz inhibitörleri, organik asitler ve organik çözücüler gibi çözünmeyen bileşenlerin yanı sıra glikoprotein yapısında proteolitik enzimler bulunmaktadır. Günümüze kadar bromelainden sekiz farklı proteolitik olarak aktif bileşen izole edilmiştir. Proteinazlar, toplam protein içeriğinin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır ve bu kısım bromelainin en aktif fraksiyonu olarak kabul edilmektedir (Maurer, 2001; Pavan ve ark., 2012).

Vücut önemli miktarda bromelaini absorbe edebilir, günde yaklaşık 12 g bromelain herhangi bir büyük yan etki olmaksızın tüketilebilir. Bromelain, gastrointestinal sistemden fonksiyonel olarak bozulmamış formda emilir, işaretlenmiş bromelainin yaklaşık %40'ı bağırsaklardan yüksek moleküler formda emilmektedir (Pavan ve ark., 2012). Yapılan bir çalışmada, bromelainin plazmada proteolitik aktivitesini koruduğu ve kandaki iki antiproteinaz olan alfa-2-makroglobulin ve alfa-1-antikimotripsin ile bağlı halde bulunduğu tespit edilmiştir (Castell ve ark., 1997). Yapılan

güncel bir çalışmada ise, 3.66 mg/mL bromelainin yapay mide suyunda 4 saatlik reaksiyon sonrası stabil kaldığı ve 2.44 mg/mL bromelainin 4 saatlik reaksiyon sonrası yapay kanda varlığını sürdürdüğü gösterilmiştir (Ali ve Mutlak, 2024).

Halk hekimliğinde uzun yıllardır çeşitli sağlık sorunlarının tedavisinde kullanılan bromelain olan ilgi günümüzde de devam etmektedir. Bromelain, yalnızca çeşitli sağlık sorunlarının tedavisinde kullanılmamış, aynı zamanda sağlığı destekleyen bir besin takviyesi olarak da popüler bir ürün haline gelmiştir. İnsanlarda bağırsaklar tarafından emilen bromelain, yaklaşık 6-9 saatlik bir yarı ömre sahiptir ve moleküler ağırlığı 33000, izoelektrik nokta pH'sı 9.55'tir. Bromelainin aktif merkezi, protein hidrolizi gibi çeşitli biyokimyasal reaksiyonları katalizle eder. En yüksek plazma konsantrasyonuna, uygulamadan bir saat sonra ulaşılmaktadır (White ve ark., 1988). Ayrıca, bromelain özellikle antibiyotikler başta olmak üzere bazı ilaçların emilimini artırabileceği, bu ilaçların biyoyararlanımı artırarak antibiyotiklerin etkinliğinin artmasına ve bunlarla ilişkili yan etkileri azaltabildiği, bunun yanı sıra, immünomodülatör etkiler gösterdiği, anti-metastatik, anti-ödem, anti-trombotik ve anti-inflamatuar özelliklere de sahip olduğu kaydedilmiştir (Taussig ve Batkin 1988; Sarkar ve Li, 2004). Bromelainin, trombosit agregasyonunu geri dönüşümlü olarak inhibe ettiği, sinüzit, cerrahi travmalar, tromboflebit, piyelonefrit, anjina pectoris ve bronşit gibi çeşitli klinik durumlarda terapötik olarak faydalar sağladığı öne sürülmüştür. (Maurer, 2001; Pavan ve ark., 2012). Bromelain antioksidan potansiyelleri nedeniyle de büyük ilgi görmektedir. Diklorvos kaynaklı böbrek toksisitesini azaltmada güçlü bir antioksidan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, kurşun toksisitesi ve oksidatif stresle mücadelede şelat oluşturma potansiyeline sahip olup, metal toksisitesi ve metabolik bozuklukların tedavisinde farklı bir yaklaşım sunmaktadır. Son yıllarda kullanım alanları oldukça fazla yaygınlaşmış, özellikle gıda, sağlık ve kozmetik sektöründe yaygın olarak tercih edilmeye başlamıştır. Özellikle tümör büyümesinin modülasyonu, yara iyileşmesi, antiinflamatuar etki, antidiyaretik özellikler ve sindirime yardımcı olması gibi çeşitli klinik uygulamalarda önemli bir rol oynamaktadır (Taussig ve Batkin, 1988; Pavan ve ark., 2012).

2.1. Bromelainin Anti-inflamatuar Aktivitesi

Kanser gelişimi sırasında hücrel dönüşüm, proliferasyon, anjiyogenez, invazyon ve metastaz süreçlerinde inflamasyon kritik bir rol oynamaktadır. Kronik inflamasyonun baskılanmasının kanser insidansını azaltabileceği ve hastalığın ilerlemesini engelleyebileceği gösterilmiştir (Wu ve ark., 2008; Huang ve ark., 2017). Kanserle ilişkili inflamasyonun önemli bileşenlerinden biri, prostaglandin E2 (PGE-2) sentezinde rol oynayan siklooksijenaz-2'dir (COX-2). PGE-2, hem proinflamatuvar bir lipid hem

de immünsüpresif ve tümör ilerlemesini destekleyici bir bileşen olarak işlev görmektedir (Bhui ve ark., 2009).

Siklooksijenaz-2, araşidonik asidin PGE-2'ye dönüşümünü katalizleyerek tümör anjiyogenezini ve kanser ilerlemesini teşvik etmektedir (Gaspani ve ark., 2002). Bromelainin, fare mikroglial hücrelerinde ve insan monosit lösemi hücre hatlarında COX-2 ve PGE-2'nin ekspresyon seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (Desser ve ark., 1994). Ayrıca, fare makrofajlarında ve insan periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC) interlökin (IL)-1 β , IL-6, interferon (INF)- γ ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α gibi inflammatuar medyatörleri aktive ettiği belirlenmiştir (Engwerda ve ark., 2001). Bu bulgular, bromelainin hücrel strese karşı hızlı bir bağışıklık yanıtını destekleyerek bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Öte yandan, bağışıklık hücreleri zaten inflamasyon kaynaklı sitokinlerin aşırı üretimi durumunda aktive olduğunda, bromelain IL-1 β , IL-6 ve TNF- α salgısını baskılayarak inflamasyonu azaltıcı bir etki göstermektedir (Onken ve ark., 2008; Rathnavelu ve ark., 2016). Bromelain, doğal öldürücü hücreleri aktive eder ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörün yanı sıra IL-2 ve IL-6 üretimini artırırken, T-yardımcı hücrelerinin aktivasyonunu azaltır. Bu özellikleri sayesinde bromelain, inflammatuar medyatörlerin çoğunu baskılayarak çeşitli durumlarda etkili bir anti-inflamatuar ajan olarak önemli bir rol oynamaktadır (Rathnavelu ve ark., 2016).

2.2. Bromelainin Antikanser Aktivitesi

Normal hücrelerde büyüme ve çoğalma süreçleri farklı kontrol mekanizmaları ile sıkı bir şekilde düzenlenir. Hücre döngüsündeki dengesizlikler, kontrolsüz hücrel proliferasyona yol açarak kanser hücrelerine dönüşümü tetikleyebilir. Hücreler, toksisite ve genomik instabilite kaynaklı hasarlardan DNA'yı korumaya yönelik çeşitli mekanizmalara sahiptir (Chobotova ve ark., 2010). Hücre döngüsü kontrol noktası proteinleri, bu süreçleri denetleyerek hücrel bütünlüğün korunmasında kritik rol oynar. Ancak, tümör hücreleri genellikle bu kontrol mekanizmalarını kaybeder ve bu durum, kanserin ilerlemesine katkıda bulunur. Bu nedenle, hücre döngüsü ilerlemesinin düzenlenmesi, kanser kemoterapisinde önemli bir strateji olarak değerlendirilmektedir (Beuth ve Braun, 2005).

Bromelainin, insan epidermoid karsinom ve melanom hücrelerinde G2/M fazında hücre döngüsü duraklamasına (tutuklanmasına) neden olarak apoptozu indüklediği ve bu süreçte nükleer faktör- κ B (NF- κ B) translokasyonunu engellediği gösterilmiştir (Báez ve ark., 2007). Bromelainin, p53 ekspresyonunu artırarak ve Sitokrom c salınımını tetikleyerek mitokondriyal apoptotik yolu aktive ettiği ve tümör hücrelerinde seçici olarak apoptozu indüklediği gösterilmiştir (Tysnes ve ark., 2002). Ayrıca brome-

lain, hücre sağkalım düzenleyicileri olan Akt ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazların aktivitesini baskılayarak apoptotik hücre ölümünü teşvik eder (Mantovani ve ark., 2008). *İn vitro* çalışmalarda, yerleşik fare tümör hücre hatlarına uygulanan bromelain tedavisi, hücre büyümesini ve matrigel invazyon kapasitesini belirgin şekilde inhibe etmiştir (Chen ve ark., 2008). Bununla birlikte, bromelainin gastrik karsinom Kato-III hücre hatlarının proliferasyonunu önemli ölçüde azalttığı da gösterilmiştir (Taussig ve Batkin, 1988).

2.3. Bromelainin Anjiyogenez ve Metastaz Üzerine Etkisi

Tümör hücrelerinin orijinal bölgeden metastatik yayılımı, kansere bağlı yüksek mortalite oranlarının temel nedenidir. Tümör metastazı için en az dört birbiriyle ilişkili biyolojik olay gereklidir. Bunlar; anjiyogenez, hücre adezyonu, hücre invazyonu ve hücre proliferasyonudur. Bromelainin antikanser aktivitesinin dikkat çekici yönü, kanser metastazı üzerindeki inhibitör etki göstererek, tümör metastazının ilerlemesi ile ilgili çeşitli kritik basamaklarda potansiyel koruyucu rolünün olmasıdır (Kleef ve ark., 1996; Rathnavelu ve ark., 2016). Bromelain; hücre adezyonu, hücre göçü ve inflamasyon süreçlerinde temel rol oynayan hücre yüzeyi adezyon proteinlerini inhibe etmektedir. Bu inhibisyon büyük ölçüde NF- κ B aktivasyonunun baskılanmasına bağlanmaktadır. Ayrıca bromelain, insan kanser hücrelerinin invazivliğini, matriks metalloproteinaz (MMP)-9 ekspresyonunu baskılayarak azaltmaktadır. Bu etki, aktivatör protein 1 (AP-1) ve NF- κ B sinyal yollarının inhibisyonu yoluyla gerçekleşmektedir (Rathnavelu ve ark., 2016).

Malignitelerde trombositler ile tümör hücreleri arasında karşılıklı bir ilişki bulunmaktadır. Tümör hücreleri, trombosit aktivasyonunu başlatmakta ve anjiyogenezı kolaylaştıran çeşitli faktörlerin trombosit kökenli üretimini uyarmaktadır. Ayrıca tümör hücreleri belirli düzeylerde kendilerini trombositlerle çevreleyerek, immün tanınmadan kaçmalarını sağlayan tümör-trombosit agregatları oluşturabilmektedir. Bromelainin oral uygulanmasının *in vitro* testlerle değerlendirilmesi sonucunda, trombosit agregasyonunda ve aktivasyonunda azalma gözlenmiştir (Garbin ve ark., 1994; Gläser ve Hilberg, 2006). Bir çalışmada, sağlıklı gönüllülerden elde edilen trombositlerin *in vitro* bromelain ile işlenmesi, trombosit sayısında anlamlı bir düşüşe yol açmıştır (Gläser ve Hilberg, 2006).

Bromelainin trombosit aktivasyonunu inhibe etme kapasitesi, proteolitik aktivitesi ile ilişkilidir. Dolayısıyla bromelainin anti-trombosit aktivitesi, trombosit aracılı kanser büyümesi ve progresyonunu engellemekte; tümör-trombosit agregatlarının oluşumunu önleyerek tümör hücrelerinin kaplanması ortadan kaldırmakta ve bu hücreleri immün sistemin tanınmasına açık hale getirmektedir (Rathnavelu ve ark., 2016). Yeni kan damarlarının oluşumunun uyarılması, hızlı proliferasyon gösteren malign

hücrelerin metabolik gereksinimlerini karşılamak için tümör büyümesi ve metastaz açısından kritik bir basamaktır. Anjiyogenez; vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörleri, hipoksi ile indüklenen faktörler, angiopoietin-1 ve -2 ile MMP'ler gibi çeşitli pro-anjiyojenik genler ve sinyal molekülleri tarafından düzenlenmektedir (Kim ve ark., 2007). Bromelain, çeşitli kanser hücre hatlarında anti-anjiyojenik etki göstermiştir. Bromelainin bFGF, VEGF, angiopoietin-1 ve -2, COX-2, MMP-9, AP-1 ve NF- κ B gibi birçok pro-anjiyojenik büyüme faktörü, enzim ve transkripsiyon faktörünü düzenlediği gösterilmiştir. Ayrıca bromelain, fare endotelyal hücrelerinde FGF-2 ile uyarılan anjiyojenik yanıtı inhibe etmekte ve yeni kan damarı oluşumu için önemli olan doku yeniden şekillenmesinde görev yapan MMP-9 ekspresyonunu azaltmaktadır. Ek olarak, bromelain tedavisi hepatoselüler karsinom hücrelerinde COX-2 ve VEGF gibi anjiyojenik biyobelirteç düzeylerini azaltmış ve tedavi edilmeyen kontrol hücrelerine kıyasla tümör yeni kapiller yoğunluğunda düşüşe yol açmıştır. Bromelainin anjiyogenez üzerindeki inhibitör etkilerine ek olarak, tümör büyümesi ve metastaz süreçlerinde rol oynayan çeşitli hücresel adezyon moleküllerini de etkilediği gösterilmiştir (Karlsen ve ark., 2011; Rathnavelu ve ark., 2016).

2.4. Bromelain İle İlgili Klinik Uygulamalar

Bromelain, inflamasyonun ve yumuşak doku yaralanmalarının tedavisinde gösterdiği terapötik etkiler nedeniyle çeşitli klinik uygulamalarda kullanılmaktadır. (Tablo 1) Yapılan bir klinik çalışmada, bromelain tedavisinin yüz bölgesindeki morlukları ve orbita, dudak, kulak, göğüs ile kollar-daki hematomları dört gün içinde tamamen iyileştirdiği gösterilmiştir (Rathnavelu ve ark., 2016). Ayrıca oral yoldan alınan bromelainin biyolojik özelliklerini kaybetmeden bağırsaklardan emildiği ve sıçanlarda travmatik olarak indüklenen arka bacak ödemi önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir (Uhlig ve Seifert, 1981). *In vitro* ve *in vivo* analizler, bromelainin insan kan trombosit agregasyonunu önlediğini, ayrıca angina pectoris ve geçici iskemik atakların şiddetini en aza indirdiğini göstermiştir (Giacca, 1964).

Çalışmalar, bromelain tedavisinin fibrinolitik aktiviteyi arttırdığını (Nieper, 1977), trombüs oluşumunu inhibe ettiğini ve trombosit agregasyonunu azalttığını göstermiştir (Rathnavelu ve ark., 2016). Ayrıca bromelain uygulamasının angina ataklarını kontrol altına aldığı ve hipertansif hastalarda semptomların gerilemesine katkı sağladığı bildirilmiştir. Bununla birlikte bromelain tedavisinin kesilmesini takiben angina ataklarının değişken zaman dilimlerinde, bazı olgularda iki aya kadar yeniden ortaya çıktığı gözlemlenmiştir (Rathnavelu ve ark., 2016).

Bromelainin iskemi deneylerinde miyokardiyal hasarı sınırlayarak kardiyak fonksiyonun iyileşmesini desteklediği gösterilmiştir. Ayrıca, aort akımını artırarak enfarktüs boyutunu ve hücrel apoptoz düzeyini azalttığı bildirilmiştir (Gailhofer ve ark., 1988). *İn vivo* ve *in vitro* çalışmalar, bromelainin tavşan aortunda arteriyosklerotik plakları çözüldüğünü ve kolesterol plaklarını parçalayarak etkisini gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, bromelainin güçlü fibrinolitik aktivitesini açıkça desteklemektedir (Lotz-Winter, 1990; Rathnavelu ve ark., 2016).

Yapılan çalışmalarda (Seltzer, 1967; Beuth ve Braun, 2005), bromelainin sinüzitin tedavisindeki etkinliği ve olumlu faydaları açıkça bildirilmiştir. Akut sinüzitli çocuklarda bromelain uygulamasının semptom süresini kısalttığını ve standart bakım protokollerine kıyasla iyileşmeyi hızlandırdığını göstermiştir. Ayrıca, bromelain tedavisi alan sinüzit hastalarında solunum güçlüğü ve burun mukozası iltihabının tamamen düzeldiği bildirilmiştir (Rathnavelu ve ark., 2016). Bunun yanı sıra, romatoid artritli bir sıçan modelinde siklosporin ile birlikte uygulanan bromelainin, yıkıcı artrit ve inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (Rovenská ve ark., 1999). Ayrıca, klinik bir çalışmada, bromelainin artritik eklem şişliği olan hastalara uygulanması sonucunda yumuşak doku şişliğinde belirgin veya tam bir azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (Grover ve Samson, 2015).

Tablo 1. Bromelainin Klinik Uygulamaları (Manzoor ve ark. 2016)

Bromelainin Anti-inflamatuvar Etkisi	
Hastalıklar	Gözlenen etkiler
Astım	CD4+ / CD8+ T lenfosit oranını değiştirir ve AAD'yi azaltır
Kronik rinosinüzit	Proinflamatuvar prostaglandin oluşumunu geciktirir, hızlı iyileşme sağlar
Kolonik inflamasyon	Spontan kolit sıklığını ve şiddetini azaltır
Osteoartrit	Eklem hassasiyeti, ağrı ve şişliği azaltır
Romatoid artrit	Eklem sertliğini azaltır
Yumuşak doku yaralanmaları	Yüksek yara iyileştirme kapasitesine sahiptir

Bromelainin Anti-tümör Etkisi	
Kanser türü	Gözlenen etkiler
Meme kanseri	Tümör boyutunu azaltır, apoptoza neden olur
Lösemi	Tümör gerilemesine neden olur
Akciğer karsinomu	Antimetastatik ve antikoagülan etkilere sahiptir
Over kanseri	Tümör büyümesini ve invaziv potansiyeli azaltır
Melanom	NF-κB proteinini inhibe eder

Bromelainin Gastrointestinal sistemle ilişkili rahatsızlıklara Etkisi	
Durum	Gözlenen etkiler
Postoperatif gastrointestinal dismotilite (ileus)	Abdominal distansiyonu azaltır, dışkı su içeriğini artırır
Kabızlık	Dışkılamayı iyileştirir
Ekzokrin pankreas yetmezliği	Sindirimi iyileştirir
Bulantı, kusma, ishal	Bağırsak patojenlerinin etkilerini nötralize eder

Bromelainin Trombüs oluşumunun inhibisyonuna Etkisi	
Hastalık	Gözlenen etkiler
Anjina pectoris	Trombosit agregasyonunu durdurur ve kanı inceltir
Geçici iskemik ataklar	Şiddetini azaltır
Tromboflebit	Tromboflebiti tedavi eder
Tromboz	Kolesterol plaklarını parçalar

Bromelainin Dermatolojik hastahkların tedavisindeki Etkisi	
Durum	Gözlenen etkiler
Yanıklar / Eskar	Topikal bromelain tam debridmana neden olur
Kırışıklıklar	Cildi düzenler
Pityriasis lichenoides chronica	Tam klinik iyileşme sağlar
Skleroderma	Lezyonları düzeltir

Bromelain bronşit, sinüzit, artrit ve inflamasyon gibi rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan güvenli bir terapötik ajandır. *İn vitro* ve *in vivo* veriler, anti-inflamatuar, antimikrobiyal, immün modülatör ve antineoplastik etkiler sergilediğini göstermektedir. Tümör gelişimini p53 indüksiyonu, Bax/Bcl-2 oranındaki değişiklikler, kaspaz aktivasyonu ve NF-κB sinyal yolunun baskılanması gibi mekanizmalarla inhibe edebilir. (Rathnavelu ve ark., 2016).

Tyloxopol ile indüklenen hiperlipidemi neticesinde oluşan oksidatif strese karşı bromelainin nefroprotektif etkisinin incelendiği bir çalışmada; Tyloxopol uygulaması neticesinde oksidatif stres parametrelerinden SOD ve CAT seviyelerinde azalma meydana gelirken MDA seviyelerinde artış, ek olarak böbrek kesitlerinde histopatolojik varyasyonlar saptanmıştır. Tyloxopol ile birlikte bromelainin kombine olarak verilen grupta ise lipid peroksidasyonunda azalma ve antioksidan parametrelerinde ise iyileşme görülmüştür (Sulumer ve ark., 2024).

Yapılan bir çalışmada; bromelainin lipid peroksidasyonunu baskıladığı, antioksidan seviyesini artırdığı ve bu şekilde doku hasarını azalttığı saptanmıştır. Ayrıca bromelainin antioksidan özelliği sayesinde serum üre

ve kreatin artışının, doku oksidatif stres belirteçlerinin ve parasetamole bağlı histopatolojik değişikliklerin azaldığı belirlenmiştir. Yine aynı çalışmanın sonuçlarına göre 100 mg/kg bromelain şeklinde dozun N-asetilsistein tedavisinden daha etkili olduğu, parasetamole bağlı böbrek hasarını önlemede bromelain alternatif bir yöntem olarak kullanılabileceği kaydedilmiştir (Akaras ve ark., 2023).

2.5. Bromelainin Antioksidan Etkisi

Bromelain geniş biyolojik aktiviteleri ile bilinir ve bu özellikleri, oksidatif stres ile ilişkili hastalıkların tedavisinde olumlu sonuçların elde edilmesine olanak sağlar. Bromelain, ananas atıklarından elde edilen sülfür içeren bir enzim kompleksidir ve çeşitli terapötik uygulamalara sahiptir (Pavan ve ark., 2012; Kalaiselvi ve ark., 2013;).

Bromelain, reaktif oksijen türlerinin (ROS) toksik etkilerine karşı ya bu türlerin oluşumunu engelleyerek ya da reaktif metabolitleri temizleyerek saldırılarını kesintiye uğratarak koruma sağlayabilir (Jagetia ve Rao, 2006). Bromelain tedavisi sonucunda $AlCl_3$ ile toksikasyon oluşturulmuş sıçanlarda oksidatif stres belirteçlerinde (TBARS ve H_2O_2) istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağlandığı, bu durumun bromelainin güçlü antioksidan özellikte olduğunu ve ağır metallerle etkileşebileceğini sonucunu göstermektedir (Agarwal ve ark., 2016). Ananas bitkisinin gövde ekstresinin faydalı etkisi, antioksidan bileşenlerinin ksenobiyotiklerle etkileşimine ve ayrıca bilinen antioksidan özelliklere sahip bir amino asit olan sisteinin varlığına bağlı olabilir. Ayrıca, glutatyon üretiminde önemli bir öncü madde olup, $AlCl_3$ kaynaklı oksidatif strese suçlanan serbest radikaller gibi toksinlere karşı hücreleri korur. Bu nedenle, bromelain takviyesi, $AlCl_3$ kaynaklı böbrek toksisitesini oksidatif doku hasarını ortadan kaldırarak önleyebilir (El-Demerdash ve ark., 2020).

Antioksidan enzimler, hücrel membranları ROS'un zararlı etkilerine karşı korumasıyla iyi bilinmektedir. Gözlemlenen antioksidan enzim aktivitelerindeki artış, bromelain tarafından engellenen radikal oluşumu ve birikimindeki azalmaya bağlanabilir. Ananas comosus kabuklarının etanol ekstresinin, karsinojenik bir madde tarafından uyarılan radikalleri temizleyerek ve detoksifiye ederek antioksidan durumu olumlu yönde iyileştirdiğini bildirmiştir (Kalaiselvi ve ark., 2013). Ayrıca, Saxena ve Panjwani (2014), Ananas comosus'un isoproterenol kaynaklı oksidatif strese karşı sıçanlarda önemli bir karşıt etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Saxena ve Panjwani, 2014).

Glutatyon (GSH) içeriğindeki artış, ROS'un detoksifikasyonuna, hücre bütünlüğünün korunmasına ve hücrel bileşenlerin oksidasyona karşı korunmasına yardımcı olur; bu durum, glutatyon redoks döngüsündeki indirgeme özellikleri ve hücrel metabolizmada oynadığı önemli rol saye-

sinde gerçekleşir (Kontaş Aşkar ve ark., 2019; Atakişi ve ark. 2022). Ananasın koruyucu etkisi, güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar aktivitelere sahip aktif bileşenler (ananasat, beta-sitosterol, kampesterol, klorojenik asit, rutin, naringenin, bromelain, A, B ve C vitaminleri, glikozitler ve flavonoidler) içeriğine bağlanabilir (Ketnawa ve ark., 2012; El-Demerdash, ve ark., 2020). Bromelain'ın MTX kaynaklı karaciğer ve böbrek hasarına karşı potansiyel koruyucu etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; MTX uygulaması tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri düzeylerinde artışa; glutatyon peroksidaz, glutatyon, süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitelerinde ise azalmaya yol açtığı saptanmıştır. Bromelain ile birlikte uygulanan MTX tedavisi, TBARS düzeylerinin düşmesine ve antioksidan parametrelerde (GSH, CAT, SOD, GPx) anlamlı artışlara neden olduğu saptanmıştır. MTX, karaciğer ve böbrek dokularında belirgin oksidatif hasar oluştururken; bromelain uygulaması bu hasarı azaltarak doku düzeyinde koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar; bromelainin antioksidan ve şelatlama özellikleri sayesinde MTX ve $AlCl_3$ kaynaklı toksikasyona karşı böbrek fonksiyonlarının korunması ve antioksidan sistem üzerinde koruyucu bir potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Gürel ve Kaya, 2022).

3. SONUÇ

Bromelain, *Ananas comosus*'tan elde edilen proteolitik enzimler kompleksi olarak, anti-inflamatuvar, antioksidan, antitümör ve antitrombotik özellikleri ile kapsamlı bir terapötik potansiyel sunmaktadır. Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, bromelainin hücresel düzeyde oksidatif stresi azaltarak, inflamatuvar medyatörlerin salgısını düzenleyerek ve apoptotik mekanizmaları aktive ederek hem kronik hem de akut hastalık süreçlerinde koruyucu etkiler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Klinik uygulamalar ve hayvan modellerinde elde edilen bulgular, bromelainin özellikle gastrointestinal rahatsızlıklar, kardiyovasküler problemlere bağlı tromboz, inflamatuvar hastalıklar ve çeşitli tümör türlerinde etkin bir ajan olduğunu ortaya konulmuştur.

Antioksidan kapasitesi ve glutatyon redoks döngüsünü destekleyici etkisi sayesinde bromelain, reaktif oksijen türlerinin neden olduğu doku hasarını azaltmakta ve böbrek ile karaciğer gibi organların fonksiyonlarını korumaktadır. Ayrıca anti-metastatik, anti-anjiyojenik ve anti-adezyon özellikleri, tümör progresyonunu engelleyerek kanser tedavisinde potansiyel bir destekleyici ajan olarak bromelainin önemini artırmaktadır. Klinik ve prelinik veriler, bromelainin güvenli ve etkili bir biyolojik ajan olduğunu göstermekte; anti-inflamatuvar, antioksidan ve immün modülatör özellikleri ile çeşitli patolojik durumlarda doğal ve çok yönlü bir tedavi alternatif yöntemi olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak, bromelainin biyolojik ve farmakolojik etkileri, onu hem terapötik hem de destekleyici tedavi perspektifinde güçlü bir doğal ajan haline getirmekte; özellikle oksidatif stres, inflamasyon, tümör progresyonu ve ağır metal toksisitesi kaynaklı patolojilerde etkin bir koruyucu ve düzenleyici rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bu kapsamda, bromelain gelecekte özellikle inflamasyon, oksidatif hasar, immün disregülasyon ve kanser tedavisine yönelik bütüncü yaklaşımların önemli bir bileşeni olmaya aday görünmektedir.

KAYNAKLAR

- Agarwal, S., Chaudhary, B. ve Bist, R. (2016). Bacoside A and bromelain relieve dichlorvos induced changes in oxidative responses in mice serum. *Chemi-co-Biological Interactions*, 254, 173-178.
- Agarwal, S. K., Ayyash, L., Gourley, C. S., Levy, J., Faber, K. ve Hughes, C. L. (1996). Evaluation of the developmental neuroendocrine and reproductive toxicology of aluminium. *Food and Chemical Toxicology*, 34(1), 49-53.
- Akaras, N., Toktay, E., Celep, N. A., Yüce, N., Şimşek, H. ve Özkan, H. İ. (2023). Antioxidant effects of bromelain on paracetamol-induced renal injury in rats. *Archives of Basic and Clinical Research*, 5(3).
- Ali, H. I. ve Mutlak, B. H. (2024). Synthesis and Characterization of Gold Nanoparticles and Gold Nanoparticles Loaded with Bromelain. *Iraqi Journal of Physics*, 22(3), 37-49.
- Kontaş Aşkar, T., Aşkar, Ş., Büyükleblebici, O., Güzel, M. Evaluation of oxidative status and inflammatory changes in naturally occurring canine visceral leishmaniasis. *Pakistan J. Zool.*, 2019; 51(1), 301-306,
- Atakisi, O., Yıldız Dalgınlı, K., Gulmez, C., Kalacay, D., Atakisi, E., Zhumabae-va, TT., Kontaş Aşkar, T., Demirdogen, RE. The Role of Reduced Glutathione on the Activity of Adenosine Deaminase, Antioxidative System, and Aluminum and Zinc Levels in Experimental Aluminum Toxicity. *Biological Trace Element Research*. 2023:201:4429–4436
- Báez, R., Lopes, M., Salas, C. ve Hernández, M. (2007). *In Vivo* Antitumoral Activity of Stem Pineapple (*Ananas comosus*) Bromelain. *Planta Medica*, 73(13), 1377-1383.
- Beuth, J. ve Braun, J. M. (2005). Modulation of murine tumor growth and colonization by bromelaine, an extract of the pineapple plant (*Ananas comosum* L.). *În vivo*, 19(2), 483-485.
- Bhui, K., Prasad, S., George, J. ve Shukla, Y. (2009). Bromelain inhibits COX-2 expression by blocking the activation of MAPK regulated NF-kappa B against skin tumor-initiation triggering mitochondrial death pathway. *Cancer letters*, 282(2), 167-176.
- Blonstein, J. L. (1969). Control of swelling in boxing injuries. *Practitioner*, 203(214), 206.
- Castell, J. V., Friedrich, G., Kuhn, C. S. ve Poppe, G. E. (1997). Intestinal absorption of undegraded proteins in men: Presence of bromelain in plasma after oral intake. *The American Journal of Physiology*, 273(1 Pt 1), G139-146.
- Chen, F., Beezhold, K. ve Castranova, V. (2008). Tumor Promoting or Tumor Suppressing of NF-κ B, a Matter of Cell Context Dependency. *International Reviews of Immunology*, 27(4), 183-204.
- Chobotova, K., Vernallis, A. B. ve Majid, F. A. A. (2010). Bromelain's activity and potential as an anti-cancer agent: Current evidence and perspectives.

Cancer letters, 290(2), 148-156. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383509005217> adresinden erişildi.

- Desser, L., Rehberger, A. ve Paukovits, W. (1994). Proteolytic Enzymes and Amylase Induce Cytokine Production in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells *in vitro*. *Cancer Biotherapy*, 9(3), 253-263. doi:10.1089/cbr.1994.9.253
- El-Demerdash, F. M., Baghdadi, H. H., Ghanem, N. F. ve Mhanna, A. B. A. (2020). Nephroprotective role of bromelain against oxidative injury induced by aluminium in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 80, 103509.
- Engwerda, C. R., Andrew, D., Murphy, M. ve Mynott, T. L. (2001). Bromelain activates murine macrophages and natural killer cells in vitro. *Cellular immunology*, 210(1), 5-10.
- Gailhofer, G., Wilders-Truschnig, M., Smolle, J. ve Ludvan, M. (1988). Asthma caused by bromelain: An occupational allergy. *Clinical & Experimental Allergy*, 18(5), 445-450.
- Garbin, F., Harrach, T., Eckert, K. ve Maurer, H. (1994). Bromelain proteinase-9 augments human lymphocyte-mediated growth-inhibition of various tumor-cells in-vitro. *International Journal of Oncology*, 5(2), 197-203.
- Gaspani, L., Limioli, E., Ferrario, P. ve Bianchi, M. (2002). In vivo and in vitro effects of bromelain on PGE2 and SP concentrations in the inflammatory exudate in rats. *Pharmacology*, 65(2), 83-86.
- Giacca, S. (1964). Clinical Experiences on the Action of Bromelin in Peripheral Venous Diseases and in Chronic Bronchitic States. *Minerva Medica*, 55, SUPPL-3925.
- Gläser, D. ve Hilberg, T. (2006). The influence of bromelain on platelet count and platelet activity in vitro. *Platelets*, 17(1), 37-41. doi:10.1080/09537100500197489
- Grover, A. K. ve Samson, S. E. (2015). Benefits of antioxidant supplements for knee osteoarthritis: Rationale and reality. *Nutrition Journal*, 15(1), 1.
- Gürel, A. ve Kaya, K. (2022). Bromelain has Antioxidant Effect on Methotrexate Hepatotoxicity and Nephrotoxicity. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 15(1), 37-42.
- Huang, C.-Y., Ju, D.-T., Chang, C.-F., Reddy, P. M. ve Velmurugan, B. K. (2017). A review on the effects of current chemotherapy drugs and natural agents in treating non-small cell lung cancer. *Biomedicine*, 7(4).
- Huang, J.-R., Wu, C.-C., Hou, R. C.-W. ve Jeng, K.-C. (2008). Bromelain Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Cytokine Production in Human THP-1 Monocytes via the Removal of CD14. *Immunological Investigations*, 37(4), 263-277.
- Jagetia, G. C. ve Rao, S. K. (2006). Evaluation of the antineoplastic activity of

- guduchi (*Tinospora cordifolia*) in Ehrlich ascites carcinoma bearing mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 29(3), 460-466.
- Kalaiselvi, M., Gomathi, D., Ravikumar, G., Devaki, K. ve Uma, C. (2013). Ameliorative effect of *Ananus comosus* peel on 7, 12 dimethylbenz (α) anthracene induced mammary carcinogenesis with reference to oxidative stress. *Journal of Acute Disease*, 2(1), 22-28.
- Karlsen, M., Hovden, A.-O., Vogelsang, P., Tysnes, B. B. ve Appel, S. (2011). Bromelain treatment leads to maturation of monocyte-derived dendritic cells but cannot replace PGE2 in a cocktail of IL-1 β , IL-6, TNF- α and PGE2. *Scandinavian Journal of Immunology*, 74(2), 135-143.
- Ketnawa, S., Chaiwut, P. ve Rawdkuen, S. (2012). Pineapple wastes: A potential source for bromelain extraction. *Food and Bioproducts Processing*, 90(3), 385-391. doi:10.1016/j.fbp.2011.12.006
- Kim, J.-K., Kim, Y., Na, K.-M., Surh, Y.-J. ve Kim, T.-Y. (2007). [6]-Gingerol prevents UVB-induced ROS production and COX-2 expression in vitro and in vivo. *Free Radical Research*, 41(5), 603-614.
- Kleef, R., Delohery, T. M. ve Bovbjerg, D. H. (1996). Selective modulation of cell adhesion molecules on lymphocytes by bromelain protease 5. *Pathobiology*, 64(6), 339-346.
- Lotz-Winter, H. (1990). On the Pharmacology of Bromelain: An Update with Special Regard to Animal Studies on Dose-Dependent Effects. *Planta Medica*, 56(03), 249-253.
- Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A. ve Balkwill, F. (2008). Cancer-related inflammation. *Nature*, 454(7203), 436-444.
- Manzoor, Z., Nawaz, A., Mukhtar, H. ve Haq, I. (2016). Bromelain: Methods of Extraction, Purification and Therapeutic Applications. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 59, e16150010.
- Maurer, H. R. (2001). Bromelain: Biochemistry, pharmacology and medical use. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 58(9), 1234-1245.
- Nieper, H. A. (1977). Decrease of the incidence of coronary heart infarct by Mg- and K-orotate and bromelain. *Acta Med Empirica*, 12, 614-618.
- Onken, J. E., Greer, P. K., Calingaert, B. ve Hale, L. P. (2008). Bromelain treatment decreases secretion of pro-inflammatory cytokines and chemokines by colon biopsies in vitro. *Clinical Immunology*, 126(3), 345-352.
- Pavan, R., Jain, S., Shraddha ve Kumar, A. (2012). Properties and Therapeutic Application of Bromelain: A Review. *Biotechnology Research International*, 2012, 1-6.
- Rathnavelu, V., Alitheen, N. B., Sohila, S., Kanagesan, S. ve Ramesh, R. (2016). Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications (Review). *Biomedical Reports*, 5(3), 283-288.
- Rovenská, E., Svík, K., Stancíková, M. ve Rovenský, J. (1999). Enzyme and com-

- ination therapy with cyclosporin A in the rat developing adjuvant arthritis. *International Journal of Tissue Reactions*, 21(4), 105-111.
- Sarkar, F. H. ve Li, Y. (2004). Cell signaling pathways altered by natural chemopreventive agents. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 555(1-2), 53-64.
- Saxena, P. ve Panjwani, D. (2014). Cardioprotective potential of hydro-alcoholic fruit extract of *Ananas comosus* against isoproterenol induced myocardial infarction in Wistar Albino rats. *Journal of Acute Disease*, 3(3), 228-234.
- Seltzer, A. P. (1967). Adjunctive use of bromelains in sinusitis: A controlled study. *Eye, ear, nose & throat monthly*, 46(10), 1281-1288.
- Sulumer, A. N., Palabıyık, E., Avcı, B., Uğuz, H. ve Aşkın, H. (2024). Histopathological and Antioxidant Effects of Bromelain on Kidney Tissue of Tyloxapol-Induced Hyperlipidemic Rats. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 29(2), 413-422.
- Taussig, S. J. ve Batkin, S. (1988). Bromelain, the enzyme complex of pineapple (*Ananas comosus*) and its clinical application. An update. *Journal of ethnopharmacology*, 22(2), 191-203.
- Tysnes, B. B., Maurer, H. R. ve Porwol, T. (2002). Bromelain reversibly inhibits invasive properties of glioma cells. *Alternative Medicine Review*, 7(2), 174-175.
- Uhlig, G. ve Seifert, J. (1981). The effect of proteolytic enzymes (traumanase) on posttraumatic edema. *Fortschritte der Medizin*, 99(15), 554-556.
- White, R. R., Crawley, F. E. H., Vellini, M. ve Rovati, L. A. (1988). Bioavailability of ¹²⁵I bromelain after oral administration to rats. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 9(4), 397-403.

KUZULARDA NEONATAL İSHAL KOMPLEKSİ VE ZOONOTİK RİSKLER

Naci ÖCAL¹, Celal EĞDİR²

¹Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, TÜRKİYE

E-mail: drnaciocal@yahoo.com ORCID: 0000-0002-8679-2111

²Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

E-mail: celalegdr20@gmail.com ORCID: 0000-0002-3700-107X

1. GİRİŞ

Kuzularda doğumdan hemen sonra başlayan 0-28 günlük yaş aralığındaki döneme neonatal dönem denir. Bu dönem koyunculuk işletmelerinde kuzuların yaşatılabilmesi için atlatılması gereken en kritik dönemlerden biridir. Yine bu dönemde birçok sebep kuzuların yaşamlarını tehdit ederken, bunların içerisinde en önemlilerinden biri de neonatal diyaredir (Woldemariam ve ark., 2014). Diyare, genel olarak dışkının miktarında artışla birlikte daha akışkan ve sıvı hal almasıdır. Hayvanın bağışıklık durumu, çevresel etkenler, nutrisyonel faktörler ve enfeksiyöz ajan veya ajanların etkileşimi ile meydana gelmektedir (Aydoğdu, 2015).

Neonatal diyare ise, neonatal dönemde yaygın olarak ortaya çıkan, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden, etiolojide tek başına veya birkaç etkenin bir arada bulunmasıyla karakterize bir hastalık kompleksidir (Andres ve ark., 2007). Genellikle miks enfeksiyon şeklinde ortaya çıkar ve sepsisemik ölümlerle sonuçlanır. Neonatal diyare sonucu meydana gelen kuzu ölümleri, gelişme geriliği ve tedavi masrafları işletme açısından önemli kayıplara yol açmaktadır (Andres ve ark., 2007; Gökçe ve ark., 2010). Söz konusu kompleks sadece ülkemizin değil, aynı zamanda bütün dünyada koyun yetiştiriciliğinin bir problemidir (Andrés ve ark., 2007; Saratsis ve ark., 2011). Kuzulama alanının temizliği, ağıllarda kuzuların yoğunlaşması ve kuzulama periyodunun organizasyonu neonatal kuzu mortalitesinde predispose faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Bir sürüde devamlı yetiştirme, bütün yıl boyunca kuzulamanın olması anlamına gelir ki; ağıllarda sürekli kuzu bulunması farklı yaşlardaki kuzuların beraber yaşa-

malarına ve düzgün bir temizleme işleminin yapılamamasına sebebiyet verir. Bu durum ise süregelen bir fekal-oral bulaşmaya ve patojenlerin akümüle olmasına neden olur (Coop ve Wright, 2000). Metrekare başına 2 adetten fazla kuzu düşmesi ile birlikte kötü hijyen, hastalıkların yayılmasına ve kuzuların bulunduğu bölgelerin kontaminasyonuna katkı sağlar (Andres ve ark., 2007). Bu bölümde kuzularda görülen neonatal ishal kompleksi hakkında detaylı olarak güncel bilgilerin verilmesi amaçlanmıştır.

2. NEONATAL KUZU İSHALİ KOMPLEKSİNE ETİYOLOJİK YAKLAŞIM

2.1 Enfeksiyöz Nedenler

Enfeksiyöz ajanlardan kaynaklanan diyare tablosu etiyolojik olarak önemli bir yer tutar. Kuzular doğum sonrasında yaşlı hayvanlardan, ahır ve mera koşullarından kaynaklanan ve ishale neden olan mikroorganizmalar tarafından enfekte olabilmektedirler. Bundan dolayı neonatal bakım ve besleme durumu, ahırın altlık durumu, kötü sanitasyon ve hijyen önlemleri, farklı yaş grubundaki hayvanların bir arada tutulup tutulmadığı, yeterli barınma alanının sağlanıp sağlanmaması gibi faktörler önemlidir (Bilal 2007; Gökçe ve ark., 2010; Ozmen ve ark., 2018).

Neonatal kuzu isheline sebep olan enfeksiyöz ajanlar içerisinde, bakterilerden *Escherichia coli*, protozoonlardan *Cryptosporidium*, nonatal evrenin sonlarında *Coccidia* ve virüslerden *Rotavirüs*lar en çok karşılaşılan etkenler olarak görülmektedir. Kötü bakım beslemenin olduğu, hijyen ve sanitasyon şartlarının uyulmadığı işletmelerde bu ajanların birden fazlasının aynı anda bulunarak (miks enfeksiyon) ishale neden olması kaçınılmazdır. Miks enfeksiyon olarak adlandırılan bu durum, hastalığın şiddetini arttırarak prognozu kötüleştirmektedir (Özmen ve ark., 2018).

2.1.1. Paraziter Nedenler

Paraziter nedenler içerisinde, *Eimeria* ve *Cryptosporidium* protozoonları en çok karşılaşılan nedenler arasındadır. *Cryptosporidiosis*, *cryptosporidium* türlerinin meydana getirdiği bir hastalıktır. Neonatal dönemde yüksek morbidite ve mortalite ile seyrederek kuzularda ciddi ekonomik kayıplara yol açar. *Cryptosporidium* ookistlerinin enfektif hal alabilmesi için konağı terk ederek çevre koşullarında sporlanmasına gerek yoktur. Dolayısıyla ookist bağırsak enterositini parçalayarak atıldıktan hemen sonra bile enfektiftir ve konakta reenfeksiyonlara yol açabilir. (Santín ve ark., 2004, Voyvoda ve Ulutaş 2004., Khezri ve Khezri., 2013). Ayrıca insanlarda da hastalığa yol açmasından dolayı zoonotik öneme sahiptir (Simone ve ark. 2013).

Koyunlarda cryptosporidiosis *C. parvum*, *C. ubiquitum*, *C. xiaoi*, *C. hominis*, *C. andersoni*, *C. fayeri*, *C. suis* gibi cryptosporidium türleri-

nin neden olduğu bildirilmiştir (Xiaoi 2010). İlk olarak, *Cryptosporidium* cinsine ait bir türün ookistlerinin ishalleri kuzuların barsak epitel hücreleri içerisinde belirlenmiş olmasına rağmen, diğer bakteriyel patojenlerin de tesadüfi olarak var olmasından dolayı, ishallerin primer bir etkeni olabileceği teyit edilememiştir (Barker ve Carbonell, 1974). Ancak daha sonrasında doğal enfekte kuzularda ve deneysel olarak enfekte edilmiş kuzular üzerinde yapılan çalışmalarda *Cryptosporidium spp.*'nin kuzu diareisinde primer bir etken olarak bulunabileceği ve ciddi bir enfeksiyona neden olarak morbidite ve mortaliteye yol açabileceği ortaya konulmuştur (Angus ve ark., 1982). Ülkemizde ise hastalığın ilk bildirimi 1990 yılında yapılmış ve hastalığın prevalansı %12 bulunmuştur (Özer ve ark., 1990). Neonatal kuzu ishallerinde primer neden olarak oldukça yaygın şekilde görüldüğü daha sonra yapılan çalışmalar ile de desteklenmiştir (Erman ve ark., 2000; Voyvoda ve Ulutaş 2004, Özdal ve ark., 2009; Gökçe ve ark., 2010; Kabir ve ark., 2020). Benzer şekilde hastalık sıcak iklim kuşağında daha fazla görülmekle birlikte tüm dünyada yaygındır (Munoz-Fernandez ve ark., 1996; Khezri ve Khezri 2013; Hraiga 2017).

Coccidiosis ise, *Eimeria* ve *Isospora* türlerinin evcil ve yabani birçok hayvanı konak spesifik olarak etkilemesiyle oluşan bir hastalıktır. Etken, özellikle ileum, sekum ve kolonda epitel hücrelerini parçalayıp çıktıktan hemen sonra enfektif değildir. Enfektif hale gelebilmesi için doğada sporogoni aşamasını tamamlayıp, bir ookist içerisinde 4 sporokist ve her sporokist içerisinde iki sporozoit bulunan enfektif formuna bürünmesi gerekir. Daha sonrasında ise bu enfektif ookistler ya direkt olarak ağız yoluyla alınması ya da dolaylı olarak kontamine gıda ve suların alınmasıyla ya da fomitler vasıtasıyla duyarlı konakçı tarafından alınması sonucunda hayvan enfekte olur (Chartier ve Paraud 2012; Özcel 2016). Hastalık koyunlarda *Eimeria* türleri tarafından oluşturulmaktadır ve hayvancılık işletmelerini tanı ve tedavi masrafları, hayvanlarda gelişme geriliği oluşturması ve bazen yüksek mortalite ve morbidite ile seyretmesi sebebiyle ciddi ekonomik kayıplara yol açmaktadır (Ahmed 2018; Rodrigues ve ark., 2020). Koyunlarda *Eimeria* (*E.* *crandallis*, *E.* *granulosa*, *E.* *ovina*, *E.* *parva*, *E.* *faurei*, *E.* *ovinoidealis*, *E.* *intricate*, *E.* *pallida*, *E.* *arloingi* ve *E.* *ahasta* türleri hastalığa yol açmaktadır (Mohamaden ve ark., 2018). Coccidiosisli hayvan dışkıları analiz edildiğinde genelde birden fazla *Eimeria* türü tespit edilmiştir (Şahinduran ve ark., 2006). Coccidiosis'in ülkemizde yaygın olarak görüldüğü yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur (Arslan ve ark., 2017).

Giardiozis, *Giardia duodenalis* tarafından meydana getirilen ve enteritis ile seyreden bir enfeksiyondur. Etken flegellalı yapıda olup, tritofzoit ve kist formu olmak üzere iki forma sahiptir. Kist formu 4 çekirdeğe sahiptir ve konakçı tarafından çevreye saçılıp çevrede canlı kalarak duyarlı konakçıya bulaşabilen formudur. Daha sonra fomitler aracılığıyla veya direkt

fekal oral bulaşma ile konakçı tarafından alınan bu kistler, iki çekirdeğe sahip aktif yapıdaki trofozoit forma dönüşmektedir. *Giardia duodenalis*'in moleküler olarak 7 genotipi belirlenmiş ve bunlardan genotip A ve B'nin insanlar dahil birçok evcil hayvanı, genotip E'nin ise çiftlik hayvanlarını enfekte ettiği bildirilmiştir (Özcel 2016). Giardiozis, hem yetişkin koyunlarda hem de neonatal dönemdeki ve daha sonraki yaşlardaki kuzularda meydana gelmektedir. Bununla birlikte kuzular koyunlara oranla daha çok etkilenerek yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden klinik giardiasis gerçekleşmektedir. Enfekte koyunlar ise aralıklı olarak giardia kistlerini saçarak, kuzular için rezervuar görevi görmektedir. Ayrıca enfekte evcil hayvanlarla direkt temas veya indirekt olarak temas insanlarda enfeksiyonun kaynağı olduğu vurgulanmaktadır (Giangaspero ve ark., 2005). Ancak bunun aksine başka bir çalışmada ise, koyunların rezervuar olarak insanlar için risk teşkil etmesi bakımından hem *Cryptosporidium* türlerinin hem de *Giardia duodenalis*'in öneminin abartıldığı vurgulanmaktadır (Ryan ve ark. 2005). *Giardia intestinalis* trofozoitleri ince barsak üzerinde özellikle duodenuma yerleşirken, yüzeyde kriptleri meydana getiren epitel hücrelerinin oluşturduğu mikrovillus sınırlarına tutunur ve epitel hücrelerinde yıkıma yol açarlar. Tutunma esnasında az sayıda mikroorganizma varsa herhangi bir klinik bulgu gelişmezken, yeterli organizma varlığında veya konakçı immunitesi zayıf ise klinik giardiasis gelişir. Epitel yıkımı sonucunda yángısal hücre infiltrasyonu, mikrovillus yüzeyinde daralma ve villöz atrofi meydana gelir. Villöz atrofi malabsorbsiyonu, yángısal infiltrasyon ise hipersekresyonu oluşturur. Böylece sulu, sindirilmemiş gıdalar içeren dışkı çıkışı olur. Ayrıca, etken basit şekerlerin ve disakkaritlerin absorpsiyonunu inhibe eder ki bu yapılar daha sonrasında bakteriyel flora tarafından gaz oluşumuna sebebiyet veren fermentasyona uğrarlar. Fermentasyon sonucu bağırsak içerisinde gaz birikimi söz konusudur (Ozmen ve ark. 2006).

Helmintozis, neonatal dönemde helmint hastalıklarına diğer enterik etkenlere oranla oldukça nadiren karşılaşılmaktadır ve yetişkin koyunların enfeksiyonunda ya klinik bulgu görülmemekte ya da hafif seyretmektedir. Hastalık daha çok neonatal dönemden sonra 4-6 aylık kuzuların ilk kez enfektif meralara çıkmasından sonraki evrede görülür. Kötü bakım besleme, elverişsiz hijyen şartları, farklı yaşlardaki hayvanların bir arada bulundurulması, çok erken yaşta kontamine meraya kuzuların çıkarılması gibi faktörlerin bir araya gelmesi sonucunda klinik hastalık meydana gelmektedir (Arslan ve ark. 2017). Özellikle *Moneizia sp.*, *Avitellina sp.* ve *Stilesia sp.* gibi cestodlar, *Haemonchus contortus*, *Ostertagia sp.* *Trichostrongylus sp.* ve *Nematodirus sp.* gibi nematod enfeksiyonları görülmektedir (Sargıson 2004, Özcel 2016).

2.1.2. Bakteriyel Nedenler

E. coli, *Enterobacteriaceae* familyasında yer alan gram negatif, hareketli basillerin varolduğu *Escherichia* cinsinin bir türüdür (Edward ve ark. 1972). *E. coli* gastrointestinal sistemin normal florasında bulunan bir etkindir. Ancak *E. coli*'nin bazı suşları canlılarda ciddi enfeksiyonlara yol açmaktadır. Bunlar özellikle Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), Enteropatojenik *E. coli* (EPEC), Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC), Enteroagregatif *E. coli* (EAEC), Enterohemorajik *E. coli* (EHEC), Diffusly adherent *E. coli* (DAEC) suşlarıdır (Kai ve ark. 2010, Khalil ve ark. 2018). Enfeksiyona sebep olan *E. coli* suşları arasında ise ETEC en yaygın olarak görülen suşdur (Wani ve ark. 2013). *E. coli* neonatal dönemde kuzularda ciddi morbidite ve mortalite ile seyrederek, koyunculuk sektöründe önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır (Gökçe ve ark. 2010). *E. coli*, neonat tarafından hayatın ilk saatlerinde ağız yoluyla alınır ve kolonizasyon ilk olarak ileumda başlar. ETEC suşları heat-labil ve heat-stabil olarak adlandırılan enterotoksinlere sahiptir. Bakteri bağırsak duvarında kolonizasyonu sağladığında bu enterotoksinler açığa çıkmaktadır (Kai ve ark. 2010). Normal koşullar altında abomazumun asidik yapısından *E. coli* suşlarının etkilenecek olması gerekirken, hayatın ilk 2-5 gününde abomasum içeriğinin pH'sı 6 civarında olduğundan bu durum gerçekleşemez ve yeterli sayıda etken bağırsaklar içerisine canlı bir şekilde geçer. Klinik bulguların ortaya çıkışı ve şiddeti; alınan etken miktarına, etkenin alındığı zamana, etkeni alan neonatın aldığı kolostrumda spesifik immunglobulinlerin varlığına ve yapılan terapötik müdahalenin kapsamına bağlıdır. Diğer enteropatojenlerin olmaması ve neonatın bir haftalık yaştan büyük olması durumunda, *E. coli* nadiren ishale neden olmaktadır. Kuzularda *E. coli* enfeksiyonları bütün dünyada olduğu gibi (Ahmed ve ark. 2010, Wani ve ark. 2013) ülkemizde de yaygın olarak görülmekte olup, bakteriyel kökenli neonatal diarenin sebepleri arasında birinci sırada gelmektedir (Gökçe ve ark. 2010).

Clostridium (C.) perfringens, gram pozitif, anaerob bir bakteridir. Bakteri; alfa (CPA), beta (CPB), epsilon (ETX) ve iota (IAP) olarak adlandırılan 4 ana toksine göre, A, B, C, D, E ve F olmak üzere 5 farklı toksinotipde klasifiye edilmektedir (parantez içinde belirtilen harfler toksini kodlayan genleri ifade etmektedir). Ancak *C. perfringens* enterotoksin, beta2 toksin, perfringolizin gibi lethal toksinleri de içeren 16'nın üzerinde farklı toksin üretebilmektedir. Enterik *C. perfringens* enfeksiyonu, koyunlar dahil birçok türde enterotoksemi olarak adlandırılır. Çünkü bağırsak içerisinde üretilen toksinler genel dolaşıma katılmaktadırlar. Bakteri proliferasyonu ve toksin üretimi çoğunlukla yem veya diğer faktörlerdeki ani değişimler sonrasında meydana gelmektedir (Uzal ve Songer, 2008). Özellikle tip B ve tip D olmak üzere bütün *clostridium* tipleri neonatal dönemde veya sonraki yaşlardaki kuzularda hastalığa neden olabilmektedir. Yetişkin ko-

yunlarda abort, ani ölüm ve diareyle karakterize yaygın olarak görülen bir hastalıktır (Gül, 2002).

. Ayrıca, *Salmonella enterica*'nın alt tiplerinden *S.typhimurium* ve *S. dublin* ve bazı egzotik *Salmonella* türleri neonatal kuzularda ciddi salgınlara neden olabilmektedir. *Salmonella* türleri intestinal inflamasyon, abzorptif kapasitede yıkım ve sekresyon artışına yol açmakla birlikte invaziv özelliklerinden dolayı bakteriyemiye ve diğer organ ve dokularda harabiye neden olurlar. Ölen bakterilerden salınan endotoksinler de genel dolaşıma katılarak, dolaşım bozukluğu, depresyon ve kardiyovasküler kollapssa yol açmaktadır (Sargison, 2004).

2.1.3. Viral Nedenler

Rotavirus, koronavirus ve adenovirus neonatal dönemde diareye neden olan en yaygın viral ajanlardandır ve rotavirus en yaygın viral etken olarak karşımıza çıkarken, koronavirus neonatal kuzu ishallerinde buzağı ishallerine oranla daha az oranda görülmektedir. Özmen ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada, rotavirus, adenovirus ve koronavirus prevalansı sırasıyla %33.3, %16.6 ve %6.6 olarak bulunmuştur.

Rotavirus, *Reoviridae* familyasında bulunur ve A'dan G'ye kadar olmak üzere 7 alt türü vardır (Papp ve ark. 2014). Bu alt türlerden grup A ve B rotavirusler kuzularda daha yaygındır (Muñoz ve ark. 1996). Rotaviruslar özellikle ince barsaklarda yetişkin enterositlere saldırırlar. Enterositler içerisinde replike olup çıktıklarında sitopatik etkiye yol açarak hücreyi parçalarlar ve diğer hücreyi infekte ederler. Diğer taraftan lize olan epitel hücrelerinin yerini alması için bağırsak kriptlerinde aşırı mitotik aktivite ile genç enterosit üretimi başlar. Bu durumda kriptler hiperplazik görünüm alır. Ancak ciddi enfeksiyonlarda kriptler hiperplazik görünümünden atrofik hale geçerler ve epitel yıkımı kompanze edilemez. Bunun sonucunda rezorpsiyonu sağlayan enterosit hücreleri azalır, villuslarda kısalmayla karakterize villöz atrofi gerçekleşir ve bağırsak sindirim enzimlerinde azalma ve emilim yüzeyinin kısıtlı hal alması barsakta emilimi sekteye uğratır. Enterik nervöz sistemin etkilenmesi ile bağırsak motilites artar ve ishal şekillenir (Ozmen ve ark. 2018).

Koronavirüsler, kuzularda herhangi bir yaşta enfeksiyona yol açabilmelerine karşın, özellikle 4-30 günler arasında hastalık sık rastlanır. Koronavirüslerin patogenezi genel olarak Rotavirüslere benzerlik göstermekle birlikte lezyonlar daha çok kolonda meydana gelir. Bağırsak hasarı gerçekleştikten sonra 2-4 gün içinde ishalin meydana geldiği bildirilmektedir (Ozmen ve ark. 2018).

Adenovirüsler, çeşitli derecelerde enterik ve respiratorik bulgularla ilişkilidir ve bu yüzden hastalıkları tetikleyen adenovirüsler enterik-pnö-

monik olarak adlandırılırlar. Maternal antikorlarca fakir olan veya hiç maternal antikoru bulunmayan kuzular adenovirus enfeksiyonlarına karşı daha duyarlıdır. Hastalığın morbiditesi yüksek olmakla birlikte mortalitesi hayvanın yaşı ve diğer patojenlerin varlığıyla doğrudan ilişkilidir. Hastalık genellikle 2-12 haftalık yaştaki kuzularda görülür. Enteric bulgulara takiben respiratorik bulgular gözlenir ve özellikle neonatal dönmdeki kuzularda öldürücü seyreder (Martella ve ark. 2015).

2.2. İnfeksiyöz Olmayan Nedenler

2.2.1. Gıdaya Bağlı İshaller

Süt kompozisyonu ve diyare varlığı arasında pozitif bir ilişki söz konusudur. Çok zengin süt büyük miktarlarda alındığı zaman, abomazumun sindirim kapasitesini aşmakta ve süt pıhtısı abomazumdan ayrılmaktadır. Barsak lümeninde özellikle laktozca zengin yüksek konsantrasyondaki tam olarak sindirilmeyen süt ince barsaklar boyunca ilerler. Bu esnada ise intestinal boşluktan su çekerek, ishalin başlamasına katkıda bulunur (Andres ve ark. 2007).

3. KLİNİK BULGULAR

Neonatal diyare olgularında en dikkat çekici klinik bulgu ishal tablosudur. Dışkının rengi ve kıvamı, hastalık etkenine ve şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Perakut ölümlerin olduğu durumlarda ishal gözlenmeyebilir (Gül 2002). Değişen derecelerde süt emmede ve hareket etmede isteksizlik, kilo kaybı, gastroenteritise bağlı abdominal ağrı, depresyon tüylerde kaba karmaşık görünüm, ciddi olgularda hayvanlar yattığı yerden kalkamazlar. Bununla birlikte başlangıçta vücut ısısında artış görülebilirken terminal aşamada koma hali gelişerek kuzular hipotermiye girer ve ölüm gerçekleşir (Ozmen ve ark. 2018). Ishalle birlikte değişen derecelerde dehidrasyon meydana gelir. Dehidrasyon bulguları olarak solunum ve kalp frekansında artış, deri elastikiyetinde azalma, göz küresinin orbitaya çökmesi, kapillar dolum süresinde uzama (KDZ) gözlenmektedir. (Hasan ve ark. 2014, Tarunpreet ve ark. 2019). Bikarbonat kaybı ve doku oksijenizasyon eksikliği kaynaklı metabolik asidoz meydana gelir. Metabolik asidoziste kompenzasyon mekanizması sonucu ortaya çıkan hiperkaleminin kalp üzerindeki etkisinden dolayı bradikardiler görülür ve dehidrasyon ile birlikte hayvan depresif hal alır. Ayrıca artan D-laktat seviyesi merkezi sinir sisteminde emme merkezini suprese ederek emme refleksinin ortadan kalkmasına, depresyonun ilerlemesine ve palpebral reflekslerde azalmaya yol açar (Abeysekara ve ark. 2007).

Cryptosporidiosisli kuzularda yaygın olarak açık sarı renkten koyu yeşil renge kadar değişen renkte ve pastöz kıvamdan ciddi sıvı kıvama kadar değişebilen kıvamda bazen mukuslu gaz kabarcıklı ve pis kokulu

bir dışkı vardır ve ookist atılımı ishale paralellik gösterir. İshalli kuzularda *Cryptosporidium spp.* pozitiflik oranı ishali olmayanlara oranla önemli derecede yüksek bulunmuştur (Erman ve ark, 2000, Voyvoda ve Ulutaş 2004). Dolayısıyla hastalık bir sürüde ortaya çıktığında ishal büyük olasılıkla görülmektedir. Ve dışkıda kan çoğunlukla söz konusu değildir. Ateş hafif bir şekilde artış gösterebilir (Ortega-Mora ve Wright 1994). Yapılan çalışmalarda ookist atılımının, ookist alımını takiben 2 veya 3. günde başladığı, 5-6. günlerde pik seviyeye ulaştığı ve 10-15. günler civarında hızlı bir şekilde düşüşe geçtiği bildirilmektedir. Hastalığın prepatent süresinin 3-7 gün arasında değiştiği ve bu nispeten geniş aralığın hayvanın yaşı ile doğrudan alakalı olduğu belirtilmektedir. Bu bağlamda, 7 günlük yaşta prepatent süre 3-4 gün iken, 28 günlük yaşta bu süre 3-6 gün ve 56 günlük yaştakilerde ise 5-7 günü bulmaktadır. Ve 28 gün ve üzeri yaştaki hayvanlarda hastalık ya çok hafif klinik semptomlar göstererek ya da subklinik olarak seyretmekte ve herhangi bir diyare görülmemektedir. Ayrıca ookist atılımı ile klinik olarak diarenin görülmesi yaklaşık olarak aynı zamana denk gelmekte olup, ookist alımından sonraki 5. Gün ile 12. Gün arasında ciddi bir diare gözlenmektedir (Voyvoda ve Ulutaş 2004; Panousis ve ark. 2008)

Coccidiosiste ise hastalık daha çok subklinik seyretmektedir. Ancak bazı şartlar altında klinik coccidiosis şekillenmektedir ki; bu şartlar etkenin patojenitesi, alınan ookist sayısı, alınma süresi, şizogoni sayısı, hayvanın yaşı, ırkı ve bağışıklık durumudur (Özcel 2016). Bu gibi durumlarda koyunlarda da hastalık meydana gelebilmektedir (Olmos ve ark. 2020). Ancak koyunlara oranla kuzularda klinik coccidiosis daha sık görülmekte ve kuzularda hastalık neonatal dönem içerisinde baş gösterebilmektedir (Kyriánová ve ark. 2017). Daha çok geç aseksüel aşamada ikinci nesil şizontlar barsak hasarına yol açmakta ve bu aşamada klinik coccidiosis gerçekleşmektedir. Ancak bu aşamada hala etken ookist aşamasına gelememekte ve dolayısıyla klinik bulgular ilk ortaya çıktığında dışkıda ookist bulunmamaktadır. Buna karşılık, bazen ookist atılımı olup klinik bulgular görülmeyerek subklinik enfeksiyon meydana gelmektedir (Le Sueur ve ark. 2009). İnfekte kanlı bir ishal söz konusudur. İshal genelde sarı yeşil renkte görülmektedir. Daha az yaygın şekilde tenesmus ve rektumun prolobe olması bulguları görülebilir. Ağız mukozasında ve konjunktivalarda solgunlukla karakterize bir anemi tablosu hastalığa eşlik etmektedir (Şahinduran ve ark. 2006, Joshi ve ark. 2012). Hastalığın genel olarak 4-8 haftalık yaş aralığındaki kuzuları etkilediği bilinmektedir. Hastalığın yenidoğan kuzularda belli yaşa kadar görülmemesinin sebebinin etkenin yaşam döngüsüyle alakalı olabileceği gibi, anneden alınan kolostrumun yavruyu yaşamın ilk bir kaç haftasında koruma sağlaması da etkilidir (Özcel 2016). Hastalığın prepatent süresinin, hastalığı meydana getiren *Eimeria* türüne

göre değişebileceği, ancak, en erken 17. günde ookist çıkışının meydana geldiği ve bu sürenin ise diğer *Eimeria* türlerinde 35 güne kadar uzadığı belirtilmektedir (Kyriánová ve ark. 2017). Doğal enfekte kuzular üzerinde yapılan çalışmada 13 günlük yaştan itibaren kuzuların ookist saçmaya başladığı ve hafif klinik bulguların ortaya çıktığı belirtilmekte ve kuzular 6 haftalık olduğunda ookist saçılımının en üst seviyeye ulaştığı vurgulanmaktadır (Le Sueur ve ark.2009).

Giardiasiste, yumuşak, yeşilimsi- kahverengi, pis kokulu ishal görülür. Bağırsaklarda aşırı gaz birikimi söz konusudur. Genellikle ilk bir aylık yaşam süresinden sonraki dönemde ishal olmaksızın kilo kaybı veya kilo kazanımında düşüklük veya kronik aralıklı bir ishal söz konusuyken, neonatal dönem içerisinde ciddi seyreden ishalle birlikte ölümler şekillenebilmektedir (Özcel 2016).

Helmin enfeksiyonlarında, eksudatif enteritis, sancı, karın çekikliği, çeşitli derecelerde ishal veya konstipasyon ve yoğun parazit olgularında barsaklarda tıkanıklık klinik olarak gözlenir. Özellikle *Moniezia sp.* enfeksiyonlarında tremor, çırpınma gibi sinirsel bulgular görülmektedir. Şiddetli enfeksiyonlarda kitlesel ölümler, parazitin neden olduğu tıkanmalar veya parazitin sindirilmesi sonucu ortaya çıkan toksemi kaynaklıdır (Sargison, 2004). İştahın yerinde olmasına rağmen; büyümede yavaşlama, gelişme geriliği, barsaktaki hasar sonucu kanamaya ve aynı zamanda parazit kaynaklı malabsorpsiyon ve maldigesyona bağlı anemi meydana gelir (Gül 2002).

Kolibasillozis, enterik ve sepsisemik olmak üzere iki formda görülür. Özellikle anneden yeterince kolostrum alamamış veya alınmış olsa dahi spesifik immunglobulin (Ig)'lerce fakir kolostrum almış kuzularda yaşamın ilk saatlerinden itibaren başlayarak birkaç gün içerisinde kendini göstermektedir. Sepsisemik formda hızlı bir şekilde ölümler şekillenmektedir. Bununla birlikte yeterli kolostrum almış, 2-8 haftalık yaştaki kuzularda, anneden alınan antikorların azalması ancak buna karşılık aktif bağışıklığın yeterince etkili olamaması sebebiyle de hastalık sıklıkla görülmektedir. Enterik form ise çoğunlukla 2-8 günlük kuzuları etkilemekte ve değişen derecelerde diyare ve tedavi edilmediği takdirde yüksek oranlarda mortalite ile seyretmektedir (Gül 2002).

İştahın azalması veya ortadan kalkması, kilo kaybı, sulu-beyazımsı renkte ve artmış hacimde dışkı, ishal nedeniyle perineum bölgesinde ve kuyrukta dışkı varlığı, sıvı kaybı sonucu çeşitli derecelerde dehidrasyon görülür. Rektal ısıda öncelikle artış görülür. Ancak daha sonra vücut ısısı giderek normalin altına düşer. Kolibasilloziste ek olarak kaslarda titreme ve tetanik hareketler, hiperestezik hal, kambur yürüyüş ve opistotonus gibi sinirsel bulgular oluşur. Kronik olgularda arthritis ve meningitis gerçekleş-

şir. Dehidrasyona bağlı olarak hemakonsantrasyon meydana gelir ve doku oksijenizasyonu azalır. Kapillar dolum süresinde uzama, muzzle bölgesinde kuruluk ve mukoz membranlarda solukluk, deri elastikiyetinde azalma, bulbus oculi'nin orbitaya çökmesi kalp ve solunum frekansında artış dehidrasyonun doğal sonucu olarak görülen bulgulardır (Hassan ve ark. 2014).

Clostridial enterotoksemi genelde perakut veya akut seyrederek ölümlere yol açar ve mortalite çoğu zaman %100'e varabilir. Klinik bulgular Clostridium tipine göre farklılık gösterebilmektedir. Tip A enfeksiyon hemolitik enfeksiyona yol açar. Genellikle 4 ayın üzerindeki kuzular etkilenir ve ikterus, hemoglobiniüri, akciğer ödemi gibi bulgular görülmesini takiben 12 saat içerisinde ölüm gerçekleşir. Bazı kaynaklarda nadiren görüldüğü vurgulanmakla birlikte ani ölüm bulgulu kuzular üzerinde yapılan çalışmada en yaygın *C. perfringens* tipi olarak saptanmıştır (Hadımlı ve ark. 2012). Tip B enfeksiyon kuzu dizanterisine yol açmaktadır. 1-2 haftalık süt kuzularında nekrotik hemorojik enteritisle seyreden ölümcül bir hastalık meydana getirir. Hayvanlarda ilerleyici iştahsızlık kahve siyah renkte kanlı ishal, bazen opistotonus konvulziyonlar görülür ve hayvan 3-4 gün içerisinde ölür. Hastalık ilk kez görülen sürülerde 1-3 günlük kuzuları etkiler ve ani ölümlerle seyreder. Tip C enfeksiyon özellikle doğumdan sonra ilk 72 saat içerisindeki süt kuzularında hemorajik enterokolitise yol açarak perakut ölümlere neden olur. Enterotoksemik ölümlerde karında timpani yaygın olarak görülmektedir. Tip D enfeksiyon 3-8 haftalık kuzularda perakut ve sinir sistemi bulguları ile seyrederek sporadik ölümlere yol açabilir. Bunun yanında asıl olarak 1-2 aylık ve 6-12 aylık iyi besili kuzularda yumuşak böbrek hastalığı olarak anılan klasik enterotoksemiye neden olur (Gül, 2002).

Salmonellosis, kahverengi- kanlı olabilen ishal değişken dereceli ateş, dehidrasyon, dispnea gibi bulgular ilerleyici şekilde devam ederek öncelikle rekumbensiye geçen hayvanda ciddi bir tedavi başlanmazsa ölüm görülür (Sargison, 2004).

Rotavirüs enfeksiyonlarında ölümden hemen önce hipotermi gözlenmektedir. Sarı-beyaz renkte, içeriğinde kan bulunabilen sulu ishal söz konusudur. Ölüm oranı yönetim ve yetiştirme durumuna bağlı olmakla birlikte %25 ile %50 arasında değişmektedir. Bir haftalık yaştan küçük kuzular etkilendiğinde hiç klinik semptom göstermeksizin veya çok hafif bir ishal olmasına rağmen ciddi bir dehidrasyon sebebiyle 12 saatten daha kısa sürede öldükleri, bir haftalık yaştan büyük kuzular etkilendiğinde ise 1-2 günlük ishalin ardından ölümün gerçekleştiği bildirilmektedir. Subakut olgularda günlerce süren ishal ve malnutrisyon kaynaklı kilo kaybı gözlenmektedir. Rotavirüs enfeksiyonlarında inkubasyon periyodu oldukça kısadır. Genel olarak 1-21 gün yaş aralığındaki kuzularda daha fazla görülmekle birlikte, 1-12 günlük yaştaki kuzuların çok daha duyarlı olduğu ve ani

ölümlerin meydana gelebildiği vurgulanmaktadır (Ozmen ve ark. 2018).

Koronavirus enfeksiyonu: genellikle 4-30 günlük kuzuları etkilemektedir. Hayvanlarda genel durum bozukluğu kilo kaybının yanında, daha çok kalın barsaklarda hasara yol açtığından dolayı kuzularda sulu, sarımsı renkte, kanlı-mukuslu dışkılama ve colitis görülür (Ozmen ve ark. 2018).

4. TANI

Neonatal kuzu ishali kompleksinin tanısı kolay olmakla birlikte, hastalığın etiyolojik tanısının yapılması ileri tanı teknikleri olmadan oldukça zordur. Klinik bulgular ve hastalığın görüldüğü yaş aralığı baz alınarak tanı koyulmaya çalışılsa da, klinik bulguların çok benzer olması, ishal etkenlerinin çoğunluğunun neonatal dönemde hastalığa sebep olmasından dolayı hastalığın teşhisinde laboratuvar tekniklerinin kullanılması gereklidir. Enfeksiyöz hastalık etkenlerini ayırmak zor olduğu gibi çoğu zaman bu etkenlerin birden fazlası hastalığa neden olarak miks enfeksiyona yol açmaktadırlar (Ozmen ve ark. 2018). Neonatal kuzu ishallerinin etiyolojik olarak teşhis edilmesi amacıyla saha şartlarında kullanıma uygun, Direkt Enzim Bağlı İmmunosorbent Assay (ELISA) prensibiyle çalışan ve dışkı materyali kullanılarak yapılan hızlı test kitleri mevcuttur. Bu test kitleri ile *C. perfringens*, *E. coli*, *Cryptosporidium sp.*, *Rota*, *Korona* ve *Giardia intestinalis* gibi etkenlerin tanısı koyulabilmektedir (Özçelik ve Balıkcı 2018).

Cryptosporidiosisite tanı açısından hızlı test kitlerinin pratik ve yeterli olduğu ve aynı zamanda Ziehl Neelsen boyamaya oranla daha duyarlı olduğu ortaya konulmuştur (Giadinis ve ark. 2012). Ancak, yine de hastalığın laboratuvar incelenmesiyle teşhis edilmesi gerekir. Bu amaçla çeşitli serolojik moleküler ve mikroskopik yöntemler geliştirilmiştir (Munoz-Fernandez ve ark. 1996, Majewska ve ark. 2000). Mikroskopik boyama metodları sıklıkla dışkı materyalinin incelenmesi amacıyla başvuru yöntemlerdendir. *Cryptosporidium* ookistlerinin nispeten daha küçük olmaları nedeniyle, dışkıda ookistlerin zenginleştirilip görülme ihtimalinin artırılması için konvansiyonel teknikler olarak ookistlerin tuzlu veya şekerli suyla yüzdürülmesi veya modifiye formol-eterle çöktürülmesi yöntemleriyle ookistler saptanabilmektedir (Garcia ve Schimizu 1981, Rosales ve ark. 1994). Aynı zamanda özel boyama teknikleri olarak safranin-metilen mavisi (Baxby ve ark. 1984), modifiye asit-fast, Ziehl-Neelsen boyama (Henricksen ve Pohlenz, 1981), Karbol fuksin boyama gibi yöntemler dışkıda ookist belirlemek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Fayer ve ark. 2000). Bu yöntem nispeten daha ucuz ve daha kolay olması gibi avantajları barındırırken, deneyimli biri tarafından inceleme gerektirmesi ve çok fazla sayıda örnek bakılması gerektiği durumda fazla zaman alması gibi dezavantajlara sahiptir. Ayrıca dışkı ile az sayıda ookist atıldığı veya aralıklı

ookist çıkışının olduğu durumlarda yanlış negatiflik verebilmektedir.

Mikroskopik boyama metotlarına nazaran, özellikle çok fazla materyal kullanıldığı durumda daha fazla kolaylık sağlayan serolojik testler, monoklonal veya poliklonal antikor varlığını belirlemek suretiyle sonuç vermektedirler. Dezavantaj olarak ise çapraz reaksiyonların olma olasılığı her zaman göz önünde bulundurulmalıdır (Garcia ve Shimizu, 1997). Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), yüksek duyarlılık ve spesifiteye sahip bir teşhis aracıdır ve kesin teşhis için yaygın olarak kullanılmaktadır (Cacciò ve ark. 2013). Hayvanlar nekropsi yapıldıktan sonra alınan örneklerden histopatolojik veya immunohistokimyasal yöntemler kullanılarak barsak enterositleri içinde etkenlerin saptanması ile tanı koyulabilmektedir (Ak-pınar ve Oruç, 2019).

Coccidia ookistlerinin dışkıda görülmesi hastalığın varlığını ortaya koymadığı gibi, ookistlerin dışkı muayenesinde görülmemiş olması hastalığın varlığını elimine etmez. Bu yüzden tanıda hayvanın bulunduğu çevre şartları, varsa klinik bulgular ve dışkı ookist muayenesi birlikte değerlendirilmelidir. Bazı durumlarda nekropsi yapılarak histopatolojik muayene ile tanıya gidilmektedir. Genellikle hemotoksilen-eosin boyama yapılarak makro ve mikrogamontlar tespit edilmektedir. Histopatolojik muayenenin, sürü sağlığını korumada erken teşhis açısından önemli olduğu vurgulanmaktadır (Taylor ve ark. 2003). Dışkıda ookist varlığını kalitatif olarak belirlemek için doymuş tuzlu su ile ookistlerin yüzdürülmesi prensibine dayalı yöntem kullanılırken modifiye Mc Master metodu kullanılarak kantitatif olarak gram dışkıda varolan ookist sayısı ortaya koyulabilmektedir (Coles, 2003).

Giardiozis tanısında direkt olarak rektumdan veya nekropside barsaklardan alınan taze dışkının natif muayene ile ve/veya bu dışkı örneklerinin giemsa veya karbolfuksin boyama teknikleri kullanılarak boyanması ile mikroskop altında bakılması sonucu etkenlerin görülmesi tanı için yeterlidir. Ayrıca, histopatolojik olarak tanı koyulması da mümkündür. Bu amaçla nekropsi esnasında alınan barsak örneklerinin bir seri işleminden geçirilerek preparatlar hazırlanır ve bu hazırlanan preparatlar hematoksilin-eozin veya daha yaygın olarak giemsa tekniği kullanılarak boyanır. Genellikle villus epitel hücrelerine tutunmuş olan organizmanın, duodenum ve jejunum villuslarının periferinde görülmesiyle tanı koyulur. Patolojik olarak immunohistokimyasal muayene teşhiste önemli yer tutmaktadır. Yapılan çalışmada parazitolojik ve histopatolojik olarak negatif çıkan iki örnek immunohistokimyasal yöntemle pozitif olduğu saptanmıştır (Ozmen ve ark. 2006). Immunofloresan Teknik ve PCR teşhis amaçlı kullanılabilir (Geurden ve ark. 2008, Yang ve ark. 2009). Nematod ve cestod enfeksiyonlarında flotasyon yöntemiyle helmint yumurtalarının zenginleştirilmesi kullanılır. Daha sonrasında konsantre hale getirilmiş solüsyondan

bir-iki damla alınıp, lam-lamel arasında ışık mikroskobu altında bakılarak yumurtaların görülmesiyle tanı koyulur. Bununla birlikte makroskobik olarak dışkıda trematod gebe halkalarının veya nematodların kendilerinin görülmesiyle veya nekropsi sonrası abomasumda ve ince barsaklarda lezyonların görülmesi ve aynı zamanda yeşkin parazitlerin görülmesiyle tanı koyulur (Özcel, 2016).

Kolibasillozis tanısında dışkı örnekleri alınıp, ekim yapmak amacıyla agarlara inoküle edilir. Daha sonra bir seri kültür işleminden sonra *E. coli*'ye özgü metalik parlaklık veren kolonilerin görülmesiyle tür düzeyinde tanı koyulur. Ancak serotiplendirme için subkültür yapılmaktadır. Aynı zamanda PCR kullanılarak belli genleri ortaya koymak kaydıyla da teşhis edilmektedir (Manzoor ve ark. 2015).

Anamnez, klinik bulgular ve postmortem bulgular, clostridial enterotokseminin tanısında yol göstericidir. Ancak bu bulguların laboratuvar analizleri ile teyit edilmesi gerekir. Bu bağlamda, bağırsak içeriğinde *C. perfringens* toksinlerinin belirlenmesi ve genotiplendirmeye takiben kültür yapılması önem arz etmektedir (Uzal ve Songer, 2008). Toksin belirlemek amacıyla ticari olarak sadece bir adet metod güncel olarak mevcut olmasına rağmen, Poliklonal enzim-bağlı immunosorbent assay (PC-ELISA), monoklonal ELISA (MC-ELISA), mouse toksin nötralizasyon testi (MNT) ve immunoelktrophorez (CIEP) gibi birçok yöntemle bu işlem gerçekleştirilebilmektedir. Ancak bütün bu tekniklerin tek başına teşhiste yeterli olmadığı, toksin belirlenmesinin yanısıra klinik bulgular ve patolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Uzal ve ark. 2003). PCR genotiplendirmesi, *C. perfringens* izolatlarını tiplendirmede toksin nötralizasyon testine göre kullanışlı bir alternatif oluşturmaktadır (Hadimli ve ark. 2012, Kumar ve ark. 2016).

Salmonella tanısında ise *E. coli*'ye benzer şekilde dışkı örnekleri alınır, daha sonra salmonella'ya özgü agarlara ekim yapıp salmonella benzeri kolonilerin görülmesiyle tür ayrımı için subkültürler yapılarak kesin tanıya gidilir. Ayrıca Salmonella'nın virülensten sorumlu bazı genleri PCR yöntemiyle belirlenerek moleküler olarak tanı koyulmaktadır. (Wani ve ark. 2013). Viral ishallerde dışkı örnekleri rektumdan direkt olarak steril svap vasıtasıyla alındıktan sonra PCR kullanılarak kesin tanı koyulabilmektedir. Ayrıca ileri laboratuvar teknikleri vasıtasıyla histopatolojik ve immunohistokimyasal yöntemlerle boyanarak tanı koyulabilmektedir. Aynı zamanda elektron mikroskop ile etkenler görülerek tanıya gidilebilmektedir (Ozmen ve ark. 2018).

Buzağılara benzer şekilde (Elitok 2020), neonatal kuzu ishallerinde sıklıkla bağırsaktaki yangı kaynaklı lökositosis ve nötrofili ve enfeksiyon başlangıcında dehidrasyona bağlı hematokrit değerinde artış görülür. Coc-

cidiosis gibi bağırsaklarda ciddi hemorajinin eşlik ettiği durumlarda anemiye bağlı hematokrit, eritrosit ve hemoglobin değerlerinde genel olarak düşüş dikkati çekmektedir (Şahinduran ve ark. 2006). Biyokimyasal analizlerde dehidrasyona bağlı total proteinde artış, hipovolemiye bağlı böbrek fonksiyonlarındaki aksama kaynaklı kan üre- kreatin seviyesinde artış söz konusudur. Bu durum akut renal hasarın göstergesi olabilmektedir.

5.GENEL TEDAVİ PRENSİPLERİ

Neonatal kuzu ishallerinde temel tedavi prosedürünü sıvı sağaltımı ve varsa etkene yönelik spesifik medikal ajanların kullanımı oluşturur.

5.1. Sıvı sağaltımı

Etiyolojik ajanların yaptığı bağırsak hasarı sonucunda gerek emilimin olamaması gerekse bağırsak lümenine sıvı sekresyonunun artması sebebiyle, hastalarda çeşitli derecelerde dehidrasyon meydana gelir (Hassan ve ark. 2014). Dehidrasyon ekstraselüler alanda sıvı kaybının meydana gelmesi durumudur. Ancak ekstraselüler alandaki sıvı kaybı, hipovolemik şokun önüne geçilmesi amacıyla intraselüler alandan intravasküler alana sıvı geçişi ile kompanze edilmeye çalışılır. Ancak dehidrasyonun devam etmesiyle intravasküler sıvı hacmini korumak için intraselüler alandan sıvı geçişi devam etmekle birlikte, dokularda oksijenasyon azalmaya başlar ve doku hipoksisi meydana gelir. İntravasküler alanda gerçekleşen hemakonsantrasyonla birlikte beyin kalp akciğer gibi hayati organlar dışındaki organlara giden damarlarda vasokonstriksiyon gerçekleşir. Doku oksijenizasyonu miktarı gittikçe azalır ve müdahale edilmezse kalp ve dolaşım yetmezliği sonucu hayvan ölür. Bununla birlikte pankreasta sınırlı miktarda üretilen bikarbonatın absorpsiyon bozukluğu ve motilite artışı sonucu barsaklardan emilemeyerek dışkıyla atılması ve ilerleyen dehidrasyon sonucu meydana gelen hipovolemi kaynaklı böbreklerin yeterince çalışamamasına bağlı metabolik son ürün olarak oluşan hidrojenin atılamaması metabolik asidozu doğurur. Aynı zamanda ince barsaklardaki absorpsiyon bozukluğu sonucu emilemeyen karbonhidratların kalın barsağa geçerek bakteriler tarafından fermentasyonu sonucu oluşan özellikle D-laktatın kana karışması asidozisi şiddetlendirir (Lorenz ve Lorch, 2009). Oluşan metabolik asidozisi tamponlamak için hücresel kompenzasyon mekanizması devreye girer ve hücre içine hidrojen iyon girişi artarken, yük dengesini koruma amaçlı potasyumun hücre dışına çıkışı gerçekleşir. Böylece plazma potasyum konsantrasyonu artar (Noyan 2010). Ancak, büyük ölçüde barsaklardan potasyum emiliminin olamaması genel vücut potasyumunu azaltır. Buna rağmen oluşan bu hiperkalemiye “paradoksik hiperkalemi” denir. Barsak duvarlarında bulunan laktaz ve peptidazların enterosit hasarı sonucu lumen içerisine düşmesi sonucu etkinlikleri ortadan kalkarak maldigesyon meydana gelir ki; maldigesyon ve malabsorpsiyon sonucu enerji eldesinde kullanılan besin maddeleri vücuda alınamaz.

Bunun sonucunda hipoglisemi meydana gelir. Bunun yanında bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsisemilerde etken insulin benzeri etki gösteren yapılar salgılayarak hipoglisemiyi kumpçılabilir. Sıvı sağaltımı içerisinde dehidrasyon derecesi, metabolik asidoz ve elektrolit bozukluğu, enerji eksikliği göz önünde bulundurulması zorunludur.

5.1.1- Dehidrasyon Derecesinin Belirlenmesi

Pratik olarak klinik yöntemlerle veya laboratuvar sonuçları ışığında belirlenebilmektedir. Klinik olarak deri turgorunun belirlenmesi, bulbus oculinin orbitaya çökme derecesi, mukoz membranların görünümü, kapillar dolum süresi ve ekstremitelerin ısısı değerlendirilerek dehidrasyon derecesi belirlenebilmektedir (Hassan ve ark. 2014). Laboratuvar bulguları ışığında; total protein, hematokrit(hct) değeri ve sodyum konsantrasyonu göz önüne alınarak dehidrasyon derecesi hesaplanabilmektedir.

% dehidrasyon = (5.46 × total protein) – 31.5 veya normal hct/ hasta hct ×100 veya normal sodium (Na)/hasta Na × 0.6 gibi formüller kullanılarak dehidrasyon derecesi hesaplanabilmektedir. Dehidrasyon derecesinin hesaplanmasının akabinde tedaviye alınan hayvanın canlı ağırlığı(CA) ölçülür. Daha sonra **% deh. ×CA** formülü kullanılarak, Litre(l) cinsinden hayvana verilmesi gereken toplam sıvı bulunur.

Toplam verilmesi gereken sıvının yarısı ilk iki saat içerisinde, geri kalanı ise 6 saat içinde tamamlanmalıdır. Buna ek olarak 80 mililitre(ml) /kilogram(kg)/gün(h) dozunda fizyolojik ihtiyaç için gerekli sıvı toplam sıvı miktarına eklenmelidir ve bu sıvı 24 saate yayarak uygulanmalıdır. İzotonik solüsyonlar ileri derece dehidre ve hipovolemik hayvanlarda 80 ml/kg/h hızında verilebilir. Optimum infüzyon hızı 15ml/kg/h'tir (Pugh 2002).

Hafif dereceli dehidrasyonlarda sıvı replasmanına gerek yoktur. Çünkü vücutta kompenzasyon mekanizması devreye girerek susuzluk aktive edilir ve su alımı gerçekleşir (Noyan, 2010). Ancak orta derece ve şiddetli dehidrasyon durumlarında sıvı replasmanı yapılmalıdır. Sıvı sağaltımı en yaygın şekilde oral veya intravenöz uygulanır. Bunun yanında daha az yaygın olarak intraperitoneal, subkutan ve intraosseöz gibi yollarla sıvı sağaltımı uygulaması yapılabilmektedir. Özellikle ileri derece dehidrasyona bağlı gelişen hipovolemik şok olgularında intravenöz kateter uygulamasının yapılamamasına bağlı olarak deri altı uygulama zorunlu olarak tercih edilmektedir (Pugh 2002). Kristalloid ve kolloid sıvılar sağaltım amacıyla kullanılabilir. Kristalloid sıvılar verildiğinde 30 dakika gibi kısa bir sürede ekstrasvasküler boşluğa geçerler ve sadece üçte birlik kısmı hücre içerisinde kalır. Bu yüzden fazla verildikleri durumda akciğer ödemi oluşturma gibi riskleri söz konusudur. Buna karşılık kolloidal sıvılar intravasküler alanda daha uzun süre kalırlar ve onkotik etki göstererek ekstrasvasküler alandan sıvı çekerler. Ancak doğal kolloidler allerjilere ve

anafilaksilere yol açarken, sentetik kolloidler pıhtılaşma bozukluklarına yol açabilirler. Benzer şekilde hipertonic kristalloidler intravasküler osmolariteyi arttırarak hücre içine sıvı çekerler. Bu yüzden neonatal ishal olgularında ciddi şok durumlarında 10-15 dakikalık bolus şeklinde 20ml/kg dozunda intravasküler sıvı hacmini arttırmak için kullanılırlar. Hem hipertonic kristalloidler hem de kolloidal sıvılar kullanıldığında bu sıvıların 3 katı kadar izotonik kristalloidlerle desteklenmesi gerekir (Pugh 2002). Bunun dışında sıvı sağaltımı kristalloid sıvılarla devam ettirilir. Kristalloid sıvı olarak % 0.9'luk sodyum klorür (NaCl) izotonik, %5'lik dekstroz ve laktatlı ringer gibi solüsyonlar tercih edilmektedir. NaCl izotonik hem sıvı açığını kapatmak için hem de idame solüsyon olarak kullanılabilir. %0.9'luk izotoniğe benzer şekilde laktatlı ringer solüsyonu sıvı kaybını ortadan kaldırmak ve idame solüsyon olarak kullanılmaktadır. Laktatlı ringer solüsyonunda bulunan laktat karaciğerde Karbondioksit(CO₂) üzerinden bikarbonata(HCO₃) dönüşmekte ve bu yolla metabolik asidozisi tamponlamaktadır. Ancak ciddi hipovolemi olgularında karaciğerin besleyici ve fonksiyonel damarlarında daralma meydana gelmektedir. Benzer bir yan etki olarak, metabolik asidozis sonucu oluşan hiperkalmiden dolayı sıvı replasmanı belli oranda gerçekleşip asidoz tamponlanana kadar potasyum içerikli solüsyonlar uygulanmamalıdır. Hipotonik solüsyonlar ekstrasellüler sıvıdan daha düşük osmolaliteye sahiptir. Bundan dolayı uygulamayı takiben hızlı bir şekilde interstisyel bölgeye veya hücre içine geçerler ve serebral ödeme yol açarlar (Pugh 2002).

5.1.2- Baz Açığının Hesaplanması

Metabolik asidoziste azalan bikarbonat sonucu kan pH'sı normalin altına düşer (≤ 7.35). Vücutta buna tepki olarak kan pH'sını normale getirmek için solunum merkezi uyarılır ve hiperventilasyon sonucu parsiyel karbondioksit(pCO₂) miktarı düşer (Noyan 2010). Dolayısıyla kan gazları ölçümü yapıldığında azalmış Bikarbonat ve azalmış CO₂ saptanır. Metabolik asidozisin klinik bulguları kan pH'sının 7.1'in altına düşmesi ile görülmeye başlanır. Ve asidemi kaynaklı kalp kasının kasılma gücünde, periferel damar direncinde kan basıncında azalma meydana gelir ve hayvan depresif hal alır (Bilal 2010).

Kan gazları analizi yapıldıktan sonra baz açığı belirlenir; **Baz Açığı (BE) = HC03 (sol.) - HC03 (IST)** formülü ile hesaplanır. Daha sonra hayvana verilmesi gereken baz miktarı belirlenmelidir. Bu amaçla; **Sodyum bikarbonat: HC03 (milimol (mmol)) = CA(kg) x 0.3 x BE** formülü kullanılarak mmol cinsinden verilmesi gereken HC03 miktarı belirlenir. Ancak 0.3 katsayısı %30 olan hücre dışı boşluğu tanımlamak için kullanılır. Bu yüzden neonatlarda bu katsayı 0.6 alınmalıdır. Ayrıca 1 (mmol) HC03 = 1 ml %8.4'lük HC03 miktarına isabet etmektedir. Saha şartlarında kan gazlarının ölçülemediği durumlarda pratik olarak hafif olgularda 1-3 mmol/kg

orta derecelerde 4-6 mmol/ kg ileri derece asidotik hayvanlarda 7-9 mmol/ kg dozunda bikarbonat uygulanabilir. (Bilal 2010). Sodyum bikarbonatın %1.3'lük solüsyonu izotonik, %4.2 ve %8.4'lük solüsyonları hipertonik solüsyonlardır. Sodyum bikarbonatın özellikle hipertonik solüsyonları damar içi çok yavaş verilmelidir. Hesaplanan bikarbonatın yarısı 3-6 saat içinde tamamlanırken geri kalanı 12 saate yayılarak uygulanmalıdır (Pugh 2002). Verilen sodyum bikarbonat sıvısı hayvana verilmesi gereken total sıvı miktarından düşülmelidir. Ayrıca çökelmeye sebep olduklarından dolayı kalsiyum veya magnezyum içerikli solüsyonlar ile karıştırılmazlar (Pugh 2002, Bilal 2010).

5.1.3- Hipoglisemin Belirlenmesi

Kuzularda glikojen depoları çok kısıtlı olduğundan dolayı beslenme bozukluğu sonucu hipoglisemi oldukça hızlı gelişir. Bu yüzden sıvı sağaltımı içerisinde enerji durumu mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Enerji açığını kapatmak için çeşitli derişimlerde glikoz solüsyonları mevcuttur. %5'lik dekstrozs sıvı açığının kapatılmasıyla birlikte aynı zamanda belli oranda enerji sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Ancak gerekli enerjiyi sağlamak için %5'lik dekstrozs solüsyonları yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle daha derişik dekstrozs solüsyonları veya total parenteral besleme solüsyonlarının kullanılması daha uygundur. Kuzuların neonatal ishal kompleksinde %20-30'luk solüsyonlar tercih edilmelidir. Ayrıca dekstrozs uygulaması potasyumun hücre içine girişini sağlayarak hiperkalemi de etkili olmaktadır. (Pugh 2002).

5.2- Etkene Yönelik Spesifik Tedavi

Cryptosporidiosis'te tam olarak koruyucu ve sağaltıcı bir yöntem bulunmamaktadır. Bu yüzden hastalık hala bütün dünyada önemini korumaktadır. Bununla birlikte, cryptosporidium'a karşı belli oranda etkinliği ortaya konulan çeşitli ilaçlar koruyucu ve sağaltıcı olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla paromamisin, lasolasid, halofuginon, toltrazuril, azitromisin ve sülfoksinoxalin gibi ilaçlar halihazırda koruyucu ve/veya sağaltıcı olarak kullanılmaktadır. Paromomisin aminoglikozit grubuna ait bir antibiyotiktir. Ancak tam olarak hastalığın ve ookist atılımının önüne geçememektedir (Viu ve ark. 2000). Haloguginon laktat quinazolinon türevi sentetik bir antiprotozoer ajandır. 0.1 mg/kg dozunda 7 gün süreyle kullanıldığında cryptosporidial üremeyi inhibe ettiği ve immunitenin gelişimini desteklediği tespit edilmiştir (Giadinis ve ark. 2006). Dekoquinat kinolon bileşigidir. Oğlaklarda doğumdan hemen sonra başlanarak yirmibir gün süreyle 2.5mg/kg/gün dozunda kullanılmış ve ishali azalttığı belirtilmiştir (Mancassola ve ark. 1997). Makrolid grubu bir antibiyotik olan azitromisin sıgırlar üzerinde çalışılmış, ookist atılımında azalma ve klinik tabloda iyileşmeyi sağladığı görülmüştür (Elitok ve ark. 2005)

Coccidiosiste toltrazuril 20mg/kg, diclazuril ise 20mg/kg dozunda tek doz oral olarak uygulanmaktadır. Ayrıca diclazuril yine oral olarak 5mg/kg dozunda 20 gün arayla olmak üzere iki doz şeklinde uygulanabilmektedir (Taylor ve ark. 2003). Ookist atılımı ve klinik tablonun ortadan kaldırılması açısından Toltrazuril'in Diclazuril'e oranla daha etkili olduğu bildirilmektedir (Scala ve ark. 2014). Sulfamethazine 50-100mg/kg dozunda 4 gün, sulhaquinoxaline 15mg/kg dozunda 4 gün boyunca tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Amprolium 50 mg/kg dozunda beş gün süreyle tedavi edici olarak kullanılmakta iken, koruyucu olarak 5-10mg/kg dozunda 21 gün süreyle kullanılmaktadır. Yine koruyucu olarak monensin 1mg/kg dozunda 30 gün, lasolasid 0.5-1mg/kg dozunda en az 6 hafta kullanılmaktadır (Özcel 2016).

Giardiozis tedavisinde sınırlı sayıda ilaç mevcuttur. Dimetridazol'un 50 mg/kg dozunda 5 gün süreyle günde bir defa kullanılması *G. intestinalis*'e karşı etkili olmasına karşın, birçok ülkede eti yenen hayvanlarda kullanımı yasaktır (Özcel 2016). Fenbendazol 15mg/kg dozunda günde bir defa üç gün boyunca kullanılmaktadır (Geurden ve ark. 2011). Kuzularda giardiasis tedavisinde 50 mg/kg ve 100 mg/kg olmak üzere iki farklı dozda Paromamisin kullanılarak 11 kuzu üzerinde yapılan çalışmada; tedaviden sonra her iki dozda da 6. günde kist çıkışı tamamen sıfırlanmıştır (Albay ve ark. 2011)

Moniezia sp. gibi trematodların tedavisinde praziquantelin 3.75-15mg/kg dozunda sağaltıcı olarak kullanılmasının, bunun yanında ciddi enfektif meralarda otlayan hayvanların veya klinik hastalık görülen sürülerde ise koruyucu olarak ayda bir kullanılmasının yararlı ve yeterli olacağı vurgulanmaktadır (Gül 2002). Ayrıca trematodlar için albendazol ve fenbendazole 10 mg/kg dozunda oral kullanımı bildirilmektedir. Nematodlara karşı 4mg/kg dozunda levamizol kullanılmaktadır. Aynı zamanda yeni nesil benzimidazoller nitroksilin, rafoksanid'in kullanılabileceği vurgulanmaktadır (Özcel 2016)

Günümüzde bakteriyel kökenli ishallerin tedavisinde ve korumasında antimikrobiyal ajanların kullanımı en yaygın şekilde başvurulanan yöntemdir (Aşkar ve Aşkar 2017).. Ancak bu durum antimikrobiyal direnci de beraberinde getirmekte ve antibiyogram sonucuna göre antibiyotik kullanımını zaruri kılmaktadır. Bu amaçla genellikle disk difüzyon yöntemi kullanılarak antimikrobiyal ajanların bakteriyel etken üzerindeki etkinliği belirlenebilmektedir. Bu yöntemle *E. coli*'nin, gentamisin, enrofloksasin, siprofloksasin, kloramfenikol, seftriakson, streptomisine karşı büyük oranda duyarlı olduğu, ancak ampisilin, sefalekssin ve amoksisilin- klavulanat'a büyük oranda dirençli olduğu ortaya konulmuştur (Wani ve ark. 2013). Etiyolojik tedavi amacıyla; gentamisin 4 mg/kg günde iki defa(bıd) intramuskuler yolla 4 gün boyunca, neomisin 10mg/kg dozda günde bir defa

oral yolla 5 gün boyunca, siprofloksasin 4 mg/ kg dozunda, bıd, oral yolla 4 gün boyunca uygulanır (Hassan ve ark. 2014). Yapılan çalışmada kuzularda görülen salmonella türlerinin amikasin, gentamisin, enrofloksasin, seftriakson, sefatoksim, sefalekssin, kloramfenikol'e karşı duyarlı olduğu belirtilmektedir (Wani ve ark. 2013).

6. KORUMA VE KONTROL

Bütün diğer hastalıklarda olduğu gibi, Neonatal Kuzu İshali Kompleksinde de temel amaç koruma olmalıdır. Korunmada bağışıklık önemlidir. Ancak yenidoğan kuzularda bağışıklık sistemi tam gelişmemesi nedeniyle, aktif bağışıklık sağlanamamaktadır. Bu yüzden bağışıklık neonatal dönemde, aşı gibi aktif immunizasyon yöntemiyle sağlanamadığından pasif transfer çok önemlidir. Bu transfer ruminantların sindezmo-korial plasenta yapısına sahip olmasından dolayı doğum öncesi gerçekleşemekte ve kuzu hipo/agammaglobulinemik olarak dünyaya gelmektedir (Aydoğdu, 2015). Dolayısıyla bu bağışıklığın içeriği normal süten tamamen farklı olan, immunglobulinlerce yoğun hale gelmiş kolostrumun alınmasıyla sağlanması gerektiği açıktır (Hadjipanayiotou, 1995). Aynı zamanda bu kolostrum belirli bir süre içerisinde alınmalı, belirli bir kalitede ve miktarda olmalı ve neonatı korumanın amaçlandığı hastalıklara karşı o hastalığa özgü oluşmuş spesifik Ig'leri içermelidir. Neonat ilk beslenmeyle kolostrumu aldığı anda, bağırsaklarındaki epitel yapısı tam olarak olgunlaşmadığından, abomasum tam işlevsel olmadığı içi asit salgısı gerçekleşmediğinden ve pepsinojen salınmadığından Ig'ler parçalanmaksızın makro yapıda, pinositoz vasıtasıyla emilebilmektedir. Ancak bu süre 24 saat gibi kısıtlı bir zaman için geçerli olmakla birlikte ilk 2- 4 saat içerisinde optimum seviyede olurken, sonrasında giderek düşmektedir ve 24 saatten sonra Ig'lerin bütün olarak emilimi çok düşük seviyeye inmektedir. Benzer şekilde annede var olan kolostrum kalitesi de ilk 24 saatten sonra hızlı bir şekilde düşmektedir ve 3. Günden sonra üretilen süten kolostrum olarak bahsetmek artık mümkün değildir (Gökçe ve Atakişi, 2019). Bu nedenle doğumdan sonra mümkün olduğu kadar erken zamanda canlı ağırlığın en az %11- 13'ü kadar (her kuzu için yaklaşık 200-300ml) kolostrum kuzulara verilmelidir (Bilal 2007).

Neonatal dönemde özellikle enfeksiyöz ajanların bulaşmasında fekal-oral bulaşma önem arz etmektedir. Bu yolla, ya direkt dışkıyla çıkan parazit ookistlerinin veya bakterilerin ağız yoluyla alınması ya da dolaylı olarak ookistle veya bakteriyel ajanla kontamine olmuş gıdaların yenmesi, suların içilmesi ya da bulaşık materyallerin bir şekilde ağız yoluna teması gibi durumlar sonucunda etken bulaşmaktadır (Meinhardt ve ark. 1996). Neonatal hayvanlara etkenin bulaştırılmasında en önemli kaynaklardan biri de yetişkin hayvanların hasta olmaksızın etkeni çevreye saçmaları ve çevrenin kontamine olmasıdır. Dolayısıyla bulaş zincirinin kırılması da

büyük önem arz etmektedir. Bu bağlamda, farklı yaş grubundaki hayvanların aynı yerde bulundurulmamaları, enfekte hayvanların izole edilmeleri, çevre sanitasyonunun iyi şekilde yapılması, kontamine altlıkların değiştirilmesi yapılması gereken birincil işlemlerdendir (Cranfield ve ark. 1999).

Özellikle yem yeme çağına gelmiş süt kuzularının yeme geçişi esnasında dikkatli olunmalı ve tedrici yem geçişi sağlanmalıdır. Diğer bütün koruyucu önlemlerle birlikte aşılama uygulaması hastalığın önüne geçilmesinde kilit öneme sahiptir. Neonatlarda bağışıklık, gebe koyunlara aşı uygulanarak bağışıklık sağlanmasından sonra spesifik antikorlarca ve nonspesifik bağışıklık elementleriyle zengin kolostrumun yavru tarafından alınması sonucu pasif transferin sağlanması yoluyla olmaktadır. Bu amaçla gebe koyunların kuzulamadan 3-5 hafta önce neonatı koruması

istenen bağışıklığı sağlayacak olan spesifik hastalık etkenine karşı aşılama yeterli. Ayrıca anneleri aşılanamayan veya doğumdan hemen sonra yeterli kolostrum alamamış olan kuzuların hayatlarının ilk saatlerinde immün serumlar uygulanarak pasif bağışıklık sağlanabilmektedir (Uzal ve Songer, 2008).

7. SONUÇ

Neonatal dönemde kuzularda ishal olgularına sık rastlanmaktadır. Ölüm, tedavi giderleri ve verim kayıpları nedeniyle de ekonomik önem taşımaktadır. Yeni doğan kuzu doğum sonrası ishale neden olan mikroorganizmalarla direkt temas ederler. İmmunoglobulin transferindeki (kolost-ral pasif bağışıklık) yetersizlik, ergin hayvanlar, kirli altlıklar, hijyenik olmayan ahır ve mera koşulları buna predispozisyon oluşturur. Klinik olarak ishal olguları ne kadar erken başlarsa o kadar şiddetli seyreder ve önemli ölçüde ölümlere neden olur. Yaş ilerledikçe prognoz elverişli hal alır.

Neonatal diyare olgularında en dikkat çekici klinik bulgu ishal ve buna bağlı olarak gelişen dehidrasyon tablosudur. Perakut ölümlerin olduğu durumlarda ishal gözlenmeyebilir. Neonatal kuzu ishali kompleksinde temel tedavi prosedürü semptomatik sağaltımı içerir. Enfeksiyonun kontrol altına alınması için geniş spektrumlu antibiyotik, dehidrasyonun giderilmesi için sıvı sağaltımı ve varsa etkene yönelik spesifik medikal ajanlar kullanılır. Sıvı sağaltımında, kullanılacak sıvının dehidrasyonun giderilmesinin yanında ishale-dehidrasyona bağlı gelişen metabolik asidozisin tamponlanması da sağlayacak özellikte olması gerekir. Fakat kuzularda neonatal ishal kompleksinin önlenmesinde korunma esastır. Kuzularda neonatal ishal kompleksinden korunmada, yeni doğan kuzuların hipoglisemi-hipotermi ve solunum distresinden etkilenmemesini sağlamak ve kuzuların kaliteli kolostrum almaları sağlanarak pasif transfer yetmezliği riskini ortadan kaldırmak kilit rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

- Abeysekara S, Naylor JM, Wassef AW, Isak U, Zello GA. (2007). D-Lactic acid-induced neurotoxicity in a calf model. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 Aug;293(2):E558-65. doi: 10.1152/ajpendo.00063.2007.
- Ahmed, A. E. (2018). Evaluation Of Clinical Status And Treatment Trials In Sheep And Goats Infested With Eimeria Species. *Assiut Vet. Med. J.* Article 17, 64 (156), 123-128.
- AKPINAR, Y., Oruç, E. (2019). Examination of cryptosporidiosis in lamb enteritis by pathological methods. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 66(2), 205–210. <https://doi.org/10.33988/auvfd.448732>
- Aksoy G, (2002) Bağırsak Hastalıkları, Gül Y, Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları 4. Baskı Medipress Matbaacılık Malatya 111-151
- Albay, M. K., Sahinduran, S., Adanir, R., Yukari, B. A., & Kose, O. (2011). Efficacy of albendazole and two different doses of paromomycin for treatment of naturally occurring giardia infection in lambs. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 17(6), 1021– 1024.
- Andrés, S., Jiménez, A., Sánchez, J., Alonso, J. M., Gómez, L., López, F., & Rey, J. (2007). Evaluation of some etiological factors predisposing to diarrhoea in lambs in “La Serena” (Southwest Spain). *Small Ruminant Research*, 70(2–3), 272–275. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2006.04.004>
- Angus KW, Appleyard WT, Menzies JD, Campbell I, Sherwood D, 1982. An outbreak of diarrhea associated with cryptosporidiosis in naturally reared lambs. *Vet Rec*, 110: 129–130.
- Arslan, S., Oncel, T., Control, P. V., Malal, E., Control, P. V., Sait, A., & Control, P. V. (2017). Bacteriological, Virological and Parasitological Etiology in Diarrhea Cases in Determined in Post-mortem Lambs and Kids in Marmara Region Marmara Bölgesinde Postmortem Kuzu ve Oğlaklarda Saptanan İshal Vakalarının Bakteriyolojik, Virolojik ve Parazitolojik Etiyolojisi. *Van Veterinary Journal*. 27(3). 147-152.
- Aşkar, Ş, and Aşkar, TK. Antimikrobiyel proteinler ve bağışıklıktaki önemi. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2017; 6(2), 82–86.
- Aydoğdu, U. (2015). Kuzularda Pasif İmmünite. *Türkiye Klinikleri Veterinary Sciences- Internal Medicine - Special Topics* 1(3), 36–41.
- Barker IK, Carbonell PL, (1974). *Cryptosporidium agni* sp. n. from lambs and *Cryptosporidium bovis* sp. n. from a calf with observations on the oocyst. *Z Parasitenkd*, 44: 289–298.
- Baxby D, Blundell N, Har CA, (1984). The development and performance of a simple, sensitive method for the detection of *Cryptosporidium* oocysts in faeces, *J. Ilyg. Camb.* (1984), 92, 317- 323

- Bilal T (2010). Sıvı Sağaltımı 2. Baskı İstanbul Üniversitesi Yayınevi İstanbul 2010
- Bilal T. (2007). Kuzu ve Oğlakların İç Hastalıkları. Internal Diseases of Lamb and Kid. Bilal T, editör. Yeni Doğanların İç Hastalıkları. Bölüm 3. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınevi; 2007. p.292-350,
- Cacciò, S. M., Sannella, A. R., Mariano, V., Valentini, S., Berti, F., Tosini, F., & Pozio, E. (2013). A rare cryptosporidium parvum genotype associated with infection of lambs and zoonotic transmission in Italy. *Veterinary Parasitology*, 191(1–2), 128–131. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.08.010>
- Chartier, C., & Paraud, C. (2012). Coccidiosis due to Eimeria in sheep and goats, a review. *Small Ruminant Research*, 103(1), 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2011.10.022>
- Coles, G. (2003). Strategies to minimise anthelmintic resistance in large animal practice. *In Practice*, 25(8), 494–499. <https://doi.org/10.1136/inpract.25.8.494>
- Cranfield MR, Graczyk TK, Wright K, Frye FL, Rapheal B, (1999). Cryptosporidiosis. *Bull Assoc. Reptl Amphib Vet*, 9:15-21
- Elitok B. (2020) Epidemiology of coccidiosis and effects of the infection on some clinical and hematological examination findings in calves. *Journal of Istanbul Veterinary Sciences*. 4(1):21–25. <https://doi.org/10.30704/http>
- Elitok, B., Elitok, Ö. M., & Pulat, H. (2005). Efficacy of azithromycin dihydrate in treatment of cryptosporidiosis in naturally infected dairy calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(4), 590–593. <https://doi.org/10.1892/0891-6640>
- Erman N, Beyazıt A, Öz İ, (2000). The prevalence of cryptosporidiosis in lambs and goat kids in Izmir province. *J Bor Vet Cont Res Inst*, 25: 33-38.
- Özçelik, A., Balıkcı, E. (2018). Elazığ Yöresinde İshalli Neonatal Kuzu ve Oğlakların Bazı İshal Etkenlerinin Hızlı Test Kitleri İle Teşhisi. *F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.* 32 (1): 39 - 43.
- Fayer, R., Morgan, U., Upton, S. J. (2000). Epidemiology of Cryptosporidium: Transmission, detection and identification. *International Journal for Parasitology*, 30(12–13), 1305–1322. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(00\)00135-1](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(00)00135-1)
- Garcia LS, Shimizu R (1981), Comparison of clinical results for the use of ethyl acetate and diethyl ether in the formalin-ether sedimentation technique performed on polyvinyl alcohol- preserved specimens, *Journal of Clinical Microbiology*, (1981)p. 709-713
- Garcia, L. S., & Shimizu, R. Y. (1997). Evaluation of nine immunoassay kits (enzyme immunoassay and direct fluorescence) for detection of Giardia lamblia and Cryptosporidium parvum in human fecal specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, 35(6), 1526–1529. <https://doi.org/10.1128/jcm.35.6.1526-1529.1997>

- Geurden, T., Pohle, H., Sarre, C., Dreesen, L., Vercruysse, J., & Claerebout, E. (2011). The efficacy of a treatment with fenbendazole against an experimental *Giardia duodenalis* infection in lambs. *Small Ruminant Research*, 96(2–3), 211–215. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2010.12.004>
- Geurden, T., Thomas, P., Casaert, S., Vercruysse, J., & Claerebout, E. (2008). Prevalence and molecular characterisation of *Cryptosporidium* and *Giardia* in lambs and goat kids in Belgium. *Veterinary Parasitology*, 155(1–2), 142–145. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.05.002>
- Giangaspero, A., Paoletti, B., Iorio, R., & Traversa, D. (2005). Prevalence and molecular characterization of *Giardia duodenalis* from sheep in central Italy. *Parasitology Research*, 96(1), 32–37. <https://doi.org/10.1007/s00436-005-1317-7>
- Gökçe E, Ünver A, Erdoğan HM (2010). İshalli neonatal kuzularda enterik patojenlerin belirlenmesi. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*;16(5):717-722
- Gökçe, E., Atakişi, O. (2019). Interrelationships of serum and colostral IgG (passive immunity) with total protein concentrations and health status in lambs. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 25(3), 387–396. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2018.21035>
- Hadimli, H. H., Erganiş, O., Sayin, Z., & Aras, Z. (2012). Toxinotyping of *Clostridium perfringens* isolates by ELISA and PCR from lambs suspected of enterotoxemia. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 36(4), 409–415. <https://doi.org/10.3906/vet-1008-437>
- Hadjipanayiotou, M. (1995). Composition of ewe, goat and cow milk and of colostrum of ewes and goats. *Small Ruminant Research*, 18(3), 255–262. [https://doi.org/10.1016/0921-4488\(95\)00697-3](https://doi.org/10.1016/0921-4488(95)00697-3)
- Hassan, N., Sheikh, G. N., Hussian, S. A., & Nazir, G. (2014). Variation in clinical findings associated with neonatal colibacillosis in lambs before and after treatment. *Veterinary World*, 7(4), 262–265. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2014.262-265>
- Henricksen SA, Pohlenz JFL (1981). Staining of cryptosporidia by a modified Ziehl-Neelsen technique. *Acta Vet Scand* 1981;22:594±6
- induced neurotoxicity in a calf model. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 293(2), 558–566. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00063.2007>
- Japanese journal of clinical medicine*, 68 Suppl 6(1), 203–207. <https://doi.org/10.1128/cmr.11.2.403>
- Joshi, L. R., Tiwari, A., Devkota, S. P., Khatiwada, S., Paudyal, S., & Pande, K. R. (2014). Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in dairy farms of Pokhara, Nepal. *Inter J Vet Sci*, 3(2):87-90. Kabir MHB, Ceylan O, Shehata AA, Bando H, Essa MI, Xuan X, Sevinç F, Kato K (2020). Molecular detection of genotypes and subtypes of *Cryptosporidium* infection in diarrheic calves, lambs, and goat kids from Turkey

- Kai, A., Konishi, N., & Obata, H. (2010). Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Nippon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*, 68 Suppl 6(1), 203–207. <https://doi.org/10.1128/cmr.11.2.403>.
- Khalil, I. A., Troeger, C., Blacker, B. F., Rao, P. C., Brown, A., Atherly, D. E., Brewer, T. G., Reiner, R. C. (2018). Morbidity and mortality due to shigella and enterotoxigenic *Escherichia coli* diarrhoea: the Global Burden of Disease Study 1990–2016. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(11), 1229–1240. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30475-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30475-4)
- Khezri O, ve Khezri M (2013). The prevalence of *Cryptosporidium* spp. in lambs and goat kids in Kurdistan, Iran. *Veterinary World* 6(12): 974-977.
- Kumar, N. V., Sreenivasulu, D., & Reddy, Y. N. (2016). Identification of *Clostridium perfringens* type C and D from enterotoxemia suspected lambs in Andhra Pradesh. *Indian Veterinary Journal*, 93(1), 29–31.
- Kyriánová, I. A., Vadlejch, J., & Langrová, I. (2017). Eimeriosis Seasonal Dynamics Patterns at an Organic Sheep Farm in the Czech Republic. *Scientia Agriculturae Bohemica*, 48(2), 70–
- Le Sueur, C., Mage, C., Mundt, H. C. (2009). Efficacy of toltrazuril (Baycox® 5% suspension) in natural infections with pathogenic *Eimeria* spp. in housed lambs. *Parasitology Research*, 104(5), 1157–1162. <https://doi.org/10.1007/s00436-008-1305-9>
- Lorenz, I., & Lorch, A. (2009). D-lactic acidosis in lambs. *Veterinary Record*, 164(6), 174–175. <https://doi.org/10.1136/vr.164.6.174>
- Majewska AC, Werner A, Sulima P, Luty T (2000). Prevalence of *Cryptosporidium* in sheep and goats bred on five farms in west-central region of Poland, *Veterinary Parasitology* 89 (2000) 269–275
- Mancassola, R., Richard, A., & Naciri, M. (1997). Evaluation of decoquinat to treat experimental cryptosporidiosis in kids. *Veterinary Parasitology*, 69(1–2), 31–37. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(96\)01094-1](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(96)01094-1)
- Manzoor, R., Shah, M. I., Ul-husna, A., Wani, S. A., Pandit, F., Dar, P. A., & Mir, M. I. (2015). Prevalence, serodiversity and antibiogram of enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) in diarrhoeic calves and lambs of Kashmir valley (J&K), India. *Journal of Applied and Natural Science*, 7(1), 477–481. <https://doi.org/10.31018/jans.v7i1.635>
- Martella V, Decaro N, ve Buonavoglia C. (2015). Enteric viral infections in lambs or kids. *Vet Microbiol.* 14;181(1-2):154-60. doi: 10.1016/j.vetmic.2015.08.006.
- Meinhardt PL, Casemore DP, Miller KB (1996). Epidemiologic aspects of human *Cryptosporidiosis* and the role of waterborne transmission. *Epidemiol. Rev.* 18, 118–136.
- Mohamaden, W. I., Sallam, N. H., & Abouelhassan, E. M. (2018). Prevalence of *Eimeria* species among sheep and goats in Suez Governorate, Egypt. *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, 6(1), 65–72. <https://>

doi.org/10.1016/j.ijvsm.2018.02.004

- Muñoz, M., Álvarez, M., Lanza, I., & Cármenes, P. (1996). Role of enteric pathogens in the aetiology of neonatal diarrhoea in lambs and goat kids in Spain. *Epidemiology and Infection*, 117(1), 203–211. <https://doi.org/10.1017/S0950268800001321>
- Munoz-Fernandez M, Alvarez M, Lanza I, Carmenes P (1996). Role of enteric pathogens in the aethiology of neonatal diarrhea in lambs and goat kids in Spain, *Epidemiol Infect*, 117:203-211
- Noyan A (2010). Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, Altıncı Bölüm Vücut Sıvılarını Ayarlanması: Boşaltım ve Böbrek Fonksiyonları Baskı: Meteksan Anonim Şirketi Ankara Onsekizinci baskı.
- Olmos, L. H., Colque Caro, L. A., Avellaneda-Cáceres, A., Medina, D. M., Sandoval, V., Aguirre, D. H., & Micheloud, J. F. (2020). First record of clinical coccidiosis (*Eimeria ovinoidalis*) in adult sheep from northwestern Argentina. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, 21, 100429. <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2020.100429>
- Ozmen, O., Haligur, M., Aydoğan, A., & Demir, N. (2018). Immunohistochemical detection of viral etiopathogenesis in lambs and goat kids with neonatal diarrhea. *Acta Scientiae Veterinariae*, 46(1), 1–8. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.83864>
- Ozmen, O., Yukari, B. A., Haligur, M., & Sahinduran, S. (2006). Observations and immunohistochemical detection of Coronavirus, *Cryptosporidium parvum* and *Giardia intestinalis* in neonatal diarrhoea in lambs an kids. *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde*, 148(7), 357–364. <https://doi.org/10.1024/0036-7281.148.7.357>
- Özdal N, Tanrıtanır P, Göz Y, Değer S, Kozat S (2009). Parasitic Protozoans (*Eimeria*, *Giardia*, And *Cryptosporidium*) In Lambs With Diarrhoea In The Van Province (Turkey) *Bull Vet Inst Pulawy* 53, 47-51, 2009
- Panousis, N., Diakou, A., Giadinis, N., Papadopoulos, E., Karatzias, H., & Haralampidis, S. (2008). Prevalence of *Cryptosporidium* infection in sheep flocks with a history of lambs' diarrhoea. *Revue de Medecine Veterinaire*, 159(10), 528–531.
- Papp, H., Malik, Y. S., Farkas, S. L., Jakab, F., Martella, V., & Bányai, K. (2014). Rotavirus strains in neglected animal species including lambs, goats and camelids. *VirusDisease*, 25(2), 215–222. <https://doi.org/10.1007/s13337-014-0203-2>
- Pugh DG, Baird AN, Edmondson M, Passler T (2002) Sheep, Goats and Cervid Medicine, chapter 3: Fluid Therapy 45-51 third edition Elsevier copyright China 2002
- Rodrigues, F. de S., Cezar, A. S., Menezes, F. R. de, Sangioni, L. A., Vogel, F. S. F., & Botton, S. de A. (2020). Effect of toltrazuril at single dose against *Eimeria* spp. in lambs kept at pasture in condition favorable to coccidi-

- osis. Small Ruminant Research, 192. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2020.106211>
- Rosales MJ, Lazcano CM, Arnedo T, Castilla JJ, (1994). Isolation and identification of cryptosporidium parvum oocysts with continuous percoll gradients and combined alcian blue- giemsa staining, *Acta Tropica*, 56(1994)371-373
- Ryan, U. M., Bath, C., Robertson, I., Read, C., Elliot, A., McInnes, L., Traub, R., & Besier, B. (2005). Sheep may not be an important zoonotic reservoir for Cryptosporidium and Giardia parasites. *Applied and Environmental Microbiology*, 71(9), 4992–4997. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.9.4992-4997.2005>
- Santín, M., Trout, J. M., Xiao, L., Zhou, L., Greiner, E., & Fayer, R. (2004). Prevalence and age- related variation of Cryptosporidium species and genotypes in dairy calves. *Veterinary Parasitology*, 122(2), 103–117. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.03.020>
- Saratsis, A., Joachim, A., Alexandros, S., & Sotiraki, S. (2011). Lamb coccidiosis dynamics in different dairy production systems. *Veterinary Parasitology*, 181(2–4), 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.04.027>
- Sargison, N. (2004). Differential diagnosis of diarrhoea in lambs. *Annals of western medicine and surgery*, 5(1), 59–62.
- Scala, A., Varcasia, A., Dore, F., Solinas, C., Mula, P., Carta, A., Mura, M. C., Pipia, A. P., & Sanna, G. (2014). Evaluation of efficacy of toltrazuril and diclazuril in the control of subclinical eimeriosis in weaned lambs. *Small Ruminant Research*, 120(2–3), 242–246. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2014.05.015>
- Simone MC, Anna RS, Valeria M, Silvia V, Franco B, Fabio T, Edoardo P (2013); A rare Cryptosporidium parvum genotype associated with infection of lambs and zoonotic transmission in Italy. *Veterinary Parasitology* 191 (2013) 128–131
- Şahinduran, Ş., Sezer, K., Büyükoğlu, T., Yukari, B. A., & Albay, M. K. (2006). Plasma ascorbic acid levels in lambs with coccidiosis. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 30(2), 219–221.
- Tarunpreet, Sharma, S. K., Singh, A. P., & Goklaney, D. (2019). Prevalence of colibacillosis disease and clinico-haemato biochemical changes in lambs in southern part of Rajasthan. *Veterinary Practitioner*, 20(1), 95–99.
- Taylor MA, Catchpole J, Marshall J, Marshall RN, Hoeben D. (2003). Histopathological observations on the activity of diclazuril (Vecoxan) against the endogenous stages of Eimeria crandallis in sheep. *Vet Parasitol.* 2003 Oct 30;116(4):305-14.
- Viu, M., Quílez, J., Sánchez-Acedo, C., Del Cacho, E., & López-Bernad, F. (2000). Field trial on the therapeutic efficacy of paromomycin on natural Cryptosporidium parvum infections in lambs. *Veterinary Parasitology*, 90(3),

163–170. <https://doi.org/10.1016/S0304->

- Voyvoda H, Ulutaş B (2004); Cryptosporidiosis in Diarrhoeic Lambs on a Sheep Farm. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 28 (1): 15-17 2004
- Wani, S. A., Hussain, I., Beg, S. A., Rather, M. A., Kabli, Z. A., Mir, M. A., & Nishikawa, Y. (2013). Diarrhoeagenic *Escherichia coli* and salmonellae in calves and lambs in Kashmir: Absence, prevalence and antibiogram. *OIE Revue Scientifique et Technique*, 32(3), 833– 840. <https://doi.org/10.20506/rst.32.2.2213>
- Woldemariam S, Zewde S, Hameto D, Habtamu A (2014) Major causes of lamb mortality at Ebinat woreda, Amhara National Regional State, North-western Ethiopia. *Ethiop. Vet. J.*, 2014, 18(1), 57-71
- Xiao L (2010), Molecular epidemiology of cryptosporidiosis: An update, *Experimental Parasitology* 124 (2010) 80–89
- Yang, R., Jacobson, C., Gordon, C., & Ryan, U. (2009). Prevalence and molecular characterisation of *Cryptosporidium* and *Giardia* species in pre-weaned sheep in Australia. *Veterinary Parasitology*, 161(1–2), 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.12.021>
- Yukarı BA (2016), Koyun ve Keçilerde Görülen Parazit Hastalıkları, Özcel MA, Veteriner Hekimliğinde Parazit Hastalıkları 2. Baskı Meta Basım Matbaacılık İzmir 796-1032

TEK SAĞLIK YAKLAŞIMIYLA GIDA ZEHİRLENMELERİNDE STAFİLOKOKAL ENTEROTOKSİNLER

Murat KARAHAN*

*Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

E-mail: karahan@mku.edu.tr ORCID ID: 0000-0002-7024-1649

1.GİRİŞ

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) ilk olarak, 1884'te Rosenbach tarafından irinlerden elde edilerek *S. pyogenes aureus* olarak adlandırılmıştır. *Staphylococcus aureus*; Gram pozitif koklar grubundaki *Stomatococcus*, *Planococcus*, *Micrococcus* cinsleri ile *Micrococcaceae* familyasında yer alan *Staphylococcus* cinsi içerisinde bulunmaktadır. *S. aureus*, bu cins içerisindeki ana patojen olup bunun dışında 28 farklı tür daha bulunmaktadır. Bu türler koagulaz enzimini üretme kabiliyetlerine göre iki gruba ayrılırlar. Stafilocok cinsi içerisinde *S. aureus*, *S. delphini*, *S. intermedius* ve *S. schleiferi* koagulaz bakımından pozitif olan türlerdir. *S. hyicus*'un koagulaz aktivitesi değişken olup çoğunlukla koagulaz negatif stafilocoklar grubuna dahil edilmektedir (Holt ve ark., 1994).

Staphylococcus aureus, Gram pozitif, hareketsiz, spor yapmayan, katalaz pozitif, oksidaz negatif ve yaklaşık 1 µm çapında yuvarlak bir bakteri türüdür. Hem lezyonlardan hem de besi ortamlarından hazırlanan boyalı preparatlarda, üzüm salkımı şeklinde gruplar halinde gözlemlenirler. Basit besi ortamlarında rahatlıkla çoğalır ve 2-4 mm çapında düzgün koloniler oluştururlar. Başlangıçta renksiz olan koloniler, birkaç gün içinde pigment üretmeye başlayarak altın sarısı rengini alır. Laboratuvar koşullarında 10-42 °C arasında üreyebilen bu bakterilerin, optimum üreme sıcaklığı ise 37 °C'dir. Sıvı besi ortamlarında bulanıklık ve çöküntü oluşturarak çoğalırlar. Sporsuz bakteriler arasında, dış etkenlere ve dezenfektanlara karşı en dayanıklı olan türlerden biridir. Kültürlerde +4 °C'de 2-3 ay, -20 °C'de ise 3-6 ay boyunca canlı kalabilmektedir. Etken, antibiyotiklere değişik derecelerde duyarlı olmasına rağmen, zamanla direnç geliştirebilir. İnaktivasyonu 60 °C'de yarım saatte, %2'lik fenol ile 15 dakikada sağlanabilir, ayrıca %9'luk sodyum klorür ve sakkarozaya karşı tolerans gösterebilir (Leloğlu 1999).

Staphylococcus aureus, birçok hayvan türünde ve insanlarda çeşitli enfeksiyonlara neden olabilen bir mikroorganizmadır. Bu bakteri; farklı hayvanlarda görülen apseler ve irinli lezyonlar, büyük ruminantlarda çeşitli şiddetlerde mastitis ve impetigo, küçük ruminantlarda mastitis, enzootik piyemi, dermatitis, periorbital egzema ve follikülit vakaları, domuzlarda mastitis, botriyomikozis, nekrotizan endometritis ve impetigo, atlarda mastitis ve botriyomikozis, tavşan yavrularında eksudatif dermatitis, apseler ve konjunktivitis, kanatlılarda ise deri altı dokularda piyogranülomatöz enfeksiyonlar, stafilokok kaynaklı artritis, septisemi ve omfalitis gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Quinn ve ark., 2002). İnsanlarda ise *S. aureus*, nozokomiyal enfeksiyonların en sık karşılaşılan etkenlerinden biridir. Septisemi, osteomiyelitis, menenjit, endokarditis, toksik şok benzeri sendrom ve gıda kaynaklı toksikasyonlar, bu bakterinin insanlarda yol açtığı başlıca enfeksiyonlar arasında yer almaktadır (Mullarky ve ark., 2001).

Staphylococcus aureus, deride ve mukozal yüzeylerdeki normal florada bulunan bir mikroorganizmadır ve bu nedenle fırsatçı patojen olarak kabul edilmektedir. Hayvanların iç ve dış stres faktörleri, savunma mekanizmalarının zayıflaması veya memelerde oluşan yara, sıyrık gibi travmalar, enfeksiyona yol açmasına neden olur. *S. aureus*; hava, ahırda kullanılan malzemeler, yemler, sağım ekipmanları, sığır, diğer hayvan türleri ve insan dahil birçok kaynaktan bulunabilir (Roberson ve ark., 1994; Leloğlu 1999). Stafilokoklar, her ortamda bulunan (ubiquiter) mikroorganizmalar olup, havada, suda, tozda, toprakta, gıdalarda ve gıda üretim tesislerinde bulunan malzemelerde, insanlar ve hayvanlarda mevcut olabilir. Bu bakterinin ana rezervuarları insanlar ve hayvanlardır. Özellikle stafilokokların kolonize olduğu bireyler, bu etkenin hem gıdalara hem de çevreye yayılmasında önemli bir rol oynamaktadır. *S. aureus*, patojen bir mikroorganizma olmasına rağmen, insanlar ve hayvanlarda deri ve burun mukozasında bulunabilir. Yapılan çalışmalarda, sağlıklı bireylerin yaklaşık %50'sinin burun mukozasında etkenin bulunduğu bildirilmiştir. Bu bağlamda, gıda sektöründe çalışan personelin elleriyle gıdalara temas etmesi veya aksırıp-öksürme esnasında kontaminasyon meydana gelebilmektedir (Bremer ve ark., 2004; Jorgensen ve ark., 2005).

Staphylococcus aureus, sıcakkanlı hayvanların nazofarengeal bölgesinde, derisinde ve daha az olarak perineum bölgesi, sindirim sistemi ve genital sistem mukozalarında yer alır. Süt veren hayvanlarda mastitisin başlıca neden olan patojen türü olarak bilinmektedir. *Staphylococcus aureus* 'un meme derisinden, hayvanın vücut yüzeyinden, sağım yapan kişilerin ellerinden, sağım için kullanılan ekipmanlardan ve hava, su, yem gibi çevresel kaynaklardan çiğ süte bulaşabildiği tespit edilmiştir (Morandi ve ark., 2009). Özellikle subklinik mastitisli hayvanlardan elde edilen sütlerin sağlıklı hayvanlardan elde edilen sütlerle karıştırılması, süt ve süttten elde

edilen diğer ürünler için en ciddi bulaşma kaynağını oluşturur. Ayrıca, kesimhanelerde kasaplık hayvanların kesilmesi esnasında kesim hijyeninde dikkatli davranılmaması bir başka önemli kontaminasyon kaynağıdır (Alişarlı ve Solmaz, 2003; Jorgensen ve ark., 2005).

2. VİRÜLANS FAKTÖRÜ ENTEROTOKSİNLER

Staphylococcus aureus'un sahip olduğu virulens faktörler, konakçı hücrelerine etkenin adhezyonu, doku tahribatının arttırılması ve konakçı immun sisteminden etkenin korunması veya etkenin yayılması gibi fonksiyonlarına göre üç grup altında toplanabilirler. Bu bakterinin çeşitli enzimler, yüzey proteinleri, kapsül, adhezinler ve en önemlilerinden biri olan toksinler gibi virülans faktörleri, lenfositlerin çoğalma ve olgunlaşmasını inhibe etmek ve nötrofil aktivitesinden etkilenmeyi engellemek gibi işlevlere sahiptir. Bunlara ilave olarak *S. aureus*; nötrofiller, makrofajlar ve meme epitel hücrelerinde canlılığını koruyabilir. Çeşitli virulens faktörler sayesinde *S. aureus* immun sistemden gizlenebilmesinin yanı sıra immun sistemi inhibe etme, antibiyotiklere direnç gösterme gibi özelliklere de sahiptir (Andersson 2004).

Günümüzde bakteriyel kaynaklı gıda zehirlenmesi olgularında stafilokokal intoksikasyonlar önemini korumaktadır. Stafilokoklar tarafından meydana getirilen gıda zehirlenmeleri, toksin üretme yeteneğine sahip stafilokokların özellikle gıdalarda 10^5 kob/g veya daha fazla miktara ulaşması sonucu üretilen enterotoksinlerin, sindirim sistemi yoluyla alınması sonucu meydana gelir. *Staphylococcus aureus*, bilinen stafilokok türleri içerisinde en patojen tür olmasının yanı sıra toksin üretme yeteneği bakımından da en önemli türdür. Diğer stafilokok türlerinden *S. epidermidis*, *S. intermedius*, *S. xylosus* ve *S. hyicus*'da toksin üretme kapasitesine sahiptir (Zhang ve ark., 1998; Erol 2007).

Staphylococcus aureus toksinleri sayesinde insan ve hayvanlarda enfeksiyon ve intoksikasyonlara neden olmaktadır. *S. aureus*'un otuzdan fazla ekstraselüler protein toksinine sahip olduğu belirtilmektedir. Bunlar, Pirojenik Toksin Süperantijen (PTSAg), Eksfoliatif Toksin (ETA ve ETB) ve Lökosidinlerdir. Pirojenik Toksin Süperantijenler (PTSAg) familyasına, Stafilokokal Enterotoksinler (SE), Toksik Şok Sendrom Toksini (TSST-1) ve Streptokokal Pirojenik Ekzotoksinleri (SPE)'den tip A ve tip C toksinleri dahildir (Mehrotra ve ark., 2000; Lina ve ark., 2004). Stafilokokal enterotoksinler, gıda zehirlenmelerinin dışında toksik şok benzeri sendrom, artrit, allerjik reaksiyonlar ve otoimmun hastalıklara da yol açabilmektedir (Balaban ve Rasooly, 2000). SE'ler ayrıca, spesifik olmayan T hücre proliferasyonunu tetikleyen süperantijen özelliklerine de sahiptir (Harris ve ark., 1993).

Staphylococcus aureus tarafından üretilen toksinler, gastrointestinal sistemde etkili oldukları için bu toksinlere enterotoksin denir. *Staphylo-*

coccus aureus, çok sayıda enterotoksin üretmektedir. Bu toksinler, stafilokokal enterotoksinler olarak alfabetik sıraya göre: SEA, SEB, SEC, SED, SEE, SEG, SEH, SEI, SEJ şeklinde tanımlanmaktadır. Tanımlanan ilk beş SE, keşfedilme sırasına göre adlandırılmıştır (SEA, SEB, SEC, SED ve SEE); ayrıca insanlarda kusmaya neden olma yetenekleri nedeniyle zehirlenme salgınlarıyla yaygın olarak ilişkilendirilen SE'ler oldukları için klasik enterotoksinler olarak da bilinirler. Diğer bir grup ise stafilokok enterotoksin benzeri proteinler (SEI) olarak sınıflandırılmaktadır ve bunlar: SEIK, SEIL, SEIM, SEIN, SEIO, SEIP, SEIQ, SEIR, SEIS, SEIT, SEIU, SEIV, SEIW, SEIX, SEIY ve SEIZ şeklindedir. Tüm *S. aureus* izolatlarının yaklaşık olarak %30-%50'si enterotoksin üretebilme yeteneğine sahiptir (Argudin ve ark., 2010; Hennekinne ve ark., 2010; Pinchuk ve ark., 2010; Cieza ve ark., 2024).

Tüm dünyada meydana gelen gıda zehirlenmesine bağlı salgınların %95'i klasik enterotoksinler (A, B, C, D, E) olarak tanımlanmış toksinler tarafından oluşturulmaktadır. Gıda kaynaklı intoksikasyonlar ile en çok ilişkilendirilen toksin türü enterotoksin SEA olup, bunu sırasıyla B ve D tipleri takip etmektedir (Argudin ve ark., 2010; Erol, 2007). Çok düşük miktarda, sadece 10 ng-1 µg arasında bir düzeyde alınan toksinler, zehirlenme semptomlarının ortaya çıkmasına neden olurlar (Peliser ve ark., 2009). Tekli polipeptid zincirlerden oluşan stafilokokal enterotoksinlerin moleküler ağırlıkları 27-34 kDa arasındadır (Balaban ve Rasooly, 2000; Bhatia ve Zahoor, 2007).

Enterotoksinler üreme fazlarının tamamında sentezlenebilirler ancak en çok olarak eksponensiyel üreme fazının ortası veya sonuna doğru sentezlenen proteinlerdir (Balaban ve Rasooly, 2000). Stafilokokal enterotoksinlerin yapılarında yüksek miktarlarda aspartik asit, glutamik asit, lizin ve tirozin barındırmaktadır. Suda kolayca çözünebilen maddelerdir ve izoelektrik nokta pH değeri 7.0-8.6 arasında değişir. Enterotoksinler; kimotripsin, kimozin, pepsin, papain, tripsin, rennin gibi proteolitik enzimlere, asidik ortam yani düşük pH değerlerine ve 100 °C'de 30 dakika gibi nispeten yüksek sıcaklıklara karşı direnç gösterebilirler (Argudin ve ark., 2010). SEB'nin 60 °C'de 16 saat ısıtılmasına rağmen biyolojik olarak aktif kaldığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde, 60 °C'de 30 dakika süreyle ısı işlemi uygulanmasına rağmen SEC'nin serolojik yapısında herhangi bir değişiklik bulunamamıştır. SE'lerin dayanıklı yapıları, moleküler yapılarında bulunan disülfid bağları nedeniyle (Jay ve ark., 2005).

3. STAFİLOKOKAL GIDA ZEHİRLENMELERİ

Staphylococcus aureus, dünyanın birçok ülkesinde yaygın gıda zehirlenmesi vakalarına neden olan en önemli patojenlerden biri olarak kabul edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl gıdalar nedeniyle

meydana gelen salgınlar neticesinde 6-80 milyon kişinin etkilendiği, bunlardan yaklaşık olarak 10.000 bireyin hayatını kaybettiği ve yıllık yaklaşık 5 milyar dolarlık bir ekonomik kayıp yaşandığı bildirilmiştir (Buzby ve Roberts, 1997). Aynı ülkede, stafilokokal gıda zehirlenmeleri özelinde ise üretim kaybı ve tıbbi masraflar sonucu yıllık yaklaşık 1,5 milyar dolarlık harcama yapıldığı belirtilmektedir (Todd, 1989).

Başta hayvansal kökenli gıdalar olmak üzere çeşitli gıdalar stafilokokal gıda zehirlenmelerine neden olabilmektedir. Hayvan kaynaklı pişmiş veya az pişmiş sığır, domuz, hindi ve tavuk etleri; özellikle süt tozu ve peynir başta olmak üzere süt ürünleri, etli salatalar, balık ve yumurta, süten üretilmiş kremalı pastalar ile yine süt ihtiva ederek hazırlanan dondurulmuş soslar bu gıda zehirlenmelerinin en önemli kaynakları arasında yer almaktadır (Bergdoll, 1989). Epidemiyolojik araştırmalar, gıda zehirlenmesi vakalarında stafilokokal enterotoksinlerin önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Stafilokokal intoksikasyonlarda sorumlu tutulan gıdalar arasında özellikle peynir, dondurma, tereyağı, süt tozu gibi süt ve süt ürünleri ilk sıralarda yer almaktadır. Proteince zengin et (sığır eti, koyun eti, tavuk eti, hindi eti, domuz eti) ile işlem görmüş et ürünlerinin (sucuk, salam, sosis, köfte) kontaminasyonu stafilokokların gelişmesine ve toksin oluşturmalarına zemin hazırlayarak stafilokokal intoksikasyonlara neden olmaktadır. Kesim prosesine bağlı olarak da mezbaha ve parçalama birimlerinde ya da daha sonraki hazırlama aşamalarında enterotoksijenik stafilokoklarla kontamine olan tavuk eti de stafilokokal gıda zehirlenmelerinde büyük rol oynamaktadır. Ayrıca, kremalı pastacılık ürünleri, salatalar ve sandviçler ile tüketime hazır yiyecekler de stafilokokal intoksikasyonlara yol açan gıdalar arasında yer almaktadır (Normanno ve ark., 2007; Oh ve ark., 2007; Güven ve ark., 2010; Aydın ve ark., 2011).

Yapılan bir araştırmada, fazla tüketilen kırmızı et, balık ve sebzelerden alınan 880 gıda örneğinden identifiye edilen 552 (%62) *S. aureus* suşu koagulaz pozitif olarak tanımlanmıştır. Bu izolatların 269'unun (%48) toksin üretebildiği saptanmış ve bu suşlar arasında en sık A tipi toksin üretenlerin bulunduğu ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada incelenen balık örneklerinde diğer gıda örneklerinden farklı olarak SEB enterotoksininin baskın olarak bulunduğu rapor edilmiştir (Sokari, 1991). Kanatlı çiftlikleri ve kanatlı et işleme tesislerinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise, izole edilen *S. aureus* suşlarının en fazla SED ürettiği, bazı izolatların yalnızca SEA, bazı izolatların ise hem SEA hem de SED ürettiği saptanmıştır (Harvey ve ark., 1982). Türkiye'de gerçekleştirilen ve pastalardan yapılan bir çalışmada ise sade kremalı, kakao kremalı ve meyve kremalı örneklerden sırasıyla 4 (%36,4), 12 (%22,6), 9 (%28,1) olmak üzere toplam 25 (%26,0) koagulaz pozitif stafilokok izole edilerek bunların tamamının stafilokokal enterotoksin üretme kapasitesine sahip olduklarını tespit etmişlerdir (Kısa

ve ark., 1996). Erol ve Usca, 50 piliç karkasının 33'ünden (%66) koagülaz pozitif stafilokok izole ederek bunlardan 7'sinde (%21,2) enterotoksin üretimini ortaya koymuşlardır. Araştırmacılar bu suşlardan 3'ünde sadece SEA, 2'sinde sadece SED, 1'inde SEA-SEB birlikte, 1'inde ise SEA-SEB-SEC birlikte sentezlendiğini ortaya koymuşlardır (Erol ve Usca, 1996).

Gıda zehirlenmesi salgını neticesinde koyun sütünden yapılan peynirlerin sorumlu tutulduğu bir çalışmada, canlı bakteri tespiti gerçekleştirilememiş ancak peynir örneklerinde *S. aureus* tarafından üretilen SEA toksini tespit edilmiştir (Bone ve ark., 1989). İngiltere'de yaklaşık 20 yıl içerisinde 359 stafilokok nedenli gıda zehirlenmesi salgını meydana gelmiştir. Bu salgınların %75'inden kırmızı et, kanatlı eti ve bu ürünlerden yapılan gıdalar sorumlu tutulurken %25 oranında ise süt ve süt ürünleri ve balıklar sorumlu olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarda incelenen gıda örneklerinden elde edilen *S. aureus* suşlarının %79'unda SEA en baskın enterotoksin tipi olarak tespit edilmiştir (Wieneke ve ark., 1993).

Stafilokokal gıda zehirlenmelerine neden olan gıdalar, ülkelerin beslenme alışkanlıklarına göre farklılık gösterebilmektedir. İngiltere'de meydana gelen stafilokokal kaynaklı gıda intoksikasyonlarından kontamine et ürünleri (özellikle jambon), kanatlı etleri, süt ürünleri, balık ve kabuklu deniz ürünleri, yumurta tüketiminin sırasıyla %53, %22, %8, %7 ve %3,5 oranında sorumlu olduğu bildirilmiştir. Fransa'da ise 1999–2000 yılları arasında meydana gelen stafilokokal intoksikasyonlardan süt ürünleri (özellikle peynir), et, sosis-sucuk gibi et ürünleri, balık ve diğer deniz ürünleri, yumurta ve yumurta içeren gıdalar, kanatlı etleri sırasıyla %32, %22, %15, %11, %11 ve %9,5 oranında sorumlu tutulmuştur. Amerika'da 1975–1982 yılları arasındaki dönemde görülen stafilokokal gıda zehirlenmelerinin ise kırmızı et, salatalar, kanatlı etleri, pastacılık ürünleri, süt ürünleri ile deniz ürünleri sırasıyla %36, %12,3, %11,3, %5,1 ve %1,4 oranında kaynaklandığı rapor edilmiştir (Bhatia ve Zahoor, 2007).

Stafilokokal gıda zehirlenmeleri, kontamine olmuş gıdalarda yeterli miktarda bir veya birden fazla enterotoksin içeren etken bulunan gıda maddesinin tüketilmesi sonucu oluşur. Enterotoksin kaynaklı gıda zehirlenmelerinin belirtileri, bireysel hassasiyete, alınan toksin miktarına ve türüne bağlı olarak, genellikle hızlı bir şekilde 2-8 saat içinde başlar ve mide bulantısı, şiddetli kusma, karın krampları ve ishal şeklinde görülür (Argudin ve ark., 2010). Stafilokoklar, her ortamda bulunabilen mikroorganizmalardır ve proteince zengin, asidik özellikleri düşük gıdalarda kolayca çoğalırlar (Normanno ve ark., 2007; Argudin ve ark., 2010). Jambon gibi tuzlu gıdalarda da üreyebilme kabiliyetinde olabilmesinin nedeni, *S. aureus* 'un düşük su aktivitelerinde bile canlı kalabilmesi ve çoğalabilmesidir. Diğer gıda zehirlenmelerine neden olan bakteri türlerinin tuzlu gıdalarda canlı kalamaması nedeniyle, gıda zehirlenmesi vakalarının yaklaşık

%24'ünden *S. aureus* sorumlu tutulmaktadır (Normanno ve ark., 2007). Yapılan bir araştırmada, 356 okul çocuğunun etkilendiği bir gıda zehirlenmesi salgınında, enterotoksijenik stafilokoklar etken olarak belirlenmiş ve bu bakterilerin SEA ve SEB sentezledikleri belirlenmiştir. Araştırma sonucunda Pulsed Field Gel Elektroferez (PFGE) ve Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) yöntemleriyle, tavuk eti ve salatadan oluşan yemeklerden alınan örneklerle gıda işletmelerinde çalışanların örnekleri arasında çapraz kontaminasyon olduğu ortaya konulmuştur (Wei ve Chiou, 2002).

İspanya'da gerçekleştirilen bir çalışmada, sağlıklı bireylerin burun mukozalarından ve gıda işletmesinde kullanılan süt ve süt ürünleri, çiğ et ve elle hazırlanmış gıdalardan elde edilen 269 *S. aureus* izolatının, enterotoksin sentezleme kabiliyetleri incelenmiştir. Bu suşlardan 57'sinin SEA-SEB-SEC-SED toksinlerinden bir veya daha fazlasını sentezlediği, izolatların 10 tanesinde yalnızca TSST-1, 10 tanesinde ise hem enterotoksin hem de TSST-1'in birlikte sentezlediği tespit edilmiştir. Bu çalışmada SEA ve SEC'nin predominant gözlemlenen toksinler olduğu ortaya konulmuştur. Çalışanların burun sürüntülerinden izole edilen suşlarda %23,9 oranında ve el teması gerçekleşerek hazırlanmış gıdalardan izole edilen suşlarda ise %26 oranında stafilokokal enterotoksin tespit edildiği ve aralarında toksin tipi bakımından pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır (Fueyo ve ark., 2005).

Japonya'da 145 farklı gıda işletmesinden toplanan 444 kanatlı etinde *S. aureus*'un varlığı ve enterotoksijenik özellikleri üzerine yapılan bir çalışmada, 292 örnekten *S. aureus* izole edilmiştir. Bu izolatlara yapılan moleküler analizler neticesinde %57,1 oranında kanatlı, %22,1 oranında insan kaynaklı suşlar oldukları ortaya konulmuş ve izolatların 78'inin enterotoksijenik özellik taşıdığını saptanmıştır. Bu izolatlardan 50 izolatın SEB, 14 izolatın SEA, 8 izolatın SEC, 2 izolatın ise SED tipi toksin ürettiği, 2 izolatın SEA ve SEB'i birlikte ve 2 izolatında SEA ve SEC'i birlikte ürettiği bildirilmiştir (Kitai ve ark., 2005).

İtalya'da 2000-2002 yılları arasında satışa sunulmuş olan 9869 hayvan kaynaklı gıda numunesinin ve gıda ile temas halindeki ortamlardan alınan 1515 sürüntü örneğinin incelenmesi sonucunda toplamda 11384 örnekte *S. aureus*'un varlığı, koagulaz pozitifliği ve enterotoksin üretme kapasiteleri incelenmiştir. Bu örneklerden 1971'inde (%17,3) koagulaz pozitif stafilokoklar tespit edilmiş ve izolatlardan 537'si *S. aureus* olarak tanımlanmıştır. Koagulaz pozitif *S. aureus* olarak tanımlanmış izolatların 298'i (%55,5) bir veya birden fazla enterotoksin üretebilme kapasitesine sahip bulunmuştur (Normanno ve ark., 2005). Epidemiyolojik araştırmalar sonucunda, gıda kaynaklı zehirlenmelerde enterotoksijenik stafilokokların önemli bir role sahip olduğu ve etkenle kontamine süt ve süt ürünlerinin zehirlenmelere neden olan gıdalar arasında ilk sıralarda yer

aldığı tespit edilmiştir. Peynir kaynaklı salgınların genellikle pastörizasyon gerçekleştirilmesine rağmen personel kaynaklı çapraz kontaminasyonlardan kaynaklandığı belirlenirken bu durumun, yarışmacı mikrofloranın ek-sikliği nedeniyle uygun olmayan saklama koşullarında stafilocokların hız-la çoğalarak enterotoksin üretmelerine yol açtığı bildirilmiştir (Normanno ve ark., 2005; Morandi ve ark., 2007).

1983-1987 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde gözlenen bakteriyel gıda zehirlenmesi salgınlarının %7,8'inin stafilocok türlerinden kaynaklandığı bildirilmiştir. Aynı dönemde, İngiltere'deki toplam 2815 salgının %1,9'unun stafilocokal kaynaklı olarak ortaya çıktığı saptanmış-tır (Adams ve Moss, 2008). Japonya'da 2000 yılında büyük bir stafiloko-kal gıda zehirlenmesi salgını yaşanmıştır. Japonya'nın farklı bölgelerin-de meydana gelen bu salgında 13.420 vaka tespit edilmiş ve çoğunlukla kontamine süt ürünlerinin tüketilmesi sonucu geliştiği ortaya konulmuştur. Araştırmalar sonucunda, süt ürünlerinin kontaminasyonunun kaynağı ola-rak yağsız süt tozu olduğu belirlenmiş ve süt tozunda 3.7 ng/g düzeyinde SEA varlığı saptanmıştır. Bu salgında, gıda zehirlenmesine neden olan SE-A'nın tahminen 20-100 ng arasında alınmış olabileceği belirtilmiştir. Süt tozunun üretim aşamaları sırasında süte 130 °C'de 2-4 saniye süreyle ısı-l işlem uygulanmasına rağmen, stafilocokların süttten elimine edilmesine rağmen SEA'nın aktivitesini koruyarak zehirlenmeye neden olduğu bildi-rilmiştir (Asao ve ark., 2003).

Avustralya'da 2000 yılında, 200 kişilik bir organizasyonda 50 birey-de stafilocokal gıda zehirlenmesi görülmüştür. Salgına maruz kalan kişiler arasındaki 18 bireyde, önceden hazırlanmış soğuk tavuk eti, salata ve pasta tüketimi sonrasında birkaç saat içinde kusma, ishal ve karın krampları be-lirtileri gözlemlenmiştir. Salgına maruz kalan bireylerden alınan numune-lerde stafilocokal enterotoksinler tespit edilebilmiştir. Salgından sorumlu olduğu düşünülen gıda örneklerinin gıda mikrobiyoloji laboratuvarında mikrobiyolojik analizleri neticesinde tavuk eti, salata, spagetti ve jambon örneklerinde en az $2,5 \times 10^6$ kob/g düzeyinde stafilocok varlığı saptanmış ve elde edilen suşların koagülaz pozitif oldukları tespit edilmiştir. İncele-nen numunelerin stafilocokal enterotoksin varlığı da ortaya konulmuş ve salgının tavuk etine bağlı bir kontaminasyondan kaynaklı olduğu bildiril-miştir. Moleküler düzeyde yapılan araştırmalar sonucunda ise insanlardan alınan numuneler ve gıda numunelerinden izole edilen stafilocok suşları arasında genetik benzerlik olduğu, gıda ile temas eden kişilerin çiğ ve pişi-rilmiş tavuk eti arasında çapraz bulaşmaya yol açtıkları, ayrıca piliç etinin pişirildikten sonra uygun olmayan sıcaklıklarda uzun süre bekletilmesinin bakteriyel çoğalmayı hızlandırarak salgının meydana gelmesine sebep ol-duğu ortaya konulmuştur (Cowell ve ark., 2002).

Kuveyt'te farklı restoranlarda gıda ile çalışan bireylerden alınan sürüntü örnekleri *S. aureus* ve koagulaz negatif stafilocokların varlığı yönünden incelenmiş ve bu bireylerin stafilocokal kaynaklı zehirlenmeler açısından bir risk oluşturup oluşturmadığı araştırılmıştır. Çalışan personellerin el ve burunlarından alınan sürüntü örneklerinden *S. aureus* (32) ve koagulaz negatif stafilocok (142) olmak üzere, toplam 174 stafilocok etkeni identifiye edilmiştir. *S. aureus*'ların %12,5'inde enterotoksin varlığı tespit edilirken, koagulaz negatif stafilocoklarda bu oran %8 düzeyinde bulunmuştur. Çalışmada incelenen izolatların SEA, SEB, SEC enterotoksinlerini ürettiği ve en baskın tip olarak SEB ürettikleri saptanmıştır. Ayrıca TSST-1 toksini izolatların %7'sinde tespit edilmiştir. Bu araştırma neticesinde gıda zehirlenmesi olgularında sadece *S. aureus* türünün değil koagulaz negatif stafilocoklarında toksin üretme bakımından dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir (Udo ve ark., 1999).

Gıdalarda bulunan enterotoksijenik stafilocokların ürettiği toksinlerin sindirim sistemi yoluyla alınması sonucu stafilocokal intoksikasyonlar meydana gelir. Stafilocokal gıda zehirlenmesinde belirtiler aniden başlayabildiği gibi 8 saatlik bir zaman dilimine kadar ortaya çıkabilir. Genellikle 2-4 saat içinde belirtilerin görülmesi yaygındır. Zehirlenme belirtileri bulantı, kusma, karın krampları, karın ağrısı ve ishal ile seyretmektedir. Diğer mikroorganizmaların neden olduğu gıda zehirlenmelerinden farklı olarak ağızdan fişkırcasına meydana gelen kusma, stafilocoklara bağlı zehirlenmelerde tipik bir belirtidir. Toksinler bağırsaklarda sinir reseptörlerini uyarak Nervus vagus ve sempatik sistem sinirleri üzerinden geçen uyarıların beyindeki subkortikal kusma merkezine ulaşması sonucu emetik tepki oluşmaktadır. Stafilocokal gıda zehirlenmelerinde kusmadan sonra gözlenen en yaygın belirti ishaldir. Stafilocokal enterotoksinlerin ince bağırsaklardaki hücreler üzerine direkt etkisi açıklanamasına rağmen kolera toksini veya *Escherichia coli* enterotoksinleri gibi klasik enterotoksinlerden farklı bir mekanizma ile ishal meydana getirdiği kabul edilmektedir. Gözlenen genel belirtilerden başka şiddetli baş ağrısı ve dönmesi, aşırı sıvı kaybına bağlı olarak halsizlik, zayıf nabız, solunumun yüzeysel ve hızlı olması, şok ve enteritis daha az görülen diğer belirtilerdir. Stafilocokal intoksikasyonlarda sindirim sistemine ait bu belirtiler tipik olarak enterotoksin içeren gıdanın alınmasından kısa bir süre sonra gözlemlenmekte ve 1-2 gün içinde ortadan kalkmaktadır (Jay, 2005).

Belirtiler maruz kalınan toksin dozuna ve bireysel duyarlılığa bağlı olarak hafif veya orta seyredebileceği gibi daha şiddetli de şekillenebilir. Toksikasyon neticesinde ateş ve tansiyon düşmesi daha az olarak gözlenmektedir. Gıdalarda *S. aureus* sayısı 10^5 kob/g'dan daha yüksek ise yüksek düzeyde enterotoksin üretimine bağlı olarak zehirlenme belirtileri ortaya çıkmaktadır. Zehirlenmeye maruz kalan bireylerde mortalite oranı yaklaşık

olarak %0,03 bulunmuştur. Ancak bireysel hassasiyeti bulunan kişilerde bu oran %4,4'e çıkabilmektedir (Bremer ve ark., 2004; Jorgensen ve ark., 2005; Erol 2007; Adams ve Moss, 2008). Zehirlenmeye neden olan toksin tipi ve alınan toksin dozu arasında ilişki mevcuttur. Tüketilen gıdanın 1 gramında yaklaşık olarak 1 ng toksin bulunması zehirlenmenin ortaya çıkması için yeterli olmaktadır. Klasik kaynaklarda minimum toksin dozu yaklaşık 1 µg olarak belirtilmesine rağmen, yapılan bir çalışmada yaklaşık olarak 100-200 ng düzeyinde saptanmış SEA toksininin çocuklarda zehirlenmelere neden olduğu bildirilmiştir (Evenson ve ark., 1988). Enterotoksini oluşması sonucunda meydana gelen intoksikasyonların dışında, stafilokoklar septisemi ve organların tamamında apselerin meydana gelmesine de neden olabilirler. Ayrıca stafilokoklardan kaynaklı bir başka toksin tipi olan TSST-1 toksini toksik şok benzeri sendroma, etkenin eklemlere ulaşmasıyla artrite, atopik dermatit gibi alerjik reaksiyonlara ve otoimmün hastalıklara neden olduğu da bildirilmiştir. Stafilokoklar, insanların nazofarengeal bölgesi ve derilerinde bulunan ve doğal flora olarak kabul edilen bir mikroorganizmadır. Bundan dolayı gıdaların stafilokoklarla bulaşmasında en önemli aracı olarak gıda işleme tesislerinde çalışan bireyler tanımlanmıştır. *Staphylococcus aureus*, enfeksiyonlarının en önemli bulaşma kaynaklarından birisi, etkeni taşıyan kişilerin elleriyle kontamine ettiği gıdalardır (Normanno ve ark., 2005).

4. ENTEROTOKSİNLERİN DAYANIKLILIĞI VE TOKSİN ÜRETİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Gıda işletmelerinde kullanılan ısıtma işlem uygulamaları stafilokokal enterotoksini yeterli düzeyde inaktivasyon için etkili değildir. Bu yüzden hijyen eksikliği neticesinde meydana gelen primer ve re-kontaminasyonlar oldukça önem arz etmektedir. Bir gıdada bulunan *S. aureus* sayısının az olması veya hiç olmaması o gıdanın stafilokokal gıda intoksikasyonlarına neden olmayacağı anlamına gelmemektedir. Çünkü gıdalara gerçekleştirilen ısıtma işlemle ortadan kaldırılan etkenlerin önceden oluşturduğu toksinler bu ısıtma işlem uygulamalarına karşı direnç gösterebilmektedir. Bu nedenle *S. aureus* kontaminasyonlarını önlemek amacıyla özellikle çalışan personelin el hijyenine dikkat etmesi önem arz etmektedir (Erol ve İşeri, 2004). Gıda işletmelerinde çalışan personel işlenmiş veya işlenmemiş gıdalar arasında çapraz bulaşmanın şekillenmesinde en önemli rolü oynayan faktördür. Gıda işletme personelleri patojen ve apatojen bakterilerin potansiyel kaynağı olup nazofarengeal bölgede ve burun mukozasında bulunan etkenlerin damlacık enfeksiyonları şeklinde yayılmasında da rol oynamaktadır (Atasever, 2000). Gülbandılar, bir yıl boyunca Halk Sağlığı Laboratuvarına muayene için gelen ve gıda ile ilişkili işlerde çalışan aşçı, fırıncı, pastacı gibi bireylerden ve berber, kuaför gibi insanlarla direkt temas halinde olan bireylerden olmak üzere toplam 3048 kişiden aldıkları

burun mukozası sürüntü örneklerinden 217 adet *S. aureus* izole edildiğini bildirmiştir (Gülbandılar, 2012).

Staphylococcus aureus'ta toksin üretimini etkileyen faktörler arasında pH, su aktivitesi (aw), O₂ varlığı ve diğer mikroorganizmaların bulunması yer alır. Aerob ve anaerob şartlar altında *S. aureus*'un gelişimi ve tip A enterotoksini üretimi üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada, aerobik şartlarda, anaerobik şartlara göre hücre yoğunluğu yaklaşık 10-15 kat daha fazla bulunmuş ve SE üretiminin hücre yoğunluğunun fazla olması durumunda daha çok arttığı gösterilmiştir. Anaerobik şartlarda bakterilerin daha yavaş gelişim göstermesi, daha az toksin üretimine yol açtığı saptanmıştır. Her iki ortamda da inkübasyonun 120. dakikasından sonra SEA tespit edilebilmiştir (Belay ve Rasooly, 2002).

Enterotoksinler, pH 2'den düşük olan ortamlarda pepsin hariç insan gastrointestinal sisteminin enzimlerine karşı dirençlidir. Su ve tuzlu sölüsyonlarda çözünme yeteneğine sahip olan bu toksinlerin, gıdalarda biyolojik aktivitelerinin ısı işlemi sonrası da devam ettiği bildirilmiştir (Holleckova ve ark., 2002). Enterotoksinlerin 100°C'de 180 dakika, 120°C'de ise 60 dakika sonunda tamamen inaktive olduğu ortaya konulmuştur. Bu toksinler, kuruma ve gama ışınlarına karşı da yüksek direnç gösterir. Birçok gıda da stafilokok mevcudiyeti var ise 5.5-6.6 pH aralığında, %10 tuz yoğunluğunda ve 25-30°C'de toksin üretilebilmektedir. Ayrıca, tip B enterotoksinin çok az da olsa daha düşük ısılarda toksin üretilebileceği bildirilmiştir (Tunail, 2000). *S. aureus*'un toksin üretmesi için 10⁵ kob/g üzerinde bir sayıya ulaşması gerektiği ortaya konulmuş olmasına rağmen bazı araştırmacılar 10³ kob/g bakteri bulunan ortamlarda toksin tespit etmişlerdir (Meyrand ve ark., 1998).

İnsanlarda stafilokokal gıda zehirlenmelerinden sorumlu en önemli toksinler SEA ve SED olarak belirlenmiştir. SEA en toksik, SEB ise ısıya karşı en dirençli toksin tipidir. SEC, SEB ve SEE kaynaklı toksikasyonlar ise daha az bildirilmiştir. Stafilokoklar farklı enterotoksinleri üretebilme kapasitesine sahiptir. İnsanlardan elde edilen izolatlar genellikle A, B, C tiplerine; sığırlardan elde edilen izolatlar özellikle C tipine; tavuklardan elde edilen izolatlar ise D tipi enterotoksine sahip olmaktadır. SEA salgılanması, bakteriyel üremenin logaritmik ve duraklama fazlarında gerçekleşirken, SEB salgılanması bakteriyel üremenin duraklama döneminde başlar. SEC üreten suşlar ise besiyerlerinde iyi gelişim gösterir (Erol ve İşeri, 2004; Erol, 2007). *Staphylococcus aureus*'un gelişimi ve enterotoksin üretimi, uygun sıcaklık, besin maddeleri, nem, pH ve süre gibi çok sayıda faktöre bağlıdır. Bu mikroorganizmanın çoğalabilmesi için, özellikle B grubu vitaminlere ilaveten valin, sistin, arginin, fenilalanin gibi aminoasitlere de ihtiyaç duyulmaktadır. Bu maddelerin ortamda az bulunması veya olmaması bakterinin gelişimini engelleyen faktörler arasında yer alır

(Bremer ve ark., 2004; Jay ve ark., 2005).

Staphylococcus aureus, gıdalarda başlangıç sayısının düşük olduğu durumlarda iyi gelişim gösteremez. Çünkü rekabet yeteneği az olan bir bakteridir ve gıdalardaki bulunan mikrofloraya karşı oldukça hassastır. Fermentasyon sonucu elde edilen gıdalarda laktik asit bakterilerinin ürettiği laktik asit, hidrojen peroksit ve bakteriyosinler, etkenin gelişimi üzerine inhibe edici etkiye sahiptir. Bu nedenle peynir üretiminde starter kültürlerin kullanımı önemlidir. Bu amaçla, özellikle *Enterococcus*, *Lactococcus* ve *Leuconostoc* gibi bakteriler, baskılayıcı özellikleriyle ön plana çıkmaktadır. Ayrıca, Gram negatif bakteriler (*E. coli*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Aeromonas* ve *Aerobacter spp.*) etkenin gelişimini engelleyen mikroorganizmalardır. Bu yüzden, çeşitli işlemlerle normal florası bulunmayan gıdalar, stafilokokal kaynaklı zehirlenmeler özelinde yüksek risk taşımaktadır (Le Loir ve ark., 2003; Bremer ve ark., 2004).

Staphylococcus aureus mikroorganizma olarak, ısıya enterotoksinlerden çok daha duyarlıdır. Isıl işlem uygulaması ile etken inaktive edilebilmektedir. Genellikle optimal 35-37 °C arasında üreme göstermekle birlikte, toksin oluşumu için en uygun sıcaklık aralığı 40-45°C'ler olup, 25-30 °C'de de toksin oluşumu saptanmıştır. Etken diğer bakterilerde olduğu gibi dondurma işlemiyle muhafazaya (-20 °C) dayanıklıdır. Stafilokokların üreyebilmeleri için en uygun pH değeri 6.0-7.1 olmakla birlikte, pH 4.4-10 arasındaki değerlerde de üreyebilmektedirler (Le Loir ve ark., 2003; Jay ve ark., 2005; Adams ve Moss, 2008).

Staphylococcus aureus'un gelişiminde tuz konsantrasyonu önemli bir rol oynamaktadır. Ortamdaki tuz oranı %7-10 civarında olduğunda üreyebilmekte, %20 civarında tuz içeren ortamlarda dahi üreme gösterebildiği saptanmıştır. Toksin üretimi en çok %10 tuz konsantrasyonunda sağlanmaktadır. *Staphylococcus aureus*, %10 tuz içeren ve pH 5.4 olan ortamlarda toksin üretebilmekte, ancak tuz düzeyi %12'ye yükseldiğinde toksin üretimi gerçekleşmemektedir. *S. aureus*'un gelişebileceği ve toksin üretebileceği en düşük su aktivitesi (aw) değerleri sırasıyla 0.83 ve 0.86 olarak bildirilmiştir. Düşük su aktiviteli (aw) ortamlarda üreyebilen en önemli patojen bakterilerden biri olarak kabul edilmektedir. Sporsuz olmasına rağmen özellikle kuru çevre koşullarında uzun süre canlı kalabilme kapasitesine sahip olması ile dikkat çeken bir bakteridir (Adams ve Moss, 2008). Etkenin pH 4.8 ve %5 tuz içeren sıvı besiyerlerinde gelişiminin baskılandığı tespit edilmiştir. Asitlik pH değeri 6.9 olan ve %10 tuz içeren bir ortamda SEB üretimi gözlemlenirken, %4 tuz içeren ve pH değeri 5.1 olan bir ortamda toksin üretimi gözlemlenmemiştir. Bu bulgular, ortamda tuz konsantrasyonunun arttıkça, gelişim için gerekli minimal pH değerinin de yükseldiğini göstermektedir (Le Loir ve ark., 2003; Jay ve ark., 2005).

Enterotoksinler, sindirim sisteminde süper antijen olarak hareket eder ve makrofajlar ile yardımcı T lenfositlerinden yüksek miktarda interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-2 (IL-2) salınımını tetikler. Isıya karşı dayanıklı olduklarından, genellikle kısa süreli ısıtma işlemleriyle bozulmazlar. Bu toksinler, kusma ve kanlı olmayan ishale neden olur (Erol ve İşeri, 2004). Stafilokokal Enterotoksinler (SE) SEA, SEB, SEC, SED ve SEE olmak üzere 5 serolojik tipten oluşmaktadır. Bu enterotoksinlerin immunolojik olarak sadece en yaygın tiplerini (SEA, SEB, SEC, SED, SEE) tespit etmek mümkündür. Ancak son yıllarda birçok yeni tanımlanmış toksin tiplerinin bulunmasıyla immunolojik yöntemlerle tespitini yerini moleküler metotlar almıştır. Bilinen beş büyük toksin tipine ilaveten *seg*, *seh*, *sei* ve *sej* adı verilen toksin tipleri de son zamanlarda tespit edilen ve önemli toksinler olarak nitelendirilen toksin grubuna dahil edilmişlerdir (Zhang ve ark., 1998; Omoe ve ark., 2003). İyi bilinen beş büyük antijenik toksin tipi aminoasit homolojilerine göre iki grupta tanımlanırlar: 1.) *seb*, *sec₁*, *sec₂*, *sec₃*, *sec_{bovine}*, *sec_{ovine}* %66-98 aminoasit sekans benzerliği, 2.) *sea*, *sed*, *see* %53-81 aminoasit sekans benzerliği. Bu toksinlerin tamamı hücrelerin antijen spesifitelerine bakılmaksızın antijen sunan hücreler ve T lenfositlerinin etkileşimiyle süperantijenik aktiviteyi ortaya çıkartır. Bu durum yüksek düzeyde bir sitokin salınımı ve hücresel proliferasyonu artırır. Enterotoksinler yapısal olarak çok benzer olmasına rağmen TSST-1 SE'ler ile çok az bir sekans homolojisine sahiptir (Dinges ve ark., 2000). SEA, bakteriyofaj genleri tarafından, SEB ve SEC ise kromozomal genler tarafından, SED ise plazmid genleri tarafından kodlanırlar (Dinges ve ark., 2000; Normanno ve ark., 2007).

Stafilokokal gıda zehirlenmelerinde en yaygın olarak görülen enterotoksin SEA'dır. SEA'yı entA geni, kodlar ve bu gen bir bakteriyofaj üzerinde bulunur. Bu fajın sirkülarizasyon ve karşılıklı gen transferi süreçleriyle bakteri kromozomuna entegre olduğu ve fajın bağlanma bölgesine yakın bir yerde bulunduğu ortaya konulmuştur. entA geni 771 baz çiftinden oluşmaktadır ve 257 amino asit kalıntısından meydana gelen enterotoksin A prekürsörünü kodlamaktadır. Bu yapıda, 24 amino asitten oluşan hidrofo-bik bir N-terminal sekans bulunur ve bu yapı, 27 kDa moleküler ağırlıktaki SEA'yı oluşturur (Balaban ve Rasooly, 2000). SEA'nın stafilokokal gıda zehirlenmelerinde en sık sorumlu tutulan toksin olmasının nedeni olarak *S. aureus*'un logaritmik fazının erken dönemlerinde sentezlenmesi sayesinde, çevresel koşullar optimal olmasa bile intoksikasyon yapacak seviyelere ulaşabilmesi gösterilmektedir (Seo ve Bohach, 2007).

Stafilokoklar tarafından üretilen bir diğer toksin tipi olan SEB oldukça sağlam, dayanıklı bir yapıya sahiptir. Yüksek sıcaklıklara karşı orta derecede dirençlidir; örneğin, 100°C'de birkaç dakika boyunca dayanabilir. SEB, entB geni tarafından kodlanır ve kromozomal üzerinde bulunmaktadır. Bu genin

kodlandığı bölge 900 nükleotid uzunluğundadır. Gıda zehirlenmelerine neden olmayan bakteri suşlarında ise entB geni, 750 kb büyüklüğünde bir plazmid aracılığıyla taşınmaktadır (Balaban ve Rasooly, 2000). SEB ile SEC1 toksin tipleri %68 oranında bir amino asit homolojisine sahiptir (Jay ve ark., 2005).

SEC, antijenik olarak SEC1, SEC2 ve SEC3 olmak üzere üç farklı alt tipe sahiptir. SEC'ler, önemli immünolojik çapraz reaktiviteye sahip, oldukça korunmuş bir protein grubudur. entC3 geni 801 bp içerir ve 27 amino asitlik bir sinyal peptidi içeren 267 amino asitlik bir öncü proteini kodlar. entC3 geni, stafilokok enterotoksin tip C1 geniyle yakından ilişkilidir ve nükleotid dizisi özdeşliği %98'dir. SEC3, enterotoksin C2 ve C1'den sırasıyla dört ve dokuz amino asit farklıdır. entC3, entC1 ve entB genleri arasındaki dizi benzerlikleri, atasal bir entC1 benzeri genin entC3 ve entB genleri arasında rekombinasyon yoluyla oluştuğunu düşündürmektedir. entC2 yapısal geni, 267 amino asitlik bir öncülü kodlayan 801 bp'lik açık okuma çerçevesi içerir. Sinyal peptidin çıkarılmasıyla üretilen olgun SEC2, 239 amino asit içerir. Üç toksinin C-terminal kalıntıları, enterotoksin C3'te korunan bir amino asit ikamesi dışında aynıdır. Tip C enterotoksinlerin farklı N-terminalleri, alt tipe özgü antijenik epitopları belirlerken, korunan C-terminal bölgeleri biyolojik özellikleri ve diğer pirojenik toksinlerle paylaşılan çapraz reaktif antijenik epitopları belirler. Farklı hayvan türlerinden izole edilen *S. aureus*'lar sadece konakçıya spesifik SEC üretmesi toksin heterojenliğinin, *S. aureus* izolatlarının ilgili konakçılarında hayatta kalmasını kolaylaştıran değiştirilmiş SEC sekanslarının seçiliminden kaynaklandığını düşündürmektedir (Balaban ve Rasooly, 2000).

SED gıda zehirlenmesiyle ilişkili en yaygın ikinci serotiptir. SED'yi kodlayan gen, pIB485 olarak adlandırılan 27,6 kilobazlık bir penisilinaz plazmidinde bulunan entD'dir. entD gen ürünü, 30 amino asitlik bir sinyal peptidi de dahil olmak üzere 258 amino asit içerir. 228 amino asitlik olgun polipeptit, diğer stafilokok enterotoksinlerine yüksek derecede dizi benzerliği göstermektedir. SED süperantijeni, MHC sınıf II molekülleriyle yüksek afiniteli etkileşimler için Zn^{+2} bağımlıdır. SED'nin üç boyutlu yapısı, diğer bakteriyel süperantijenlerin yapılarına benzer, ancak SED'nin Zn^{+2} varlığında dimer oluşturma gibi benzersiz bir yeteneği vardır. Dimer oluşumunda kullanılan yüksek afiniteli Zn^{+2} bağlanma bölgesi, C-terminal alanındaki beta-tabakasının yüzeyinde yer alır. İki bağlı metal iyonu, dimer arayüzündeki her iki molekülden gelen kalıntılar tarafından koordine edilir ve böylece doğrudan dimer oluşumuna katkıda bulunur. İkinci bir Zn^{+2} bağlanma bölgesi, molekülün alan arayüzüne yakın protein yüzeyinde bulunur. SED'nin Zn^{+2} 'ye bağımlı bir homodimer oluşturma yeteneği, MHC sınıf II molekülleriyle yeni ve biyolojik olarak ilgili çoklu etkileşimleri kolaylaştırıyor gibi görünmektedir (Zhang ve ark., 1998; Balaban ve Rasooly, 2000).

SEE (entE) geni, 26 kDa moleküler kütleyle sahip olgun bir ekstrasellüler forma işlenen 29 kDa'lık bir proteini kodlar. DNA dizi özdeşliği, SEE, SED ve SEA arasında yakın ilişki bulunduğunu göstermektedir. SEE ile SEA arasında %81 oranında dizi homolojisi vardır. SEE, stafilokokal gıda zehirlenmelerine diğer tiplere göre daha az neden olmaktadır (Balaban ve Rasooly, 2000; Seo ve Bohach, 2007).

5. GIDALARDA *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* VE ENTEROTOKSİN TESPİT YÖNTEMLERİ

Stafilokoklar, insan ve hayvanlarda deri, nazofarengeal bölge ve sindirim sistemi gibi yerlerde vücut florasında bulunmaktadır. Fakat patojenik formları, ekstrasellüler maddeler ve toksinler aracılığıyla enfeksiyonlara yol açabilir. *Staphylococcus aureus* ve salgıladıkları enterotoksinlerin varlığı nedeniyle özellikle sindirim sistemi başta olmak üzere birçok organ üzerinde ciddi belirtiler ortaya çıkar ve bu durum halk sağlığı açısından büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Gıdalardaki enterotoksinlerin oldukça az miktarlarda (0.5-0.75 ng/ml) bile gıda zehirlenmelerine neden olabileceği bilinen bir gerçektir. Bu sebeple, gıda zehirlenmelerine yol açan *S. aureus*'un tespiti ve toksinlerinin ortaya konulabilmesi için spesifitesi ve sensitivitesi yüksek olan güvenilir, hızlı, kolay ve maliyeti düşük yöntemlerin kullanılması elzemdir (Ünlütürk ve Turantaş, 2003). Gıdalarda stafilokokların ve salgıladıkları enterotoksinlerin varlığının ortaya konulması, halk sağlığının korunması, tüketicilerin gıda güvenliği konusunda güven duymalarını sağlama ve ayrıca epidemiyolojik araştırmalara rehberlik etme açısından oldukça önemli bir rol oynamaktadır (Erol ve İşeri, 2004). Pastörizasyon işlemi, genellikle *S. aureus* bakterilerini yok etmesine karşın, ısıya dayanıklı enterotoksinler biyolojik aktivitelerini sürdürebilmektedirler (Jorgensen ve ark., 2005). Birçok gıda zehirlenmesi vakasında, stafilokok kaynaklı zehirlenmelerin şüphayle ele alındığı durumlarda, hastalığın kaynağı sıklıkla tespit edilememekte ve birçok vaka büyük olasılıkla yanlış teşhis edilmektedir (Loncarevic ve ark., 2005).

Staphylococcus aureus tespiti için pek çok seçici, ayırt edici ve spesifik besiyeri geliştirilmiştir. Gıdalarda *S. aureus* izolasyonu ve sayımında kullanılan yaygın yöntemlerden biri Baird-Parker Agar besiyerinin kullanılmasıdır. Bu bakterinin yoğun tuz konsantrasyonlarına karşı direnç gösterebilmesi, ayrıca lityum klorür ve tellurite karşı gösterdiği dayanıklılık, diğer mikroorganizmaların florasını inhibe edebilmek için kullanılmaktadır. Ayrıca telluriti telluriyuma indirgeme özelliği sayesinde sıvı ve katı besiyerlerinde siyahlaşma yaparak ayırt edici bir özellik sunmaktadır (Balaban ve Rasooly, 2000).

Staphylococcus aureus'un gıda zehirlenmesine yol açan enterotoksinini tespit etmek için spesifitesi ve sensitivitesi yüksek olan güvenilir,

hızlı, kolay ve maliyeti düşük yöntemler arasında TRANSIA, RIDASC-REEN, RPLA, TECRA ve VIDAS gibi farklı enterotoksin test kitleri sayılabilir. Ancak, bu ticari test kitleri 0.5 ng/g'dan daha az yoğunluklardaki enterotoksinlerin tespitinde yeterli hassasiyete sahip değildir. Bu yüzden, enterotoksin düzeylerini belirlerken örnek materyalin konsantrasyonu da önemli bir faktördür (Balaban ve Rasooly, 2000; Erol ve İşeri, 2004; Kılıç ve Küplülü, 2009). Son yıllarda, enterotoksijenik *S. aureus* tespiti için PCR-ELISA gibi gelişmiş ve hızlı analiz teknikleri de kullanılmaktadır. Poliklonal ve monoklonal antikorların kullanılarak gerçekleştirilen ELISA yöntemiyle 0.1 ng konsantrasyonundaki toksin varlığı başarıyla tespit edilebilmektedir (Dinges ve ark., 2000). Ancak bu yöntemde özellikle mikroorganizmayla kaplanan pleytlere antikorun bağlanması 1 gün sürebilmektedir dolayısıyla bu metotla sonuç almak uzun sürebilir. Ayrıca, bu yöntemler farklı toksinlere karşı değişken duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (Omoe ve ark., 2003).

Son yıllarda, stafilokokal enterotoksin üretiminin tespitine yönelik birçok yeni yöntem geliştirilmiştir. Gıdalarda enterotoksinlerin tespiti, insanlarda intoksikasyona yol açabilecek enterotoksin miktarıyla doğrudan ilişkilidir. Özellikle, 100 g gıda maddesinde 0.1-10 µg enterotoksin bulunması durumunda zehirlenme belirtileri ortaya çıkmaktadır. Enterotoksinlerin tespiti amacıyla kullanılan teknikler, gıdanın mililitresinde veya gramında 1 ng düzeyinin altındaki toksinlerin belirlenmesini gerektirmektedir. Düşük düzeyde toksinlerin saptanabilmesi için yüksek duyarlılığa sahip testlerin kullanılması önerilmektedir. Günümüzde enterotoksin tiplerinin tespitinde, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), RIA (Radio Immuno Assay), RPLA (Reversed Passive Latex Agglutination) gibi birçok farklı yöntem kullanılmaktadır (Sharma ve ark., 2000). Bakteriyel kültürlerde SE tespiti için Reverse Passive Latex Aglutinasyon (RPLA) testi de başka bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Ancak bu yöntem, tıpkı ELISA gibi yalnızca SEA-SEE toksinlerini tespit edebilmektedir (Loncarvic ve ark., 2005). Bu testle, her bir SE için özgül antikorlar belirlenebilmektedir, ancak SEB ile SEC arasında ve SEA ile SEE arasında çapraz reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Ayrıca, RPLA testiyle toksin tespiti yapılabilmesi için yeterli miktarda toksin üretiminin gerçekleşmiş olması gerekmektedir. Yetersiz toksin üretimi durumunda ise bu immünolojik yöntemle yanlış negatif sonuçlar elde edilmesi olasılığı bulunmaktadır (Sharma ve ark., 2000). Toksin genlerinin tespiti için oligonükleotid problemlerinin kullanımı, pek çok araştırmacı tarafından tercih edilmiştir. Ancak hibridizasyon yöntemlerinin zor, zaman alıcı ve karmaşık olmaları gibi bazı dezavantajları vardır. Ayrıca SEA ve SEE genleri arasında çapraz reaksiyonlar meydana gelmektedir. Bunun yanı sıra, hibridizasyon tekniklerinde *S. aureus* için zenginleştirme adımlarının gerekliliği, iş gücü ve zaman kaybını daha

da artırmaktadır (Ewald ve ark., 1990).

Şimdiye kadar tanımlanan SE'leri kodlayan genlerin sekanslanması sayesinde tüm SE'leri tespit etmeyi ve ayırımı ortaya koyabilen PCR metodu kullanılmaktadır. PCR metodu bakteriyel zenginleştirmeye gerek duymadan DNA amplifikasyonu ile spesifik bir gen bölgesinin tespit edilebilmesine olanak veren bir metottur. Becker ve ark. (1998) her bir toksin geni için bireysel primerler kullanılarak birden çok SE genini tespit etmeyi sağlayan bir multipleks PCR reaksiyonu geliştirmişlerdir (Becker ve ark., 1998). Yeni SE'lerin sürekli olarak identifikasyonu özellikle gıda zehirlenmelerinde bu toksinlerin çok daha hızlı bir şekilde tespit edilebilmesi açısından gereklidir ve bu durum tüm SE genlerinin eş zamanlı tespiti için multipleks PCR tekniği gibi metotların geliştirilmesine yol açmıştır. Monday ve Bohach (1999) *sea-sej* ve *tsst* genlerini içeren ve bireysel genlerin tespiti için tek primer setleri gerektiren multipleks PCR metodu geliştirmişlerdir (Monday ve Bohach, 1999). PCR işlemi sadece canlı bakterilerin değil gıda işlenmesi esnasında ölü veya hasarlı bakterilerin de tespitinde kullanılabilir. Stafilkokkal gıda zehirlenmelerinde gıda materyallerinden SE genlerinin en iyi şekilde identifikasyonu için incelenen şüpheli gıda örneklerinde SE profilinin hızlı bir şekilde tespit edilmesi kritik bir adımdır (Cremonesi ve ark., 2005). Birçok araştırmacı SE genlerinin tespiti için multipleks PCR işlemini modifiye ederken bir kısım araştırmacılar da optimizasyon şartlarının zorluğu nedeniyle single PCR yöntemini tercih etmişlerdir (Scherrer ve ark., 2004).

İtalya'da gerçekleştirilen bir araştırmada, SE genleri açısından incelenen *S. aureus* izolatlarının %70'inden fazlasında toksin genlerinin bulunduğu tespit edilmiştir. Özellikle *Staphylococcus aureus*'un gıda işleme sırasında uygulanan temel işlemlerle, özellikle ısıl işlemle, ortadan kaldırılabileceği, ancak ürettiği toksinlerin 100°C'de 30 dakika ısıl işleme maruz kalsa dahi tümüyle tahrip olamayacağı belirtilmiştir. Bu bağlamda, mastitisli bir hayvandan veya sağım sırasında sağım yapan kişiden bulaşan ve toksin üretme yeteneğine sahip *S. aureus* izolatlarının pastörizasyon işlemiyle öldürülse de önce ürettikleri toksinler biyolojik olarak stabil kalacaktır. Bu nedenle, toksin üreten izolatların moleküler yöntemlerle tipendirilmesi büyük önem taşımaktadır (Vimercati ve ark., 2006).

Yapılan çalışmalarda, gıda zehirlenmesine neden olan en yaygın enterotoksinlerin SEA ve SED olduğu, SEB'ye ise klinik izolatlarda rastlanıldığı bildirilmektedir (Balaban ve Rasooly, 2000; Zschock ve ark., 2005). Ancak sığır mastitislerinden izole edilen suşlarda çoğunlukla SEC enterotoksininin varlığından söz edilmektedir (Jorgensen ve ark., 2005). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yeni enterotoksin genlerinin de araştırılmaya başlanmasıyla özellikle gıda zehirlenmelerindeki rolü henüz tam olarak açıklanamayan ama muhtemelen ilişkili olduğu düşünülen *sei* geni-

nin predominant olduğunu saptayan birçok çalışma mevcuttur (Akineden ve ark., 2001; Zschock ve ark., 2005; Zecconi ve ark., 2006).

Son zamanlarda, *S. aureus*'un epidemiyolojik tiplerinin ortaya konmasında birtakım moleküler tekniklere başvurulmuştur. Konvansiyonel metotların genellikle stafilocoklar için düşük bir tiplendirme ve ayırım kapasitesine sahip olmaları ve atipik biyokimyasal reaksiyonlar göstermeleri önemli rol oynamıştır (Tenover ve ark., 1994). Bu nedenle çeşitli ülkelerde, daha etkili kontrol programları geliştirmek amacıyla, gıdalardan izole edilen *S. aureus* suşları arasındaki epidemiyolojik ilişkilerin ortaya konmasına yönelik çalışmalar yapılmış ve umut verici sonuçlar elde edilmiştir (Su ve Wyong 1995; Lange ve ark., 1999). *S. aureus* izolatlarının tiplendirilmesinde kullanılmış olan bu metotlar; tiplendirme kabiliyeti, üretkenlik, ayırım gücü, yorumlama kolaylığı ve kullanım kolaylığı bakımından farklılık gösterirler (Tenover ve ark., 1994).

Hayvanlardan, insanlardan ve gıdalardan izole edilen enterotoksijenik *S. aureus*'ların tespitiyle ilgili çok sayıda moleküler epidemiyolojik araştırma yapılmış olsa da Türkiye'de bu bakterinin genetik özelliklerine dair yapılan çalışmalar sınırlıdır (Karahan ve ark., 2009; Aydın ve ark., 2011, Şahin ve ark., 2020). Son yıllarda, stafilokokal gıda zehirlenmeleri hakkında kapsamlı bilgiler elde edilmekte olup, SE'ler üzerinde yapılan araştırmalarla moleküler düzeyde önemli ilerlemeler kaydedilmiş ve seg-seu gibi yeni enterotoksin tipleri tespit edilmiştir (Kılıç ve Küplülü, 2009; Aydın ve ark., 2011). Ancak *S. aureus*'un hayatta kalma, üreme ve gıdalarda toksin üretme kapasitesinin ortadan kaldırılabilmesi için bakterinin moleküler yapısına dair daha fazla bilgi edinilmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ

Stafilokokal enterotoksinler, düşük dozlarda dahi ciddi gıda zehirlenmelerine yol açabilen, ısıya ve çevresel koşullara dirençli toksinlerdir. Bu nedenle *S. aureus* kontaminasyonunun önlenmesi, gıda güvenliği ve halk sağlığı açısından kritik öneme sahiptir. Isıl işlemlerin toksinleri inaktive etmedeki sınırlı etkisi göz önünde bulundurulduğunda, üretim zincirinin tüm aşamalarında hijyen ve izleme uygulamaları temel stratejiler olmalıdır. Tek Sağlık yaklaşımı çerçevesinde insan, hayvan ve çevre sağlığının birlikte değerlendirilmesi, stafilokokal kaynaklı gıda zehirlenmelerinin önlenmesinde sürdürülebilir bir yol sunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Adams MR, Moss MO, Chapter 7, Bacterial Agents of Foodborne Illness. *Staphylococcus aureus*. In: Food Microbiology, Third Edition, ISBN 978-0-85404-284-5, The Royal Society of Chemistry, UK, 2008, 252-257.
- Akineden O, Annemuller C, Hassan AA, Lammler C, Wolter W, Zschock M, Toxin Genes and Other Characteristics of *Staphylococcus aureus* Isolates from Milk of Cows with Mastitis. Clin. Diagn. Lab. Immunol., 2001, 8:959-964.
- Alişarlı M, Solmaz H, Sağmal ineklerin meme başı derileri ve çiğ sütlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus*'ların patojenite özellikleri ile bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. Atatürk Üniv. Ziraat Fak. Derg., 2003, 34(4), 333-339.
- Andersson U., The Immune Response during Acute and Chronic Phase of Bovine Mastitis with Emphasis on *Staphylococcus aureus* Infection. Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, 2004, Doktora Tezi.
- Argudin AM, Mendoza, MC, Rodicio, MR. Food poisoning and *Staphylococcus aureus* enterotoxins. Toxins, 2010, 2(7): 1751-1773.
- Asao T, Kumeda Y, Kawai T, Shibata T, Oda H, Haruki K, Nakazawa H, Kozaki S, An extensive outbreak of Staphylococcal food poisoning due to low-fat milk in Japan: Estimation of enterotoxin A in the incriminated milk and powdered skim milk. Epidemiol. Infect., 2003, 130: 33-40.
- Atasever M. Besin işyerlerinde: Hijyen, besinlerin hazırlanması ve muhafazası. Yüzüncüyıl Üniv Vet Fak Derg., 2000, 11:117-122.
- Aydın A, Sudağıdan M, Muratoğlu K, Prevalance of staphylococcal enterotoxins, toxin genes and genetic-relatedness of foodborne *Staphylococcus aureus* strains isolated in the Marmara Region of Turkey. Food Microbiol., 2011, 148:99-106.
- Balaban N, Rasooly A, Staphylococcal Enterotoxins. Int. J. Food Microbiol. 2000, 61:1-10.
- Becker K, Roth R, Peters G, Rapid and Specific Detection of Toxigenic *Staphylococcus aureus*: Use of Two Multiplex PCR Enzyme Immunoassays for Amplification and Hybridization of Staphylococcal Enterotoxin Genes, Exfoliative Toxin Genes, and Toxic Shock Syndrome Toxin 1 Gene. J. Clin. Microbiol., 1998, 36:2548-2553.
- Belay N, Rasooly A. *Staphylococcus aureus* growth and enterotoxin A production in an anaerobic environment. J Food Prot., 2002, 65:199-204.
- Bergdoll MS, *Staphylococcus aureus*. In: MP Doyle (Ed), Foodborne Bacterial Pathogens. Marcel Dekker, New York, 1989, 463-523.
- Bhatia A, Zahoor S, *Staphylococcus aureus* enterotoxins: A review. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 2007, 1(2): 188-197.
- Bone FJ, Bogie D, Morgan-Jones SC., Staphylococcal food poisoning from sheep milk cheese. Epidemiol Infect, 1989, 103, 449-458.

- Bremer PJ, Fletcher GC, Osborne C, *Staphylococcus aureus*. 2004, Erişim: <http://www.crop.cri.nz/home/research/marine/pathogens/staphylococcus.pdf>
- Buzby JC, Roberts T, Economic Costs and Trade Impacts of Microbial Foodborne Illness. World Health Stat. Q. 1997, 50:57-66.
- Cieza MYR, Bonsaglia ECR, Rall VLM, Santos MVd, Silva NCC, Staphylococcal Enterotoxins: Description and Importance in Food. *Pathogens*, 2024, 13(8):676-697.
- Cowell NA, Hansen MT, Langley AJ, Graham TM, Bates JR, Outbreak of staphylococcal enterotoxin food poisoning (Australia). Commun. Dis. Incl., 2002, 26: 574-575.
- Cremonesi P, Luzzana M, Brasca M, Morandi S, Lodi R, Vimercati C, Agnellini D, Caramenti G, Moroni P, Castiglioni B, Development of a Multiplex PCR Assay for the Identification of *Staphylococcus aureus* Enterotoxigenic Strains Isolated from Milk and Dairy Products. Mol. Cell. Probes., 2005, 19:299-305.
- Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM, Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. Clin. Microbiol. Rev. 2000,13:16-34.
- Erol İ, İşeri Ö, Stafilokokkal Enterotoksinler Ankara Üniv Vet Fak Derg., 2004, 51:239-245.
- Erol İ, *Staphylococcus aureus*. Gıda Hijyeni ve Mikrobiyolojisi Kitabı, Ed.: İ. Erol, Ankara, ISBN 978-975-00131-0-9, 2007, 135-144.
- Erol İ, Usca A, Donmuş piliç karkaslarında izole edilen koagulaz pozitif stafilokokların enterotoksin oluşturma yeteneklerinin SET-RPLA testi ile belirlenmesi. Ankara Üniv Vet Fak Derg, 1996, 43, 443-448.
- Evenson ML, Hinds MW, Bernstein RS, Bergdool MS, Estimation of human dose of staphylococcal enterotoxin A from a large outbreak of staphylococcal food poisoning involving chocolate milk. Int J Food Microbiol, 1988, 7:311-316.
- Ewald S, Heuvelman CJ, Notermans S, The Use of DNA Probes for Confirming Enterotoxin Production by *Staphylococcus aureus* and *Micrococci*. Int. J. Food Microbiol., 1990, 11:251-257.
- Fueyo JM, Mendoza MC, Martin MC, Enterotoxins and toxic shock syndrome toxin in *Staphylococcus aureus* recovered from human nasal carriers and manually handled foods:epidemiological and genetic findings. Microb. Infect. 2005, 7:187-194.
- Gülbandılar A, Beyhan ED, Kısa Hİ., Kütahya İl Sağlık Müdürlüğü bünyesinde çalışanlarda nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı ve metisilin direncinin araştırılması. Turk.Hij.Der.Biyol.Derg., 2012, 69:155-162.
- Güven K, Mutlu BM, Gülbandılar A, Çakır P, Occurence and characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from meat and dairy products consumed in Turkey. Journal of Food Safety, 2010, 30:196-212.

- Harris TO, Grossman D, Kappler JW, Marrack P, Rich RR, Betley MJ, Lack of Complete Correlation between Emetic and T-Cell-Stimulatory Activities of Staphylococcal Enterotoxins. *Infect. Immun.* 1993, 61:3175-3183.
- Harvey J, Patterson JT, Gibbs PA., Enterotoxigenicity of *Staphylococcus aureus* strains isolated from poultry: Raw poultry carcasses as a potential food-poisoning hazard. *J Appl Bacteriol*, 1982, 52, 251-258.
- Hennekinne JA, Ostyn A, Guillier F, Herbin S, Prufer AL, Dragacci S, How Should Staphylococcal Food Poisoning Outbreaks Be Characterized. *Toxins*. 2010, 2:2106-2116.
- Holeckova B, Holoda E, Fotta M, Kalináčova V, Gondol J, Grolmus J, Occurrence of enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* in food. *Ann. Agric. Environ. Med.*, 2002, 9:179-182.
- Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Staley JT, Williams ST, Gram Positive Cocci. "Bergey's Manual of Determinative Bacteriology" Ninth ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1994, 527-584.
- Jay JM, Loessner MJ, Golden DA, Staphylococcal Gastroenteritis. In: *Modern Food Microbiology*, Seventh Edition. ISBN 0-387-23180-3, 2005, USA.
- Jorgensen HJ, Mork T, Hogasen HR, Rorvik LM, Enterotoxigenic Staphylococcus aureus in bulk milk in Norway. *J. Appl. Microbiol.* 2005, 99:158-166.
- Karahan M, Açık MN, Çetinkaya B, Investigation of Toxin Genes by Polymerase Chain Reaction in *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Bovine Mastitis in Turkey, *Foodborne Pathogens and Disease*, 2009, 6(8):1029-1035.
- Kılıç S, Küplülü Ö, Detection the enterotoxin producing capacity of coagulase positive Staphylococcus by EIA (Enzyme Immuno Assay) isolated from turkey meat. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 2009, 56:183-186.
- Kısa Ö, Albay A, Erol İ, Sırıken B, Esin N, Gün H, Yurtyeri A, Kremalı pastalardan izole edilen koagulaz pozitif stafilokokların enterotoksin oluşturma özelliklerinin VIDAS yöntemiyle belirlenmesi. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.* 1996, 43:405-411.
- Kitai S, Shimizu A, Kawano J, Sato E, Nakano C, Kitagawa H, Fujio K, Matsu-mura K, Yasuda, R, Inamoto T, Prevalence and characterization of *Staphylococcus aureus* and enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* in retail raw chicken meat throughout Japan. *J. Vet. Med. Sci.*, 2005, 67: 269-274.
- Lange C, Cardoso M, Senczek M, Schwarz S, Molecular Subtyping of *Staphylococcus aureus* Isolates from Cases of Bovine Mastitis in Brazil. *Vet. Microbiol.*, 1999, 67:127-141.
- Le Loir Y, Baron F, Gautier M, *Staphylococcus aureus* and food poisoning. *Genetics and Molecular Research*, 2003, 2(1): 63-76.
- Leloğlu N, Gram Pozitif Koklar. "Özel Mikrobiyoloji" M Arda, A Minbay, N Aydın ve ark. (Editörler), 5. Baskı, Medisan, Ankara, 1999, 31-39.

- Lina G, Bohach, GA, Nair, SP, Hiramatsu, K, Jouvin-Marche E, Mariuzza R, Standard nomenclature for superantigens expressed by *Staphylococcus*. The Journal of Infectious Disease, 2004, 189:2334-2336.
- Loncarevic S, Jorgensen HJ, Lovseth A, Mathisen T, Rorvik LM, Diversity of *Staphylococcus aureus* Enterotoxin Types within Single Samples of Raw Milk and Raw Milk Products. J. Appl. Microbiol., 2005, 98:344-350.
- Mehrotra M, Wang G, Johnson WM, Multiplex PCR for Detection of Genes for *Staphylococcus aureus* Enterotoxins, Exfoliative Toxins, Toxic Shock Syndrome Toxin 1, and Methicillin Resistance. J. Clin. Microbiol. 2000, 38:1032-1035.
- Meyrand A, Boutrand-Loei S, Ray-Gueniot S, Mazuy C, Gaspard CE, Jaubert G, Perrin G, Lapeyre C, Vernozy-Rozand C, Growth and enterotoxin production of *Staphylococcus aureus* during the manufacture and ripening of Camembert-type cheeses from raw goats milk. J Appl Microbiol., 1998, 85:537-544.
- Monday SR, Bohach GA, Use of Multiplex PCR to Detect Classical and Newly Described Pyrogenic Toxin Genes in *Staphylococcal* Isolates. J. Clin. Microbiol., 1999, 37:3411-3444.
- Morandi S, Brasca M, Andrighetto C, Lombardi A, Lodi R, Phenotypic and genotypic characterization of *Staphylococcus aureus* strains from Italian dairy products. Int. J. Microbiol. 2009, 501362:1-7.
- Morandi S, Brasca M, Lodi R, Cremonesi P, Castiglioni B, Detection of classical enterotoxins and identification of enterotoxin genes in *Staphylococcus aureus* from milk and dairy products. Vet. Microbiol., 2007, 124: 66-72.
- Mullarky IK, Su C, Frieze N, Park YH, Sordillo LM, *Staphylococcus aureus* agr Genotypes with Enterotoxin Production Capabilities can Resist Neutrophil Bactericidal Activity. Infect Immun., 2001, 69:45-51.
- Normanno G, Firinu A, Virgillio S, Mula G, Dambrosio A, Poggio A, Decastelli L, Miorn R, Scuot S, Bolzoni G, Di Giannatale E, Salinetti AP, La Salandra G, Bartoli M, Zuccon F, Prino T, Sias S, Parisi A, Quaglia NC, Ve Celano GV, Coagulase-Positive resistant *Staphylococci* and *Staphylococcus aureus* in Food Products Marketed in Italy. Int. J. Food Microbiol., 2005, 98:73-79.
- Normanno G, La Salandra G, Dambrosio A, Quaglia NC, Corrente M, Parisi A, Santagada G, Firinu A, Crisetti E, Celano GV, Occurrence, characterization and antimicrobial resistance of enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* isolated from meat and dairy products. Int. J. Food Microbiol., 2007, 115: 290-296.
- Oh SK, Lee N, Cho YS, Shin DB, Choi SY, Koo M, Occurrence of toxigenic *Staphylococcus aureus* in ready-to-eat food in Korea. J. Food Protection, 2007, 70:1153-1158.
- Omoe K, Hu DL, Takahashi-Omoe H, Nakane A, Shinagawa K, Identification and Characterization of a New *Staphylococcal* Enterotoxin-Related Putative

- Toxin Encoded by Two Kinds of Plasmids. *Infect. Immun.*, 2003, 71:6088-6094.
- Peliser, MR, Klein, CS, Ascoli, KR, Zotti, TR, Maisonnave Arisi, AC, Ocurrence of *Staphylococcus aureus* and multiplex PCR detection of classic enterotoxin genes in cheese and meat products. *Braz. J. Microbiol.*, 2009, 40:145-148.
- Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE, Staphylococcal enterotoxins. *Toxins*, 2010, 2:2177-2197.
- Quinn PJ, Markey BK, Carter ME, Donnelly WJ, Leonard FC, Veterinary Microbiology and Microbial Diseases. Blackwell Science Ltd, Oxford, 2002, 18-49.
- Roberson JR, Fox LK, Hancock DD, Gay CC, Besser TE, Ecology of *Staphylococcus aureus* Isolated from Various Sites on Dairy Farms. *J. Dairy Sci.*, 1994, 77:3354-3364.
- Scherrer D, Corti S, Muehlherr JE, Zweifel C, Stephan R, Phenotypic and Genotypic Characteristics of *Staphylococcus aureus* Isolates from Raw Bulk-Tank Milk Samples of Goats and Sheep. *Vet. Microbiol.*, 2004, 101:101-107.
- Seo KS, Bohach GA, Foodborne Pathogenic Bacteria. *Staphylococcus aureus*. In: *Food Microbiol.*, Third Ed., 2007, 493-518.
- Sharma NK, Rees CE, Dodd CE, Development of a Single-Reaction Multiplex PCR Toxin Typing Assay for Stahylococcus aureus Strains. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2000, 66:1347-1353.
- Sokari T, Distribution of enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* in ready-to-eat foods in eastern Nigeria. *Int J Food Microbiol*, 1991, 12, 275-280.
- Su YC, Wong AC, Identification and Purification of a New Staphylococcal Enterotoxin H. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1995, 61:1438-1443.
- Şahin S, Mogulkoc MN, Kalin R, Karahan M, Determination of the important toxin genes of *Staphylococcus aureus* isolated from meat samples, food handlers and food processing surfaces in Turkey. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 2020, 75(2), 42-49.
- Tenover FC, Arbeit R, Archer G, Biddle J, Byrne S, Goering R, Hancock G, Herbert A, Hill B, Hollis R, Jarvis WR, Kreiswirth B, Eisner W, Maslow J, McDougal LK, Miller JM, Mulligan M, Pfaller MA, Comparison of Traditional and Molecular Methods of Typing Isolates of *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.*, 1994, 32:407-415.
- Todd EC, Costs of Acute Bacterial Foodborne Disease in Canada and the United States. *Int. J. Food Microbiol.* 1989, 9:313-326.
- Tunail N, *Staphylococcus aureus*. Gıda Mikrobiyolojisi ve Uygulamaları. Genişletilmiş 2. Baskı; Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü yayını. Sim Matbaası, 2000, Ankara.
- Udo EE, Al-Bustan MA, Jacob LE, Chugh TD, Enterotoxin production by coagu-

- lase-negative staphylococci in restaurant workers from Kuwait city may be a potential cause of food poisoning. J. Med. Microbiol., 1999, 48:819-823.
- Ünlütürk A, Turantaş F, Gıda mikrobiyolojisi. 3. baskı, Meta Basım, İzmir, 2003, 47-51.
- Vimercati C, Cremonesi P, Castiglioni B, Pisoni G, Boettcher PJ, Stella A, Vincenzoni G, Moroni P, Molecular Typing of *Staphylococcus aureus* Isolated from Cows, Goats and Sheep with Intramammary Infections on the Basis of Gene Polymorphisms and Toxins Genes. J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health., 2006, 53:423-428.
- Wei HL, Chiou CS, Molecular subtyping of *Staphylococcus aureus* from an outbreak associated with a food handlers. Epidemiol. Infect., 2002, 128:15-20.
- Wieneke AA, Roberts D, Gilbert RT, Staphylococcal food poisoning in the United Kingdom, 1969-1990. Epidemiol Infect, 1993, 110:519-531.
- Zecconi A, Cesaris L, Liandris E, Dapra V, Piccinini R, Role of Several *Staphylococcus aureus* Virulence Factors on the Inflammatory Response in Bovine Mammary Gland. Microb. Pathog., 2006, 40:177-183.
- Zhang S, Iandolo JJ, Stewart GC, The Enterotoxin D Plasmid of *Staphylococcus aureus* Encodes a Second Enterotoxin Determinant (sej). FEMS Microbiol. Lett. 1998, 168:227-233.
- Zschock M, Kloppert B, Wolter W, Hamann HP, Lammler C, Pattern of Enterotoxin Genes seg, seh, sei and sej Positive *Staphylococcus aureus* Isolated from Bovine Mastitis. Vet. Microbiol., 2005, 108:243-249.

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ ÇAĞINDA, YENİLİKÇİ BİR YAKLAŞIM: ANTİFUNGAL PEPTİTLER VE KLİNİK POTANSİYELLERİ

Şinasi AŞKAR¹, Tünay KONTAŞ AŞKAR², Cihat YILMAZ³

¹Çankırı Karatekin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çankırı,-
Türkiye

E-mail: sinasia@gmail.com ORCID: 0000-0002-7836-3798

²Çankırı Karatekin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çankırı,-
Türkiye

E-mail: tunay@karatekin.edu.tr; ORCID: 0000-0002-1121-8799

³Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

E-mail: 1cihatyilmaz@gmail.com ORCID: 0009-0006-5944-5137

1. GİRİŞ

Mantarlar, ökaryotik hücre yapısına sahip, karmaşık ekosistemlerde kritik roller oynayan ve her yerde bulunabilen organizmalardır. Morfolojik yapılarına göre küfler ve mayalar olarak ikiye ayrılır. Mantarlar, farklı vücut bölgelerindeki (örn. bağırsak, ağız boşluğu, deri, akciğer, vajina) kommensal mikrobiyotanın ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilmektedir. (Huffnagle ve Noverr, 2013; Enaud ve ark., 2018; Kapitan ve ark. 2018). Bazı çalışmalar bağırsak mantarlarının oral yolla ve besin kaynakları ile bağırsaklara yerleşebileceğine işaret etmektedir (Auchtung ve ark., 2018). Mantarlar ayrıca peptit, enzim, vitamin, organik asit ve antibiyotik üretimini içeren birçok endüstriyel alanda rutin olarak kullanılmaktadır (Money, 2016; Mukherjee ve ark. 2018).

Bununla birlikte mantarlar, canlılarda çok çeşitli fungal enfeksiyonlara neden olarak sağlık için ciddi tehdit oluştururlar (Yildirim ve ark., 2010). Mantar (fungal) enfeksiyonlarının küresel olarak bir milyardan fazla insanı etkilediği ve her yıl 1,6 milyon kişinin ölümüne neden olan önemli bir küresel sağlık sorunu oluşturduğu düşünülmektedir (Bongomin ve ark., 2017, Wu ve ark., 2025).

Fungal enfeksiyonlar deri, keratin dokuları ve mukoza zarlarını etkileyen yüzeysel ve deri altı yaşam kalitesini düşüren enfeksiyonlardan (Kaushik ve ark., 2015), beyin, kalp, akciğerler, karaciğer, dalak ve böbrekleri içeren yaşamı tehdit edebilen sistemik enfeksiyonlara kadar oluşabilir (Rautemaa-Richardson ve Richardson, 2017). Özellikle otoimmün hastalığı (HIV/AIDS, FIV gibi) olan bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ve kemoterapi alan veya organ nakli olan kişiler fungal enfeksiyonlara karşı risk altındadır (Fernández ve ark., 2020).

Başlıca mantar patojenleri *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* ve *Aspergillus fumigatus*'tur, ancak endişe verici bir şekilde *C. auris* gibi *albicans* olmayan *Candida* türlerinin yanı sıra *Histoplasma capsulatum* veya *Malassezia furfur* gibi diğer bulaşıcı ajanlara bağlı hastalıklar da ortaya çıkmaktadır (Roemer and Krysan, 2014). Son yıllarda mortalite oranlarının %30–72 arasında olduğu rapor edilen *Candida auris* gibi birçok ilaca dirençli mantar patojenlerinin küresel yayılımı ve invaziv mantar hastalıklarında artış, klinikler için yeni mekanizmalar ve güvenlik profili sunan antifungal peptitlere yatırım yapılmasını zorunlu kılmıştır (Freitas ve Felipe 2023, Brouwer ve ark., 2025)

Fungal enfeksiyonlara karşı kullanılan antifungal (antimikotik) ajanlar vardır. Bu antifungal ajanlar başlıca ergosterol sentezini inhibe eden azoller; fungal membran sterollerini ile fizyokimyasal olarak etkileşime giren polienler; glukan sentezini inhibe eden ekinokandinler ve pirimidin metabolizmasına müdahale ederek DNA ve RNA biyosentezinin inhibisyonuna yol açan florlu pirimidinlerdir (Roemer ve Krysan, 2014). Fakat mevcut antifungal ajanların, invazif mantar enfeksiyonlarının mortalite oranının yüksek olması, tedavinin uzun sürmesi, dar spektrumlu aktiviteye sahip olmaları, çapraz direnç ve ilaçlar arasındaki benzer etki mekanizmaları nedeniyle, toksisitesi az olan ve gelişmiş özelliklere sahip daha güvenli antifungal ajanlara ihtiyaç duyulmasına sebep olmuştur. Bakterilerden farklı olarak bu mikroorganizmaların ökaryotik hücre olması, insan ökaryotik hücrelerinde bulunmayan patojene özgü hedefleri belirlemede büyük zorluk oluşturmaktadır (Fernández ve ark., 2020).

Monoklonal antikolar, sitokin immün terapisi, aşılar ve antimikrobiyal peptitler (AMP'ler) mantar enfeksiyonlarını önlemek veya tedavi etmek için yeni biyofarmasötikler olarak ortaya çıkmıştır (Nicola ve ark., 2019). Gelecek vaat eden yeni antibiyotik ajanlar olarak peptitlere olan ilgi giderek artmaktadır. Peptitler doğal ligandları taklit edebilir ve bu nedenle agonist veya antagonist olarak işlev görebilir. İlaç olarak kullanımlarına gelince, peptitler oldukça seçici, etkili ve iyi tolere edilmektedirler (Fosgerau ve Hoffmann, 2015, Aşkar ve Aşkar, 2017). Antimikrobiyal peptitler (AMP), bakterilerden insanlara kadar tüm organizmalar tarafından üretilen gen kodlu moleküllerdir. Genellikle bakteri veya mantarları hedef alan

geleneksel antibiyotiklerle karşılaştırıldığında, AMP'ler bakteri, mantar, parazit, virüs, protozoa ve hatta bazı kanser hücrelerini içeren geniş bir antimikrobiyal aktivite sergilemektedir (Hancock ve Chapple, 1999). Yüksek organizmalar tarafından üretilen AMP'ler mikroplara karşı doğuştan gelen ve ikincil bağışıklık tepkilerinde yer alırken, bakteriler tarafından üretilenler sıklıkla aynı ekolojik ortam için rekabet eden diğer bakterileri öldürmektedir (Zhang ve Gallo, 2016).

AMP'ler ayrıca bağırsak homeostazına ve konakçı inflamatuvar yanıtlarının modülasyonuna katkıda bulunarak koruma sağlar (Aşkar ve ark., 2019). Özellikle, dar bir antimikrobiyal spektruma sahip AMP'ler, konak mikrobiyotasının bozulmasına neden olma olasılıkları daha düşük olduğu için, büyük terapötik potansiyele sahiptirler. Bu bölümde, antifungal peptitler (AFP) olarak bilinen antifungal aktiviteye sahip AMP'lerin biyoaktivitesi ve sınıflandırılması hakkında genel bir bakış sunulmaktadır.

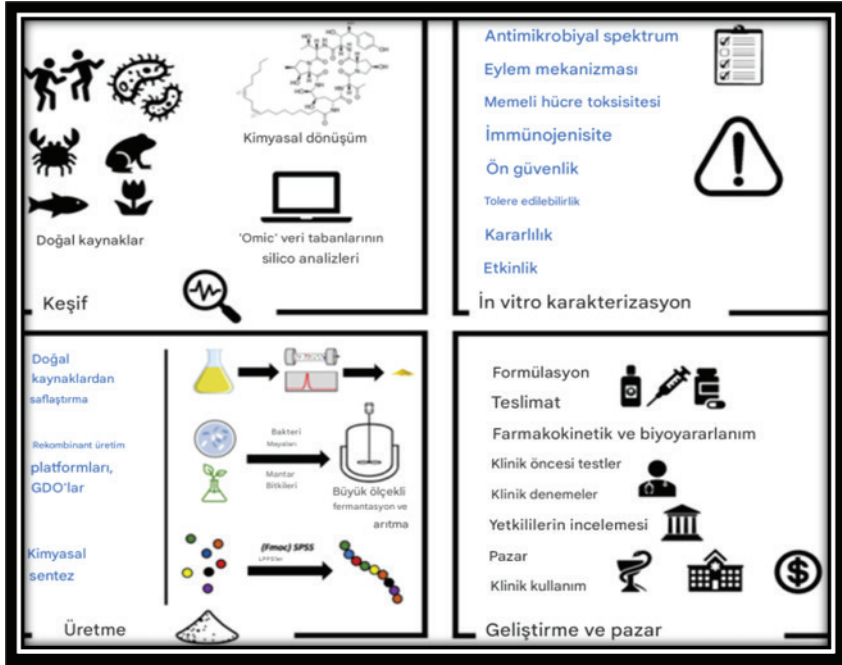
2. ANTİFUNGAL PEPTİTLER VE ÖZELLİKLERİ

Antimikrobiyal Peptid Veri tabanında (2025) antifungal özelliklere sahip en az 1.805 peptid rapor edilmiştir. AFP'ler, yapı veya etki şekli gibi bir dizi farklı kritere göre sınıflandırılmıştır. Bununla birlikte, en çok kabul gören sınıflandırma peptid kökenine dayanmaktadır: doğal, yarı sentetik veya sentetik peptitler (De Lucca, 2000).

2.1 Doğal Peptitler

Doğal AFP'ler, doğal kaynaklardan izole edilen bir dizi farklı bakteri, arkea ve eukarya türü tarafından üretilmektedir (De Lucca ve Walsh, 1999). Doğal AFP'lerin çoğu, patojenik mantarlara karşı *in vitro* antagonistik aktivitelerinin test edilmesiyle keşfedilmiştir (Mania ve ark., 2010; Freitas ve Franco, 2016; McNair ve ark., 2018). Bununla birlikte, dizileme teknolojilerinin artması ve ilgili maliyetlerin düşmesiyle birlikte, yeni AFP'lerin tahmini ve keşfi için yeni stratejiler ortaya çıkmaktadır. Şablon tabanlı, kenetlenme simülasyonları, gizli Markov modeli ve diğer sekans tabanlı yöntemler gibi yeni yöntemler, AFP'lerin *in silico* tahminine izin vermektedir (Schneider ve Fechner, 2005; Fjell ve ark, 2007, 2008; Robinson, 2011; Garrigues ve ark, 2017; Agrawal ve ark, 2018).

Doğal AFP'ler kökenlerine göre aileler halinde gruplandırılırlar (Şekil 1). Bakteriler ve mantarlar tarafından üretilenler, tıbbi uygulamalar açısından tartışmasız en büyük ilgiyi çekmektedir (Essig ve ark., 2014). Bitkiler gibi diğer bazı kaynaklar da zengin bir AFP kaynağı olmasına rağmen, bunlar esas olarak fitopatojenlerin kontrolü gibi başka amaçlar için kullanılmaktadır (De Lucca, 2000).



Şekil 1. Antifungal peptit geliştirme süreci. (Fernández ve ark.2020)

Genel olarak, doğal AFP'ler membranlarla etkileşime girdiklerinde bir α -heliks yapısı, β - tabaka (iki sistein aminoasiti içeren) veya karışık α -heliks/ β -tabaka yapıları oluştururlar. Bu peptitlerden bazıları spesifik amino asitler bakımından zengindir ve sonuç olarak glisin, prolin, arginin, histidin ve/veya triptofan bakımından zengin olarak sınıflandırılırlar (Bondaryk ve ark., 2017). Kaynaklarına göre üretilen bazı doğal AFP'ler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Bazı Doğal AFP'ler (Fernández ve ark.2020)

Kaynak	Aile Adı	Kimyasal Özellikler	Etki Mekanizması	Etkin Olduğu Hedefler	Örnekler
Bakteriler	Iturin	D- ve L-amino asitli bir peptide bağlı lipitte çözünen bir B amino asit içeren küçük siklik peptidolipitler.	Membranlarda gözenek oluşumu ile lizis	<i>A. niger</i> , <i>C. albicans</i> , <i>F. oxysporum</i>	Iturin A, Bacillomycin F, Bacillomycin L
	Syngomisin	Küçük siklik lipopeptiditler	Voltaja duyarlı iyon kanalları oluşturur, protein fosforilasyonu ve H ⁺ -ATPaz aktivitesini değiştirir, por oluşturma	<i>Candida</i> spp., <i>Cryptococcus</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.	Syngomycin-E, Syngostatın A, Syngostatın B
Mantarlar	Nikkomisinler	Peptit nükleozitler	Kitin biyosentezini inhibe eder	<i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>C. albicans</i>	Nikkomycin X, Z
	Poliyoksinler	Peptit nükleozitler	Kitin biyosentezini inhibe eder	<i>C. albicans</i>	Polyoxin A, B, D
	Ekinokandinler	N-bağlı lipid yan zincirlerine sahip siklik heksapeptitler	Glukan sentezini inhibe eder	<i>Candida</i> spp.	Echinocandins, Pneumocandins, Mulundocandins, WF11899
	Aureobasidinler	Siklik depsipeptitler	Aktin birleşimini değiştirerek ve mantar duvarlarında kitini delokalize ederek lizis / sfingolipid sentezi inhibisyonu	<i>B. dermatitidis</i> , <i>C. albicans</i>	Aureobasidin A
	Lösinostatinler	Beş olağan dışı amino asit içerir: 4-metilprolin (MePro), 2-amino-6-hidroksiheksanoik asit (AHMOD), treo-β-hidroksiizölösün, üç adet 2-aminoisobutirik asit (Aib) ve β-alanin (β-Ala)	Mitokondriyi ayrıştırır	<i>Candida</i> spp.	Lösinostatin A, B, D, H ve K

Tablo1. Devamı

Kaynak	Aile Adı	Kimyasal Özellikler	Etki Mekanizması	Etkin Olduğu Hedefler	Örnekler
Amfibiler	Magaininler	Sarmal, amfifilik	Hücre zarlarındaki iyon gradyanını bozarak lizis yapar	<i>C. albicans</i>	Magainin 2
	Dermaseptinler	Doğrusal, katyonik, lizinden zengin	Lipid tabakaları ile etkileşerek lizis yapar	<i>Flavus fumigatus</i> , <i>F. oxysporum</i>	Dermaseptin
	Skin-PYY	Nöropeptid NPY (Nöropeptid Y) ve gastrointestinal peptid PYY'ye benzer, C- terminal α -heliks alanı korunmuştur	Membran bozunması	<i>C. albicans</i> , <i>C. neoformans</i>	Skin-PYY
Bitkiler	Defensinler	Küçük, son derece kararlı, sistein zengin peptitler	Membran gözenek oluşumu (halı veya toroidal gözenek), iyon çıkışı, reaktif oksijen türlerinin indüksiyonu ve programlanmış hücre ölümü	<i>C. albicans</i> , <i>C. krusei</i> , <i>A. flavus</i> , <i>Fusarium solani</i>	RsAFP1, RsAFP2, SPE10, NaD1
Böcekler	Cecropinler	Doğrusal	Hücre lizisi	<i>A. fumigatus</i>	Cecropins A and B
	Sistein zengin peptitler	Hairpin benzeri β -tabaka yapısı	Hücre lizisi	<i>C. albicans</i>	Defensins, Drosomycin, Thanatin
Memeliler	α -defensinler	Sisteinlerin intramoleküler disülfid bağları oluşturduğu β -tabaka	Bilinmiyor	<i>C. albicans</i>	HNP-1, HNP-2, HD-5
	β -defensinler	Sisteinlerin farklı bir disülfid motifi ile birlikte bulunduğu, piroglutaryl sahip β -tabaka	Bilinmiyor	<i>C. albicans</i>	BNBD-1, LAP
	Protegrinler, Katelisinler	Katyonik, sistein zengin	Bilinmiyor	<i>C. albicans</i>	Protegrins 1, 2, 3
	Histadinler	Bazik ve nötral sarmal peptitler	Hücre ölümünün indüklenmesi, ozmoz stresi	<i>C. albicans</i>	Histatin 1, 3, 5

Post translasyonel modifikasyonlar da AMP'lerin nihai üç boyutlu yapısında ve biyoaktivitesinde önemli rol oynamaktadır (Agrawal ve ark., 2018). Doğal AFP'lerdeki en yaygın post translasyonel modifikasyonlar, asparajin veya serin / treonin aminoasitlerinde gözlenen glikozilasyon veya karbonhidratların eklenmesini içerir. Karbonhidratların eklenmesinin bazı durumlarda antifungal aktiviteyi iyileştirdiği gösterilmiştir (Guo ve ark., 2012; Bednarska ve ark., 2017). Diğer modifikasyonlar arasında klorlama gibi halojenasyon (Andreu ve Rivas, 1998; Shinnar ve ark., 2003), stabiliteyi artırabilen fosforilasyon (McDonald ve ark., 2011) veya antifungal aktivite üzerinde farklı etkileri olan lizin, arginin, triptofan ve fenilalanin aminoasitlerinde gözlenen hidroksilasyon yer almaktadır (Houwaart ve ark., 2014; Akkam, 2016). Son olarak, post translasyonel bir modifikasyon olarak kabul edilmeyen AMP'lerin siklizasyonu, genel olarak antimikrobiyal aktiviteyi geliştirir, toksisiteyi azaltır ve proteazlara karşı stabiliteyi artırır (Akkam, 2016, Okay ve Sezgin, 2018).

2.2 Yarı Sentetik ve Sentetik Peptitler

Antimikrobiyal yarı sentetik ve sentetik peptitler genellikle farmakolojik özellikleri geliştirmek, yan etkileri azaltmak ve/veya doğal peptitlerin immünojenitesini düşürmek amacıyla yapılır. Farmasötik formülasyon da stabiliteelerini ve biyoyararlanımlarını artırmaya yardımcı olur. Sentetik dönüşüme bir örnek olarak, doğal ekinokandin B AFP'nin hemolitik aktivitesinin, linoleoil yan zincirinin oktiloksibenzoy (silofungin) veya pentiloksiterfenil (anidulafungin) yan zinciri ile değiştirilmesiyle önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (Emri ve ark., 2013).

Yapı-aktivite ilişkileri (SAR), sentetik peptitlerin tasarımı ve geliştirilmesi için kullanılan önemli bir unsurdur (Lum ve ark., 2015). Antifungal aktiviteyi belirleyebilen net yük, stereospesifiklik, hidrofobiklik, amfipatiklik, ikincil yapı ve peptit uzunluğu gibi çeşitli biyofiziksel özellikler vardır ve bu özelliklerden bazıları birbirine bağlıdır (Akkam, 2016). AFP'lerin çoğu katyoniktir, ancak nötr ve anyonik AFP'ler de tanımlanmıştır. Katyonik yükler, AMP'lerin negatif yüklü membranlara elektrostatik bağlanmasında rol oynar. Bu nedenle, pozitif net yükte bir eşiğin ötesinde bir artış, membran üzerinde daha güçlü bir aktiviteye yol açabilir. Bununla birlikte, pozitif yükler antimikrobiyal aktivite için bir ön koşul değildir ve anyonik peptitler, belirli amino asit dağılımları yoluyla membran peptidi ile etkilere girer (Yeaman ve Yount, 2003; Lakshminarayanan ve ark., 2014).

AFP'lerin çoğu stereospesifik değildir (Akkam, 2016). Aynı şekilde, AFP'ler arasında baskın bir konformasyon yoktur. Bu nedenle, peptitler arasındaki temel farklılıklar sekans ve ikincil yapı varyasyonundan kaynaklanmaktadır (Emri ve ark., 2013). Hidrofobiklik ve amfipatiklik, peptit membran etkileşimleri ve membran permeabilizasyonu için temel faktör-

lerdir ve sentetik peptitlerin tasarımında önemli değişkenlerdir (Lum ve ark., 2015). Hidrofobiklik, bir peptit içindeki hidrofobik aminoasitlerin yüzdesi olarak tanımlanır ve çoğu AMP için %30 ila 60 arasında değişir. Hidrofobiklik ve amfipatiklikteki bir artış genellikle antifungal aktivitedeki bir artışla, aynı zamanda daha yüksek hemolitik aktivite ile ilişkilidir. Triptofanın varlığı da membranlardaki lipid polimorfizmine müdahale ettiği için hemolitik aktivite ile bağlantılıdır (Schibli ve ark., 2002).

AFP'lerin peptit uzunluğu, ikincil yapı ve etki şekli için önemlidir. AFP'lerin çoğu 11-40 aminoasite sahiptir. AMP'lerde amfipatik yapılar oluşturmak için 7-8 amino asidin gerekli olduğu (Bahar ve Ren, 2013), 20'den az amino asidin ise bir peptidin mantar membranında transmembran yapılar oluşturma kabiliyetini sınırladığı rapor edilmiştir (Rothstein ve ark., 2001; Akkam, 2016). Bununla birlikte, daha uzun uzunluklar sitotoksiteyi, stabilizeyi ve üretim maliyetlerini de etkileyebilir. Bu engellerin üstesinden gelmek için, 2-10 amino asit içeren kısa antimikrobiyal peptitler (SAMP'ler) daha az toksik ve daha kararlı alternatifler olarak dikkat çekmektedir. Genel olarak, SAMP'ler daha basit amino asit bileşimine sahiptir ve toksiteyi, stabilizeyi, yarı ömrü veya özgüllüğü iyileştirmek amacıyla kimyasal olarak sentezlenmeleri ve modifiye edilmeleri daha kolaydır. Ayrıca daha az immünojen özelliktedirler (Duncan ve O'Neil, 2013; Fox, 2013).

Klinik uygulamalar amacıyla üzerinde çalışılan yarı sentetik ve sentetik peptitlerden bazıları Tablo 1'de özetlenmiştir. Yukarıda bahsedilen tüm faktörler göz önüne alındığında, sentetik peptit tasarımı için farklı stratejiler kullanılmıştır. Kombinatorial kütüphaneler SAR çalışmaları için uygun model peptitler üretmektedir (Blondelle ve Lohner, 2000). *De novo tasarım* olarak bilinen şablon tabanlı strateji, bilinen antifungal aktiviteye sahip peptitleri temel olarak kullanır (Lum ve ark., 2015). Örnek olarak, Agrawal ve ark. (2018), AFP ve AFP olmayan dizilere dayalı makine öğrenimi teknikleriyle *in silico* çalışmalar gerçekleştirmiş ve belirli aminoasitlerin (C (Sistein), G (Glisin), H(Histidin), K(Lizin), R(arjinin) ve Y(tirozin)) daha yüksek sıklığını ve peptitlerin N-terminalinde C ve H'nin yaygınlığını ortaya koymuştur.

Diğer bir strateji ise virülans özelliklerini hedef almaktır (Bondaryk ve ark., 2017). Ancak, mantar hücrelerinde farklı virülans faktörlerinin ifade edilmesi nedeniyle bu yaklaşım yeterince etkili değildir (Esfand ve Tomalia, 2001).

Son yıllarda derin öğrenme modelleri, antimikrobiyal peptitlerin (AMP) tasarımını ve optimizasyonunu hızlandırmada umut vaat etmektedir. "2024–2025'te geliştirilen derin öğrenme modelleri (DLFea4AMPGen ve MP-BERT tabanlı modeller) AF aktivitesini tahmin edip, yüksek seçi-

ciliğe sahip adaylar tanımlamıştır. Ancak mevcut yöntemler düşük başarı oranları veya büyük sanal kütüphane ölçekleri gibi zorluklarla karşı karşıyadır (Gao ve ark. 2025)

Tablo 2’de Bazı klinik uygulamaları olan yarı sentetik ve sentetik AFP örnekleri verilmiştir. Bu AFP’lerin bazıları ticarileşmiştir. Bazıları ticarileşme süreci içindedir. Son çalışmalarda insan kökenli fakat sentetik olarak üretilen hLF1-11 AFP ile yapılan çalışmalar sonucunda yalnızca *Candida albicans* değil; non-albicans *Candida* türleri ve *C. auris* gibi dirençli suşlara karşı da umut verici *in vitro* antifungal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Ayrıca hLF1-11, klasik antifungallerden olan Flukonazole ve Anidulafungin ile kombinasyon halinde uygulandığında sinerjik etki göstermiştir. Bu durum hem direnç gelişimini yavaşlatma, hem de tedavi etkinliğini artırma potansiyeli sunmaktadır (Brouwer ve ark., 2025).

Tablo 2. Klinik uygulamaları olan yarı sentetik ve sentetik AFP örnekleri (Fernández ve ark. 2020).

Köken	İsim	Yapı	Etki Mekanizması	Etkili Olduğu Mikroorganizmalar
Yarı Sentetik	MK0991 Caspofungin (Ticarileşmiş)	Lipopeptit	β -(1,3)-glukan sentaz inhibisyonu	<i>Candida spp.</i> , <i>Aspergillus spp</i>
	LY303366 Caspofungin (Ticarileşmiş)	Lipopeptit		<i>Candida spp.</i>
	FK463 Micafungin (Ticarileşmiş)	Lipopeptit		<i>Candida spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i>
	L693,989	Lipopeptit		<i>C. albicans</i> , <i>P. carinii</i>
	Silofungin (LY121019)	Lipopeptit		<i>C. albicans</i> , <i>A.fumigatus</i>
Sentetik	PMAP-23	α -heliks	Membran bozulması	<i>Candida albicans</i>
	KU2	α -heliks		<i>Candida albicans</i>
	KU3	α -heliks		<i>Candida albicans</i>
	KSL-W	α -heliks dekapeptit		<i>Candida albicans</i>
	B4010	Tetravalent dendron— Polilizin dendronları (PLL)	Membran ile elektrostatik etkileşim ve hücre lizisi	<i>Candida albicans</i>
	L1 (PAMAM-L1)	Poliamidoamin (PAMAM) dendrimerler	DNA ile etkileşim, membran bozulması	<i>Candida spp.</i>

3. ANTİFUNGAL PEPTİTLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

Lipopeptitler (örn. ekinokandinler) veya histidin bakımından zengin (örn. lineer histatinler) bazı peptitler öncelikli olarak antifungal aktiviteye sahipken, membran bozucu peptitler (örn. magaininler, protegrinler) bakterileri, mantar ve virüsleri de içeren daha geniş bir antimikrobiyal spektruma sahiptir.

Mantar patojenlerine karşı aktiviteye sahip AFP'lerin varsayımsal etki mekanizmaları aşağıda maddeler halinde verilmiştir.

- a- 1,3- β -Glukan Sentezinin Engellenmesi
- b- Hücre Duvarında Kitin Biyosentezinin Engellenmesi
- c- Membranlar Üzerinde Seçici Etkinlik
- d- DNA hasarı,
- e- Apoptoz indüksiyonu,
- f- DNA replikasyonunun ve RNA veya protein sentezinin inhibisyonu (Fernández ve ark., 2020).

4. ANTİFUNGAL PEPTİTLERİN AVANTAJLARI

Mevcut antifungal ajanlar, mantar enfeksiyonlarına karşı terapötik araçlar olarak etkinliklerini azaltan çeşitli dezavantajlar sergilemektedir. Sadece birkaç onaylı antifungal ilaç sınıfının varlığı ve artan antifungal direnç, uygun bir antifungal tedavinin seçimini daha da zorlaştırmaktadır (Sanguinetti ve ark., 2015; Pappas ve ark., 2018). Mevcut tedavilerin etki mekanizmalarının düşük çeşitliliği, fungal patojenlerin antifungallere karşı çok dirençli olduğu durumlarda yetersiz kalmaktadır (Rautenbach ve ark., 2016). Ayrıca mevcut antifungal ilaçlar hipokalemi, infüzyon reaksiyonu, nefrotoksisite, hepatotoksisite ve gastrointestinal etkiler gibi ilaç reaksiyonlarına neden olmaktadır (Chen ve ark., 2011; de Souza ve ark., 2016; Kyriakidis ve ark., 2017; Pappas ve ark., 2018). Bazı antifungal ilaçlar hem patojenik mantarlarda hem de insan hücrelerinde bulunan ortak ökaryotik hedefleri etkiler (Rautenbach ve ark., 2016). Bu durum yeni, etkili ve toksik olmayan antifungal tedavilerin geliştirilmesini, antibakteriyel tedavilere kıyasla daha zor hale getirmektedir.

AFP'lerin avantajları doğrudan etki mekanizmaları ve moleküler hedefleriyle ilgilidir. AFP'ler birden fazla mikrobiyal hedefi tanıyabilirler, böylece direnç gelişimi olasılığını azaltırlar (Rautenbach ve ark., 2016). Bu mikrobiyal hedefler arasında fungal membranlar, farklı hücre duvarı bileşenleri, RNA, DNA ve protein sentezi gibi fizyolojik süreçlerle ilgili moleküller yer almaktadır (van der Weerden ve ark., 2013; Bondaryk ve ark., 2017).

AFP'ler azalmış sitotoksisite göstermektedir (Matejuk ve ark., 2010). Bu iki nedene bağlıdır. İlk olarak, konakçı memeliler için ağırlıklı olarak nötr olan memeli hücre membranlarının aksine (yüksek fosfatidilinositol ve fosfatidik asit içeriği nedeniyle) negatif yüklü mantar membranı ile peptitlerin katyonik yükleri arasında daha güçlü bir etkileşim vardır (yüksek fosfatidilkolin içeriği nedeniyle). İkinci olarak ise, bazı AFP'ler mantarlara özgü olan ve memeli hücrelerinde bulunmayan membran lipidlerini hedef alır ve bu da toksisiteyi azaltır (Nguyen ve ark., 2011; Rautenbach ve ark., 2016).

Yapılan çalışmalar AMP'lerin terapötik aktivitesinin çok yönlü olduğunu ve sadece antimikrobiyal etkilerinin olmadığını göstermektedir. Defensinler ve katelisin aileleri gibi konakçı savunma peptitleri (HPD'ler) genellikle anjiyojenik, immün modülatör, anti-enflamatuar etkiler gösterir ve çeşitli makalelerde bildirilen adaptif immün yanıtı indükleyebilir (Zasloff, 2002; Hirsch ve ark., 2008; Steinstraesser ve ark., 2009; Magliani ve ark., 2011; Hsieh ve Hartshorn, 2016; Li ve ark., 2017).

5. ANTİFUNGAL PEPTİTLERE KARŞI DİRENÇ

C. albicans'ın mevcut peptit olmayan antifungal ilaçlara direnci, membrana bağlı çoklu ilaç direnci (MDR) proteinleri içeren hücre membranının ergosterol-sfingolipid bakımından zengin lipid yapılar içermesiyle ilişkilendirilmiştir (Mukhopadhyay ve ark., 2004; Pasrija ve ark., 2005, 2008; Shahi ve Moye-Rowley, 2009). AFP'ler de sıklıkla membran etkileşimi yoluyla işlev görür, ancak başka etki yolları da bulunmaktadır (Wu ve ark., 1999).

Mantarlar gibi mikroorganizmalar hızlı evrimleşir; antibiyotiklere ve antifungal ilaçlara maruz kaldıklarında hızla bu maddelere uyum sağlayabilirler. Ancak, hücre zarlarının evrimleşmesi daha yavaş gelişmektedir. Membran üzerindeki hızlı ve güçlü etki, AFP'ler tarafından sergilenen diğer inhibitör mekanizmalarla birleştiğinde, hedef mikroorganizmalarda *de novo* direncin ortaya çıkması daha az olasıdır (Yeung ve ark., 2011). Halihazırda kullanılan antimikrobiyal ilaçlarda olduğu gibi, AFP'lerin aşırı kullanımı mantar direncinin ortaya çıkmasını hızlandırabilir. Bu sorun, antifungal terapötiklerin uygulanmasını zorlaştırmaktadır (Fernández ve ark.2020).

Gerçekten de, hastanelerde yaygın ekinokandin kullanımı, özellikle *C. glabrata* suşları arasında, bu birinci basamak antifungallere karşı edinilmiş (ikincil) dirençli suşların sayısında artışa yol açmıştır (Sanguinetti ve ark., 2015; Pappas ve ark., 2018).

AMP'lere karşı yüksek düzeyde direncin ortaya çıkma potansiyeli tartışılmaktadır, ancak antimikrobiyal peptidin nasıl uygulandığına bağlı olsa

da diğer antifungaller için gözlemlenene göre daha düşük bir oranda gerçekleşmesi muhtemeldir. Ayrıca, daha düşük bir hedef konsantrasyon gerekli olmasına rağmen, spontan mutasyon yoluyla spesifik fungal hedefin yokluğu veya değişmesi doğal olarak direnç yol açabilir. Bununla birlikte, mantardaki korunmuş moleküllerde oluşacak mutasyona bağlı modifikasyonu, patojenin virülansının azalmasıyla sonuçlanabilir. Bunlara ek olarak, AMP'lerin antibiyotiklerle veya diğer peptitlerle birlikte kullanılmasını içeren kombinasyon tedavisi, muhtemelen direnç gelişimini önemli ölçüde azaltacaktır (Matejuk ve ark., 2010; Rautenbach ve ark., 2016).

6. POTANSİYEL ANTİFUNGAL PEPTİT UYGULAMALARI VE KOMBİNE TEDAVİLER

Umut verici özelliklerine rağmen, sadece birkaç AFP klinik aşamaya ulaşmıştır. Buna bir örnek, bağışıklık sistemi ciddi şekilde baskılanmış nakil alıcılarında mantar ve bakteriler tarafından üretilen kan dolaşımı ve derin doku enfeksiyonlarının sistemik tedavisi için geliştirilen bir peptit olan hLF(1-11)'dir (van der Velden ve ark., 2009; Martin ve ark., 2015; Brunni ve ark., 2016). Bir başka örnek de alfa-Melanosit Uyarıcı Hormondan (α-MSH) türetilen sentetik bir oktapeptid olan CZEN002'dir. CZEN-002 bağışıklık ve enflamatuvar tepkileri modüle eder ve *C. albicans*'ı öldürdüğü de gösterilmiştir (Fjell ve ark., 2011; Mahlapuu ve ark., 2016). Bu AMP vulvovajinal kandidiyazis tedavisi için faz II klinik çalışmalarda yer almıştır (Duncan ve O'Neil, 2013).

Antifungal tedaviler yeterince etkili olmadığında hastalığın nüksetmesi ve kronik mantar enfeksiyonlarının oluşması söz konusu olabilir. Thevissen (2016), yeni antifungal bileşiklerin taranmasının yanı sıra kombinasyon tedavisine daha fazla odaklanması gerektiğini öne sürmüştür. Kombine bileşikler arasındaki sinerji, kombinasyon tedavisinin ana hedefidir, böylece aktiviteleri artar ve konakçı üzerindeki toksisiteleri azalır. Diğer bir seçenek ise bir antifungal (halihazırda kullanılan veya yeni AMP), doğrudan antifungal aktivite olmaksızın biyofilmler gibi bir veya birden fazla patojen tolerans/virülens mekanizmasını zayıflatan bir güçlendirici molekül ile birleştirmektir. Her iki durumda da, klinik denemelere geçmeden önce kombinasyonun etkinliğini ve güvenliğini göstermek esastır. In vitro ve in vivo çalışmalar, AFP'lerin bu tür yaklaşımlar için mükemmel adaylar olduğunu ve klinik başarı için büyük bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Lf(1-11) ve bLf'in gibi laktoferrin türevi peptitler, azol antifungal ilaçlar veya amfoterisin B ile sinerji göstererek *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve flukonazole dirençli *C. albicans* suşlarına karşı minimal inhibitör konsantrasyonları (MIC) büyük ölçüde azaltmıştır (Wakabayashi ve ark., 1996, 1998).

Bu konuda klinik çalışmalardan elde edilen verilerin bazıları Tablo 3 de verilmiştir.

Tablo 3. AFP'ler Üzerine Bazı *in vivo* ve *in vitro* Çalışmalar (Fernández ve ark.2020)

Bileşik A	Bileşik B	Mantar Tedavisi	Çalışma Türü
AmB	Basillomisin D	<i>C. albicans</i>	İn vitro (keratinositler)
AmB	DS7	<i>C. tropicalis</i>	İn vitro
Krotalisidin	-	<i>Candida</i> spp.	İn vitro (HK-2 hücreleri)
bLfcin	hLf(1-11)	<i>C. albicans</i>	İn vitro
FCZ	-	<i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. albicans</i>	İn vitro
CaThi	DermaseptinS3 (1-16)	<i>F. solani</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. albicans</i>	İn vitro
Renaleksin	-	<i>C. glabrata</i> , <i>C. albicans</i>	Canlı (fareler)
Magainin2	-	<i>C. glabrata</i> , <i>C. albicans</i>	İn vitro
6752	GS14K4	<i>C. albicans</i> , <i>C. neoformans</i>	İn vitro
MUC7 12-mer	Hsn5 12-mer	<i>C. albicans</i> , <i>C. neoformans</i>	İn vitro
Mikonazol	Hepsidin 20	<i>C. albicans</i> , <i>C. neoformans</i>	İn vitro
VCZ	-	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Aspergillus</i> türleri	İn vivo (lösemi hastası çocuklar)
VCZ	-	<i>Candida</i> türleri, <i>Aspergillus</i> türleri, <i>Fusarium</i> türleri	Canlı (insan)
FCZ	Retiaglik asit B	<i>C. albicans</i>	İn vitro - İn vivo (fareler)
FCZ	2-adamantanamin (AC17)	<i>C. albicans</i>	İn vivo (kobaylar)
FK506	-	<i>C. albicans</i>	İn vivo (sıçan)
Sefalosporin A	-	<i>C. albicans</i>	İn vivo (sıçan)
AmB		<i>C. albicans</i>	Canlı (fareler)

7. SONUÇ

Mikozlar, canlılar için artan bir tehdit ve tedavi süresi oldukça uzun hastalıklardır. Son yıllarda yeni bir antifungal ticari kullanıma sunulmuştur. AFP'ler, geleneksel antifungal ilaçlardan daha etkili ve daha güvenli terapötik ajanlar olma potansiyeline sahiptir. AFP'ler üzerine yapılan araştırmalar oldukça aktiftir ve binden fazla peptit tanımlanmıştır. Bununla birlikte, az sayıda molekül geç klinik aşama çalışmalarına ulaşmış ve pazara girmiştir. AFP'lerin ticarileştirilmesinde karşılaşılan başlıca zorluklar özgüllükleri ve güvenlikleri ile ilgilidir. AFP'lerin etki şekilleri detaylı olarak tam anlaşılamamıştır ve bu da güvenlik endişelerini artırmaktadır. Kullanımla ilgili olarak, doğal kaynaklardan AFP üretim verimi çok düşüktür, ekstraksiyon ve saflaştırma karmaşık ve maliyetli prosedürler gerektirir.

Son yıllarda yapılan araştırmalarla 1500'ün üzerinde AFP tanımlanmıştır böylece bu umut verici moleküller için yeni yollar açılmıştır. Daha fazla AFP'nin ticarileştirilmesi için bu alanda *in vivo* ve *in vitro* çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Agrawal, P, Bhalla, S, Chaudhary, K, Kumar, R, Sharma, M, and Raghava, GPS. In silico approach for prediction of antifungal peptides. *Front. Microbiol.*, 2018; 9, 323.
- Akkam, Y. A review of antifungal peptides: basis to new era of antifungal drugs. *Jordan J. Pharm. Sci.*, 2016; 9, 51–75.
- Andreu, D, and Rivas, L. Animal antimicrobial peptides: an overview. *J. Pept. Sci.*, 1998; 47, 415–433.
- Antimikrobiyal Peptid Veritabanı. Antifungal peptides. Erişim adresi: <https://aps.unmc.edu/database/anti>. Erişim tarihi: 11.12.2025.
- Aşkar, Ş, and Aşkar, TK. Antimikrobiyel proteinler ve bağışıklıktaki önemi. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2017; 6(2), 82–86.
- Aşkar Ş, Deveboynu ŞN, Hilal ER, Aşkar TK, Adnan Adil Hişmioğulları. Changes in pro-inflammatory cytokines and antimicrobial proteins in elderly women with iron deficiency anemia. *Pak J Med Sci.* 2019;35(2):298-301.
- Auchtung, TA, Fofanova, TY, Stewart, CJ, Nash, AK, Wong, MC, Gesell, JR, and Petrosino, JF. Investigating colonization of the healthy adult gastrointestinal tract by fungi. *mSphere*, 2018; 3(2), 10–1128.
- Bahar, AA, and Ren, D. Antimicrobial peptides. *Pharmaceuticals*, 2013; 6, 1543–1575.
- Bednarska, NG, Wren, BW, and Willcocks, SJ. The importance of the glycosylation of antimicrobial peptides: natural and synthetic approaches. *Drug Discov. Today*, 2017; 22, 919–926.
- Blondelle, SE, and Lohner, K. Combinatorial libraries: a tool to design antimicrobial and antifungal peptide analogues having lytic specificities for structure–activity relationship studies. *J. Pept. Sci.*, 2000; 55, 74–87.
- Bondaryk, M, Staniszewska, M, Zielinska, P, and Urbanczyk-Lipkowska, Z. Natural antimicrobial peptides as inspiration for design of a new generation antifungal compounds. *J. Fungi*, 2017; 3(3), 46.
- Bongomin, F, Gago, S, Oladele, RO, and Denning, DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *J. Fungi*, 2017; 3(4), 57.
- Brouwer, C, van der Linden, Y, Carrasco, MR, Alwasel, S, Abalkhail, T, Al-Otibi, FO, et al. Synthetic human lactoferrin peptide hLF (1–11) shows antifungal activity and synergism with fluconazole and anidulafungin towards *Candida albicans* and various non-*albicans* *Candida* species, including *Candida auris*. *Antibiotics*, 2025; 14(7), 671.
- Bruni, N, Capucchio, MT, Biasibetti, E, Pessione, E, Cirrincione, S, Giraudo, L, et al. Antimicrobial activity of lactoferrin-related peptides and applications in human and veterinary medicine. *Molecules*, 2016; 21(6), 752.
- Chen, SCA, Slavin, MA, and Sorrell, TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal

- infections: a comparison. *Drugs*, 2011; 71(1), 11–41.
- De Lucca, AJ. Antifungal peptides: potential candidates for the treatment of fungal infections. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2000; 9, 273–299.
- De Lucca, AJ, and Walsh, TJ. Antifungal peptides: novel therapeutic compounds against emerging pathogens. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43, 1–11.
- De Souza, MCP, Santos, AGD, and Reis, AMM. Adverse drug reactions in patients receiving systemic antifungal therapy at a high-complexity hospital. *J. Clin. Pharmacol.*, 2016; 56, 1507–1515.
- Duncan, VMS, and O’Neil, DA. Commercialization of antifungal peptides. *Fungal Biol. Rev.*, 2013; 26, 156–165.
- Emri, T, Majoros, L, Tóth, V, and Pócsi, I. Echinocandins: production and applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2013; 97, 3267–3284.
- Enaud, R, Vandenborgh, LE, Coron, N, Bazin, T, Prevel, R, Schaevebeke, T, et al. The mycobiome: a neglected component in the microbiota–gut–brain axis. *Microorganisms*, 2018; 6, 22.
- Esfand, R, and Tomalia, DA. Poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimers: from biomimicry to drug delivery and biomedical applications. *Drug Discov. Today*, 2001; 6, 427–436.
- Essig, A, Hofmann, D, Münch, D, Gayathri, S, Künzler, M, Kallio, PT, et al. Copsin, a novel peptide-based fungal antibiotic interfering with the peptidoglycan synthesis. *J. Biol. Chem.*, 2014; 289, 34953–34964.
- Fernández de Ullivarri, M, Arbulu, S, Garcia-Gutierrez, E, and Cotter, PD. Antifungal peptides as therapeutic agents. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2020; 10, 105.
- Fjell, CD, Hancock, REW, and Cherkasov, A. AMPer: a database and an automated discovery tool for antimicrobial peptides. *Bioinformatics*, 2007; 23, 1148–1155.
- Fjell, CD, Hiss, JA, Hancock, REW, and Schneider, G. Designing antimicrobial peptides: form follows function. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2011; 11, 37–51.
- Fjell, CD, Jenssen, H, Fries, P, Aich, P, Griebel, P, Hilpert, K, et al. Identification of novel host defense peptides and the absence of α -defensins in the bovine genome. *Proteins*, 2008; 73, 420–430.
- Fosgerau, K, and Hoffmann, T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discov. Today*, 2015; 20, 122–128.
- Fox, JL. Antimicrobial peptides stage a comeback. *Nat. Biotechnol.*, 2013; 31, 379–382.
- Freitas, CG, and Franco, OL. Antifungal peptides with potential against pathogenic fungi. In: Basak, A, Chakraborty, R, and Mandal, SM (eds). *Recent Trends in Antifungal Agents and Antifungal Therapy*. 2016; Springer India,

75–95.

- Freitas, CG, and Felipe, MS. *Candida albicans* and antifungal peptides. *Infect. Dis. Ther.*, 2023; 12(12), 2631–2648.
- Gao, H, Guan, F, Luo, B, Zhang, D, Liu, W, Shen, Y, et al. DLFea4AMPGen: de novo design of antimicrobial peptides by integrating features learned from deep learning models. *Nat. Commun.*, 2025; 16(1), 9134.
- Garrigues, S, Gandía, M, Borics, A, Marx, F, Manzanares, P, and Marcos, JF. Mapping and identification of antifungal peptides in the putative antifungal protein AfpB from the filamentous fungus *Penicillium digitatum*. *Front. Microbiol.*, 2017; 8, 592.
- Guo, J, Hu, H, Zhao, Q, Wang, T, Zou, Y, Yu, S, et al. Synthesis and antifungal activities of glycosylated derivatives of the cyclic peptide fungicide caspofungin. *ChemMedChem*, 2012; 7, 1496–1503.
- Hancock, RE, and Chapple, DS. Peptide antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43, 1317–1323.
- Hirsch, T, Metzger, M, Niederbichler, A, Steinau, HU, Eriksson, E, and Steinstraesser, L. Role of host defense peptides of the innate immune response in sepsis. *Shock*, 2008; 30, 117–126.
- Houwaart, S, Youssar, L, and Hüttel, W. Pneumocandin biosynthesis: involvement of a trans-selective proline hydroxylase. *ChemBioChem*, 2014; 15, 2365–2369.
- Hsieh, IN, and Hartshorn, KL. The role of antimicrobial peptides in influenza virus infection and their potential as antiviral and immunomodulatory therapy. *Pharmaceuticals*, 2016; 9, 53.
- Huffnagle, GB, and Noverr, MC. The emerging world of the fungal microbiome. *Trends Microbiol.*, 2013; 21, 334–341.
- Kapitan, M, Niemiec, MJ, Steimle, A, Frick, JS, and Jacobsen, ID. Fungi as part of the microbiota and interactions with intestinal bacteria. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2018; 422, 265–301.
- Kaushik, N, Pujalte, GGA, and Reese, ST. Superficial fungal infections. *Prim. Care*, 2015; 42, 501–516.
- Kyriakidis, I, Tragiannidis, A, Munchen, S, and Groll, AH. Clinical hepatotoxicity associated with antifungal agents. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2017; 16, 149–165.
- Lakshminarayanan, R, Liu, S, Li, J, Nandhakumar, M, Aung, TT, Goh, E, et al. Synthetic multivalent antifungal peptides effective against fungi. *PLoS ONE*, 2014; 9, e87730.
- Li, Z, Mao, R, Teng, D, Hao, Y, Chen, H, Wang, X, et al. Antibacterial and immunomodulatory activities of insect defensins-DLP2 and DLP4 against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *Sci. Rep.*, 2017; 7, 1–16.

- Lum, KY, Tay, ST, Le, CF, Lee, VS, Sabri, NH, Velayuthan, RD, et al. Activity of novel synthetic peptides against *Candida albicans*. *Sci. Rep.*, 2015; 5, 9657.
- Magliani, W, Conti, S, Ciociola, T, Giovati, L, Zanello, PP, Pertinhez, T, et al. Killer peptide: a novel paradigm of antimicrobial, antiviral and immunomodulatory auto-delivering drugs. *Future Med. Chem.*, 2011; 3, 1209–1231.
- Mahlapuu, M, Håkansson, J, Ringstad, L, and Björn, C. Antimicrobial peptides: an emerging category of therapeutic agents. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2016; 6, 194.
- Mania, D, Hilpert, K, Ruden, S, Fischer, R, and Takeshita, N. Screening for antifungal peptides and their modes of action in *Aspergillus nidulans*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2010; 76, 7102–7108.
- Martin, L, van Meegern, A, Doemming, S, and Schuerholz, T. Antimicrobial peptides in human sepsis. *Front. Immunol.*, 2015; 6, 404.
- Matejuk, A, Leng, Q, Begum, MD, Woodle, MC, Scaria, P, Chou, ST, et al. Peptide-based antifungal therapies against emerging infections. *Drugs Future*, 2010; 35, 197.
- McDonald, EE, Goldberg, HA, Tabbara, N, Mendes, FM, and Siqueira, WL. Histatin 1 resists proteolytic degradation when adsorbed to hydroxyapatite. *J. Dent. Res.*, 2011; 90, 268–272.
- McNair, LKF, Siedler, S, Vinther, JMO, Hansen, AM, Neves, AR, Garrigues, C, et al. Identification and characterization of a new antifungal peptide in fermented milk product containing bioprotective *Lactobacillus* cultures. *FEMS Yeast Res.*, 2018; 18, foy094.
- Money, NP. Fungi and biotechnology. *J. Fungi*, 2016; 2016, 401–424.
- Mukherjee, D, Singh, S, Kumar, M, Kumar, V, Datta, S, and Dhanjal, DS. Fungal biotechnology: role and aspects. In: Gehlot, P, and Singh, J (eds). *Fungi and Their Role in Sustainable Development*. 2018; Springer Singapore, 91–103.
- Mukhopadhyay, K, Prasad, T, Saini, P, Pucadyil, TJ, Chattopadhyay, A, and Prasad, R. Membrane sphingolipid–ergosterol interactions are important determinants of multidrug resistance in *Candida albicans*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004; 48, 1778–1787.
- Nguyen, LT, Haney, EF, and Vogel, HJ. The expanding scope of antimicrobial peptide structures and their modes of action. *Trends Biotechnol.*, 2011; 29, 464–472.
- Nicola, AM, Albuquerque, P, Paes, HC, Fernandes, L, Costa, FF, Kioshima, ES, et al. Antifungal drugs: new insights in research and development. *Pharmacol. Ther.*, 2019; 195, 21–38.
- Okay, S, and Sezgin, M. Transgenic plants for the production of immunogenic proteins. *AIMS Bioeng.*, 2018; 5(3).
- Pappas, PG, Lionakis, MS, Arendrup, MC, Ostrosky-Zeichner, L, and Kullberg,

- BJ. Invasive candidiasis. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2018; 4, 18026.
- Pasrija, R, Prasad, T, and Prasad, R. Membrane raft lipid constituents affect drug susceptibilities of *Candida albicans*. *Biochem. Soc. Trans.*, 2005; 33, 1219–1223.
- Rautemaa-Richardson, R, and Richardson, MD. Systemic fungal infections. *Medicine*, 2017; 45(12), 757–762.
- Rautenbach, M, Troskie, AM, and Vosloo, JA. Antifungal peptides: to be or not to be membrane active. *Biochimie*, 2016; 130, 132–145.
- Robinson, JA. Protein epitope mimetics as anti-infectives. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2011; 15(3), 379–386.
- Roemer, T, and Krysan, DJ. Antifungal drug development: challenges, unmet clinical needs, and new approaches. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2014; 4(5), a019703.
- Rothstein, DM, Spacciapoli, P, Tran, LT, Xu, T, Roberts, FD, Dalla Serra, M, and Buxton, DK. Anticandida activity is retained in P-113, a 12-amino-acid fragment of histatin 5. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001; 45(5), 1367–1373.
- Sanguinetti, M, Posteraro, B, and Lass-Flörl, C. Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. *Mycoses*, 2015; 58, 2–13.
- Schibli, DJ, Epand, RF, Vogel, HJ, and Epand, RM. Tryptophan-rich antimicrobial peptides: comparative properties and membrane interactions. *Biochem. Cell Biol.*, 2002; 80, 667–677.
- Schneider, G, and Fechner, U. Computer-based de novo design of drug-like molecules. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2005; 4, 649–663.
- Shahi, P, and Moye-Rowley, WS. Coordinate control of lipid composition and drug transport activities is required for normal multidrug resistance in fungi. *Biochim. Biophys. Acta*, 2009; 1794, 852–859.
- Shinnar, AE, Butler, KL, and Park, HJ. Cathelicidin family of antimicrobial peptides: proteolytic processing and protease resistance. *Bioorg. Chem.*, 2003; 31, 425–436.
- Steinstraesser, L, Kraneburg, UM, Hirsch, T, Kesting, M, Steinau, HU, Jacobsen, F, et al. Host defense peptides as effector molecules of the innate immune response: a sledgehammer for drug resistance? *Int. J. Mol. Sci.*, 2009; 10, 3951–3970.
- Thevissen, K. How promising are combinatorial drug strategies in combating *Candida albicans* biofilms? *Future Med. Chem.*, 2016; 8, 1383–1385.
- van der Velden, WJ, van Iersel, TM, Blijlevens, NM, and Donnelly, JP. Safety and tolerability of the antimicrobial peptide human lactoferrin 1–11 (hLF1–11). *BMC Med.*, 2009; 7, 44.

- van der Weerden, NL, Bleackley, MR, and Anderson, MA. Properties and mechanisms of action of naturally occurring antifungal peptides. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2013; 70, 3545–3570.
- Wakabayashi, H, Abe, S, Okutomi, T, Tansho, S, Kawase, K, and Yamaguchi, H. Cooperative anti-Candida effects of lactoferrin or its peptides in combination with azole antifungal agents. *Microbiol. Immunol.*, 1996; 40, 821–825.
- Wakabayashi, H, Abe, S, Teraguchi, S, Hayasawa, H, and Yamaguchi, H. Inhibition of hyphal growth of azole-resistant strains of *Candida albicans* by triazole antifungal agents in the presence of lactoferrin-related compounds. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998; 42, 1587–1591.
- Wu, M, Maier, E, Benz, R, and Hancock, REW. Mechanism of interaction of different classes of cationic antimicrobial peptides with planar bilayers and with the cytoplasmic membrane of *Escherichia coli*. *Biochemistry*, 1999; 38, 7235–7242.
- Wu, Q, Cen, F, Xie, Y, Ning, X, Wang, J, Lin, Z, and Huang, J. Nanoparticle-based antifungal therapies: innovations, mechanisms and future prospects. *PeerJ*, 2025; 13, e19199.
- Yeaman, MR, and Yount, NY. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance. *Pharmacol. Rev.*, 2003; 55, 27–55.
- Yeung, ATY, Gellatly, SL, and Hancock, REW. Multifunctional cationic host defence peptides and their clinical applications. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2011; 68, 2161–2176.
- Zasloff, M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*, 2002; 415, 389–395.
- Yildirim, M, Cinar, M, Ocal, N, Yagci, BB, and Askar, S. Prevalence of clinical dermatophytosis and oxidative stress in cattle. *J. Anim. Vet. Adv.*, 2010; 9(14), 1978–1982.
- Zhang, L, and Gallo, RL. Antimicrobial peptides. *Curr. Biol.*, 2016; 26, R14–R19.

BALIK ETİNİN BESİNSEL BİLEŞİMİ VE PİŞİRME YÖNTEMLERİNİN BALIK BESİN BİLEŞİMİNE ETKİLERİ

Hatice YALÇIN¹, Özlem VAROL AVCILAR²

Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Osmaniye, Türkiye

¹E-mail: hatiiceyalcin01@gmail.com, ORCID: 0009-0000-4747-4527.

²E-mail: ovarolavcilar@osmaniye.edu.tr, ORCID: 0000-0001-5999-9750.

1. GİRİŞ

İnsan sağlığının korunması ve normal vücut gelişiminin sürdürülebilmesi için yeterli ve dengeli beslenme oldukça önemlidir. Bu doğrultuda hekimler, diyetisyenler ve gıda bilimi alanındaki araştırmacılar, sağlıklı bir yaşam tarzının ayrılmaz bir parçası olarak su ürünleri tüketimini önermektedir. Düzenli balık tüketimi; kalp hastalıklarına bağlı ölüm riskini azaltır, iskemik inme, ölümcül olmayan koroner olaylar, konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, bilişsel gerileme, depresyon, anksiyete ve çeşitli inflamatuvar hastalıkların görülme olasılığını düşürür. Gebelik döneminde balık tüketimi ise anne adayları için ayrı bir önem taşımakta olup, fetüsün nörogelişimsel açıdan optimal olmayan sonuçlarla karşılaşma riskini azaltmaktadır. Balığın değerli besinleri yapısında bulundurmasının yanında, su ürünlerinin bunların hepsini bir arada tutması da önemlidir (Şengör ve Ceylan, 2018; Tacon ve ark. 2013).

Küresel su ürünleri üretim verileri incelendiğinde, 2022 yılı dünya toplam üretiminin 186 735 bin ton olduğu görülmektedir. Bu miktarın 94 415 bin tonu yetiştiricilikten elde edilmiş, geriye kalan bölüm avcılık yoluyla sağlanmıştır. Aynı yıl ülkeler arasındaki üretim dağılımı incelendiğinde Çin 65 869 bin ton; Endonezya 12 722 bin ton; Hindistan 15 716 bin ton olarak gerçekleşmiştir. 2022’de Çin su ürünleri üretiminde en büyük üretici olarak toplam payın %35’ini sağlarken, bunu sırasıyla Hindistan, Endonezya, Vietnam ve Peru takip etmiştir. Bu beş ülke, 2022’de dünya su ürünleri üretiminin yaklaşık %59’unu karşılamıştır. 2022 yılı verilerine

göre toplam 186 milyon tonluk balık üretiminin 165 milyon tonu doğrudan insan gıdası olarak tüketilmiş, geriye kalan kısmı başta balık unu ve balık yağı üretimi olmak üzere gıda dışı sektörlerde değerlendirilmiştir (FAO, 2024; Şen ve Uçar, 2021).

Türkiye’de ise su ürünleri üretiminde Karadeniz Bölgesi, ülke genelinde birinci sırada yer almakta olup, Doğu Karadeniz Bölgesi tek başına toplam üretimin yaklaşık %51’ini karşılamaktadır. Ülke çapındaki balık üretimi 2022 yılında 849 808 tondur. Bu miktarın 514 805 tonu yetiştiricilikten elde edilmiş, geriye kalan bölüm avcılık yoluyla sağlanmıştır. Yetiştiricilik sektörü değerlendirildiğinde, 2022 yılı toplam üretim 514 805 ton olup bu üretimin 368 742 tonunu deniz yetiştiriciliği; 146 063 tonunu ise tatlı su yetiştiriciliği oluşturur. Deniz balıklarından levrek (156 602 ton), çipura (152 469 ton), tatlı su balıklarından ise alabalık (145 649 ton) yaygın olarak yetiştirilmektedir. Kişi başına düşen yıllık su ürünleri tüketimi Türkiye’de 7 kg civarındayken Avrupa Birliği’nde yaklaşık 24-25 kg, dünya genelinde ise 22 kg’dır (TEPGE 2024; TÜİK 2024). TÜİK’in 2000–2016 yıllarına ait verilerine göre ise kişi başı yıllık balık tüketimi 5,4 ile 8 kg arasında değişmiştir (Şengör ve Ceylan, 2018).

Su ürünleri yalnızca temel beslenmede değil, aynı zamanda yüksek besleyicilik özellikleri sayesinde hazır yemek teknolojisinde de önemli bir yer tutmaktadır. Dumanlanmış, konserve edilmiş, lakerda, marinata gibi çeşitli şekillerde işlenmiş balık ürünleri; kızartılmış ya da farklı pişirme teknikleriyle hazırlanmış balıklar hızlı tüketime uygun olmaları nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Bunun yanında uygun koşullarda ambalajlanarak soğutulan veya dondurularak saklanan balık ürünleri de kısa sürede servise hazır hale gelebilmektedir. Bu tür işlenmiş ürünler hem pratik tüketim imkânı sağlamaları hem de farklı damak tatlarına hitap ederek beslenmeye çeşitlilik kazandırmaları nedeniyle giderek daha yaygın hale gelmektedir. Söz konusu ürünler arasında balık sosisleri (kızartmalık, dilim, dumanlanmış, frankfurter, kipper), balık gevreği, balık cipsi, fish finger, balık böreği, fish pate, midye dolma, deniz ürünleri salatası ve fish burger gibi pek çok seçenek bulunmaktadır (Oğuzhan ve Yangilar, 2014).

Bu kadar önemli besin bileşenlerini içermesine rağmen, Türkiye’de su ürünleri tüketimi dünya ortalamasının oldukça altında kalmaktadır. Bu durumun temel nedenleri arasında yanlış ve yetersiz beslenme alışkanlıkları, bölgesel farklılıklar, fiyat–gelir ilişkisi, tüketim alışkanlıkları ve piyasa arzındaki dalgalanmalar yer almaktadır. Kıyı bölgelerinde çoğunlukla sezonluk avlanan ve fiyatı daha uygun olan türler tercih edilirken, iç bölgelerde iç su balıkları ile Karadeniz’den gelen hamsi ve ithal uskumru daha fazla tüketilmektedir. Kalkan, çipura, levrek, kabuklu ve yumuşakçalar gibi yüksek fiyatlı türler ise daha çok gelir düzeyi yüksek tüketici grubuna veya turizm sektörüne hitap etmektedir (Şengör ve Ceylan, 2018). Bu bölümde

balığın besinsel bileşimi ve pişirme yöntemlerinin besinsel bileşim üzerine etkileri hakkında ayrıntılı bilgiler verilerek konunun daha iyi anlaşılması amaçlanmaktadır.

2. BALIĞIN BESİNSEL BİLEŞİMİ

Balıklar; tatlı su ve tuzlu su ekosistemlerinde yaşayabilen, solungaç solunumu yapan, yüzgeçleri aracılığıyla hareket eden, soğukkanlı ve çoğunlukla pullarla kaplı omurgalı canlılardır. Omurgalı hayvanların yaklaşık yarısını balık türleri oluşturmakta olup, günümüzde tanımlanan yaklaşık 27.977 geçerli balık türü ile bu grup, diğer omurgalı sınıflarına kıyasla oldukça yüksek bir biyolojik çeşitliliğe sahiptir. Türler arasındaki boyut farklılıkları da oldukça dikkat çekicidir; en büyük balık türü olarak bilinen balina köpek balığı 10–21 metre uzunluğa ulaşır 25 tona kadar çıkabilirken, bilinen en küçük tür olan *Paedocypris* cinsi yalnızca 8–12 mm boyutlarındadır. Bu geniş çeşitlilik balıkların ekosistemlerdeki önemini artırmakta ve beslenme açısından da değerli bir kaynak olmalarını sağlamaktadır (Bezbaruah ve Deka, 2021; Şen ve Uçar, 2021).

Beslenme yönünden bakıldığında balıklar, yüksek kaliteli protein, doymamış yağ asitleri ve esansiyel amino asit içerikleri sayesinde önemli bir hayvansal besin grubudur. Balık etinin temel bileşeni sudur ve taze balığın ağırlığının yaklaşık %80'ini su oluşturur. Yağ oranı yüksek olan türlerde bu su miktarı genellikle %70'e kadar düşerken, bazı türlerde su oranı %90'a kadar çıkabilmektedir. Balık kasındaki suyun önemli bir bölümü proteinlere sıkı şekilde bağlıdır ve bu nedenle basit fiziksel işlemlerle uzaklaştırılması oldukça zordur. Bununla birlikte, uzun süreli soğukta veya dondurulmuş koşullarda depolama, kas proteinlerinin su bağlama kapasitesinde azalmaya yol açar. Bu durum çözünmüş maddelerle birlikte bir miktar suyun sızıntı şeklinde kaybına neden olmaktadır. Bu süreç özellikle balık etinin kalitesini ve raf ömrünü etkilediği için balık işleme teknolojilerinde büyük önem taşır (Pal ve ark. 2018).

Balık ve kabuklu deniz ürünleri, küresel ölçekte hayvansal protein ihtiyacının yaklaşık %14'ünü karşılamaktadır. Özellikle besine erişimin sınırlı olduğu bölgelerde balık önemli bir hayvansal protein kaynağıdır (Şen ve Uçar, 2021). Balık etindeki proteinlerin sindirilebilirliği oldukça yüksektir (%85–95) ve amino asit profili bakımından insan beslenmesi için büyük önem taşıyan lizin ve metiyonin gibi esansiyel amino asitler yönünden oldukça zengindir. Bu nedenle balık, kaliteli ve biyoyararlılığı yüksek bir protein kaynağı olarak değerlendirilmektedir. Balık kasındaki protein miktarı genellikle %16–21 arasında değişmekle birlikte, bazı türlerde daha düşük olabildiği gibi %28'e kadar yükselebilmektedir. Ortalama olarak balığın protein oranı %15–20 düzeyindedir ve yaklaşık 140 gram balık tüketimi, bir yetişkinin günlük protein gereksiniminin yarısından fazlasını

karşılayabilmektedir (Balami ve ark. 2019; Pal ve ark. 2018).

Balıkların lipid içeriği, tür, yaş, beslenme şekli ve avlanma mevsimi gibi pek çok faktöre bağlı olarak değişmekle birlikte genel olarak kırmızı etlere göre daha düşüktür. Balık etindeki yağ oranı %0,2 ile %25 arasında değişir ve yağ miktarı arttıkça su içeriğinde azalma görülür. Balık yağları beslenme açısından oldukça değerlidir; çünkü doğal olarak A ve D vitaminlerini içerir ve özellikle omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) bakımından zengindir. Deniz balıklarının lipid fraksiyonunun diğer hayvansal yağlara göre daha uzun zincirli ve yüksek oranda doymamış yağ asitlerinden oluşması, onları beslenme bilimi açısından daha önemli hâle getirmektedir (Pal ve ark. 2018; Ercan ve ark. 2023).

Yağ asitleri kimyasal yapılarına göre doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış olmak üzere sınıflandırılır. Doymuş yağ asitleri çoğunlukla kırmızı et, tereyağı, peynir gibi hayvansal ürünlerde ve bazı tropikal bitkisel yağlarda yüksek miktarda bulunurken, doymamış yağ asitleri özellikle yağlı balık türlerinde yoğun olarak bulunmaktadır. Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), omega-3 ve omega-6 olmak üzere iki temel grupta incelenir ve insan vücudu tarafından sentezlenemediği için mutlaka diyetle alınmaları gerekir. Omega-3 yağ asitleri içerisinde yer alan EPA ve DHA sağlık üzerine çok yönlü ve olumlu etkileriyle öne çıkmaktadır (Ahmed ve ark. 2022). Bu yağ asitlerinin, miyokard enfarktüsü riskinin azalmasına, kan basıncı ve trigliserid seviyelerinin düşürülmesine, bağışıklık sisteminin güçlenmesine ve beyin fonksiyonlarının sağlıklı bir şekilde sürdürülmesine katkı sağladığı bildirilmektedir. Ayrıca EPA ve DHA'nın depresyon, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), bazı kanser türleri ve çeşitli nörodejeneratif hastalıklar üzerinde koruyucu etkiler gösterebileceği de araştırmalar tarafından desteklenmektedir. Çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) serum kolesterol düzeylerini düşürmede önemli rol oynadığı da çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (Pal ve ark. 2018).

Balık eti; yüksek kaliteli protein içeriğinin yanı sıra B1, B2 ve B6 vitaminleri ile demir, kalsiyum, çinko, fosfor, selenyum, flor ve iyot gibi insan metabolizması için kritik öneme sahip mineraller bakımından da oldukça zengindir. Bu minerallerin biyoyararlanımı yüksektir; yani sindirim sistemi tarafından kolaylıkla emilerek vücutta etkin biçimde kullanılabilirler (Kocatepe ve ark. 2021).

Balıkların içerdiği vitamin ve mineral düzeyleri tür, habitat, beslenme şekli ve mevsimsel faktörler nedeniyle değişiklik gösterir ve genel anlamda balık eti insan sağlığı için gerekli olan birçok vitaminin doğal bir kaynağıdır. Özellikle yağlı balık türleri A ve D vitaminleri yönünden zengin olup çocukların büyüme, kemik gelişimi ve bağışıklık fonksiyonları açısından önemli katkılar sağlar. Beyaz etli balıklar ise B grubu vitaminler bakımın-

dan öne çıkar (Pal ve ark. 2018).

A vitamini; hücre yenilenmesi, büyüme, kemik ve diş gelişimi, bağışıklık sistemi işlevleri ve görme sağlığı açısından gereklidir. D vitamini ise kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler ve kemik mineralizasyonunu destekler. Özellikle çocukluk döneminde sağlıklı iskelet gelişimi için önem taşır. B grubu vitaminler, enerji metabolizmasında görev alan enzimlerin çalışmasına yardımcı olurken, K vitamini kanın pıhtılaşma mekanizmalarını düzenleyerek kanamaların kontrol altına alınmasına katkı sağlar (Kocatepe ve ark. 2021).

Uskumru, ringa, somon ve alabalık gibi yağ oranı yüksek balıklar A ve D vitamini bakımından zengin türler arasında yer almaktadır. Ayrıca balık yağının E vitamini ile birlikte tüketilmesi, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklara bağlı iltihaplanma ve eklem ağrılarının azaltılmasına yardımcı olabilmektedir. Balıkta bulunan K vitamini ise özellikle kanama riskinin azaltılmasında önemli bir rol oynar (Pal ve ark. 2018).

Düzenli balık tüketimi, dünya genelinde yaygın görülen demir, iyot, A vitamini ve çinko eksikliklerinin giderilmesine de katkı sağlamaktadır. Küçük balık türlerinin baş, kemik ve deri kısımlarıyla birlikte tüketilmesi ise kalsiyum ve diğer mikro besinlerden maksimum düzeyde yararlanmayı mümkün kılarak balığın besin değerini daha da artırmaktadır (Şen ve Uçar, 2021).

Balığın duyuşal özellikleri, yani lezzeti, büyük ölçüde içerdiği protein ve yağ oranlarına, kas yapısına, türlere özgü bileşenlere ve çevresel faktörlere bağlı olarak şekillenmektedir. Kültür balıklarında doğal yem çeşitliliğinin sınırlı olması, bu tür balıkların aroma ve lezzet profillerinde doğal balıklarla kıyaslandığında farklılıklara yol açabilmektedir. Ayrıca balık türlerinde cinsiyete bağlı duyuşal farklılıklar görülebilmekte; özellikle olgun erkek bireylerin dişilere oranla daha yoğun bir lezzete sahip olabildiği bildirilmektedir (Şengör ve Ceylan, 2018).

Balıkların çoğunlukla aşırı pişirilmesi veya uygun olmayan pişirme yöntemlerinin tercih edilmesi, besin değerinin azalmasına ve tüketim isteğinin düşmesine neden olan unsurlar arasında yer almaktadır. Oysa balığın besin kompozisyonuna uygun pişirme teknikleri kullanıldığında hem lezzeti hem de sağlık üzerindeki olumlu etkileri önemli ölçüde artmaktadır. Bu durum, doğru pişirme yöntemlerinin balığın besin değerinin korunmasında kritik bir rol oynadığını göstermektedir (Şengör ve Ceylan, 2018).

3. BALIK SEÇİMİ, MUHAFAZA VE DEPOLAMA YÖNTEMLERİ

Balık, hızlı bozulan ve oksidasyona karşı oldukça hassas bir besin olduğu için uygun olmayan kullanım, taşıma veya depolama koşullarında

kısa sürede kalite kaybına uğrayabilmektedir. Bu nedenle balığın besin değerinin korunması; türün beslenme durumu, avlanma sonrası uygulanan işlemler, hijyen koşulları ve saklama yöntemleri gibi birçok faktörün bir arada değerlendirilmesini gerektirmektedir. Balığın yüksek su aktivitesi ve doymamış yağ asidi içeriği, bozulmayı hızlandıran başlıca unsurlar arasında yer alır. Bu durum, balığın tüketime hazır hâle gelene kadar doğru tekniklerle korunmasını zorunlu kılar (Sampels, 2015).

3.1. Balık Seçiminde Dikkat Edilecek Hususlar

Taze balık seçimi; dış görünüş, koku, göz yapısı, solungaç rengi ve et dokusu gibi çeşitli duyuşsal kriterlerin birlikte değerlendirilmesini gerektirir. Taze balık, doğal bir deniz veya yosun kokusuna sahiptir; buna karşın bayat balık ekşimsi, keskin ve rahatsız edici bir koku yayar. Bu istenmeyen koku özellikle baş bölgesi, solungaçlar ve karın kısmında daha yoğun hissedilir. Taze balıkta gözler parlak, saydam ve hafif bombeliyken; bayat balıklarda gözlerin matlaştığı, çöktüğü ve elastikiyetini kaybettiği görülür. Solungaçlar tazelik göstergesi olarak kırmızı-pembe renkte olmalı, ancak bazı durumlarda balıkların solungaç rengini kırmızı boya ile canlandırabileceği unutulmamalıdır; bu nedenle tazelik tek bir kriterle değerlendirilmemelidir. Balığın dış yüzeyinin parlak, kaygan ve sıkı yapıda olması da tazeliğin göstergesidir (Shallcross, 2015; Şen ve Uçar, 2021).

Bayat balıklarda ise yüzey esnekliğini kaybetmiş, gevşemiş ve çökme eğilimindedir; ayrıca pulların kolaylıkla döküldüğü gözlemlenir. Fileto tercih edilirken etin sıkı, nemli ve bütünsel bir görünüme sahip olması; paketin içinde aşırı sıvı birikmemesi gerekir. Dondurulmuş balıklarda buz yanığı, beyaz kristal oluşumları veya paketin yumuşamış olması, soğuk zincirin bozulduğunu gösterir ve bu ürünler tercih edilmemelidir. Sert ambalajlı, düzgün görümlü paketler daha güvenli kabul edilir. Taze balığın kas yapısı sıkı ve dirençlidir; elde dik tutulduğunda formunu korur. Bayat balık ise dik tutulduğunda kuyruğu aşağı doğru düşer. Pişirme öncesinde bile tazelik anlaşılabılır: Taze balığın filetosu zor ayrılır, eti parlak renklidir; bayat balık ise kolay parçalanır, karın bölgesinde yırtılmalar görülür ve eti donuk bir görünüm alır (Arason ve ark., 2014; Şen ve Uçar, 2021).

3.2. Balık Muhafaza ve Depolama Uygulamaları

Balık ve su ürünleri; yüksek oranda doymamış yağ asidi, yüksek su aktivitesi, serbest amino asit içeriği, nötr pH seviyesi ve otolitik enzimlerin varlığı nedeniyle kimyasal, enzimatik ve mikrobiyal bozulmaya karşı son derece duyarlıdır. Bu nedenle balığın tazeliğini, lezzetini, kokusunu, besleyiciliğini ve gıda güvenliğini korumaya yönelik uygun muhafaza yöntemlerinin uygulanması gereklidir. Balık muhafazasında kullanılan temel yöntemler arasında soğutma, dondurma, ısıl işlem, ışınlama, tuzlama, kurutma, tütsüleme, marinasyon, paketleme, fermentasyon ve mikrodalga

uygulamaları yer almaktadır (Alishahi ve Aider, 2012).

Taze veya çözündürülmüş balıklar, buzdolabının en soğuk bölümünde saklanmalı; dondurulmadan önce mutlaka nem geçirmez, hava almayan bir ambalajla paketlenmelidir. Yağsız balıklar -18°C 'de yaklaşık altı aya kadar, yağlı balıklar ise daha yüksek yağ oranı nedeniyle en fazla dört aya kadar güvenle depolanabilir. Balığın çözündürülmesi sırasında dikkatli olunmalı; çözünmüş ürünün uzun süre oda sıcaklığında bekletilmemesi gerekir. Özellikle balıkların tekrar dondurulması, hem besin kalitesinin düşmesine hem de mikrobiyal risklerin artmasına neden olur. En güvenli çözündürme yöntemi, balığın bir gece önceden buzdolabında bekletilerek yavaş çözülmesidir. Bu sırada oluşabilecek sıvı sızıntılarının paket dışına taşmaması için balığın bir kabın içine yerleştirilmesi önemlidir. Balığın sıcak su veya oda sıcaklığında çözündürülmesi, hızlı mikrobiyal çoğalma ve dokusal bozulmaya yol açtığı için kesinlikle önerilmez (Sahoo ve Chatli, 2016; Şen ve Uçar, 2021).

3.2.1. Soğutma

Taze balık genellikle kırık buz üzerinde taşınır ve sıcaklığın 0°C civarında tutulması, mikroorganizmaları tamamen yok etmese de bozulma hızını önemli ölçüde azaltır. Ancak psikotropik mikroorganizmalar bu sıcaklıklarda bile büyüebildiğinden, soğutulmuş balıklar yine de hızla bozulabilir. Bu nedenle soğutma işlemi avdan hemen sonra başlatılmalı ve taşıma-depolama boyunca soğuk zincir kesintisiz sürdürülmelidir. Klasik buz kullanımına ek olarak, buz eklenmiş soğutulmuş deniz suyu (RSW) sistemleri daha hızlı ısı uzaklaştırması sağlayarak balık ve kabukluların bozulmasını geciktirir; ancak yükün bir kısmında bozulma başlamışsa mikroorganizmaların tüm ürüne hızla yayılması büyük bir dezavantajdır (Bunka ve ark. 2013; Garcia-Soto ve ark. 2011). CO_2 ile modifiye edilen RSW bu etkiyi azaltabilir, fakat balıkta tuz alımını artırarak duyu kaliteyi düşürebilir. Son yıllarda geliştirilen akışkan buz sistemleri ise küçük, küresel buz kristalleri sayesinde daha etkili soğutma, oksidasyona karşı koruma ve daha az fiziksel hasar sağlar. Ayrıca bu sistemlere doğal antioksidanlar, ozon veya organik asitler eklenerek raf ömrü daha da uzatılabilmektedir. Öte yandan soğutma hızının doku kalitesi üzerinde belirleyici etkisi vardır: Balık rigor mortise girmeden sıcaklık çok hızlı şekilde 10°C 'nin altına düşerse “soğuk kısalma” meydana gelir ve kas liflerinin aşırı kasılması sonucu doku sertleşir ve boşluk oluşumu gözlenebilir. Bu nedenle balığın hem mikrobiyal hem de fiziksel kalitesini korumak için hızlı fakat kontrollü bir soğutma stratejisi gereklidir (Sampels, 2015).

3.2.2. Süper Soğutma veya Derin Dondurma

Süper soğutma veya derin dondurma, balıkçılık ürünlerinin donma noktalarına yakın ya da hemen altındaki sıcaklıklara ($-0,5$ ile $-2,8^{\circ}\text{C}$) ka-

dar soğutulmasıdır ve vakumlama ile birlikte uygulandığında bakteri gelişimini, lipid oksidasyonunu ve renk bozulmalarını önemli ölçüde yavaşlatır. Somon, karides, uskumru ve morina gibi türlerde raf ömrünü belirgin biçimde uzatırken, çözülme sonrası damlama kaybını azaltması da önemli bir avantajdır. Bununla birlikte kısmi donma, protein denatürasyonu, enzimatik aktivitede artış ve hücre zarlarında bozulma gibi riskler taşır; bu nedenle doku bütünlüğü olumsuz etkilenebilir (Sampels, 2015). Ayrıca bazı türlerin 0°C altındaki sıcaklıklara stres tepkisi vererek serbest amino asit ve şeker saldıgı, bunun da duyuşsal kaliteyi düşürebileceğı belirtilmiştir. Buz kristali oluşumu hücre yapısını zedeleyerek lipid oksidasyonunu artırabileceğinden kritik bir faktördür. Genel olarak süper soğutma, mikrobiyal ve kimyasal bozulmayı büyük ölçüde yavaşlatmasına karşın kas dokusunda hasar ve duyuşsal değışiklik riskleri nedeniyle dikkatle kontrol edilmesi gereken bir yöntemdir (Kaale ve ark. 2011).

3.2.3. Dondurma

Dondurma, su ürünlerinin raf ömrünü uzatmada uzun süredir etkili bir yöntem olmakla birlikte, kas dokusunda serbest yağ asitleri artışı ve lipid oksidasyonu gibi bazı olumsuzluklara neden olabilir. Mikrobiyal ve enzimatik faaliyetleri büyük ölçüde yavaşlatması ürünün duyuşsal ve besinsel özelliklerini korusa da, donma sırasında oluşan buz kristallerinin büyüklüğü kaliteyi belirleyen kritik faktördür; büyük kristaller doku hasarına, membran bütünlüğünün bozulmasına ve oksidasyonun hızlanmasına yol açar. Bu nedenle hızlı ve homojen dondurma, küçük kristal oluşumunu teşvik ederek çözülme sonrası kalite kayıplarını azaltır. Ancak hızlı dondurma sırasında oluşan mekanik çatlamalar da oksijen geçirgenliğini artırarak oksidasyonu hızlandırabilir (Hall 2010). Depolama sürecinde küçük kristallerin korunması için sıcaklığın sabit tutulması önemlidir, çünkü sıcaklık dalgalanmaları çözülme–yeniden donma yoluyla kristallerin büyümesine neden olur. Günümüzde plaka ve hava akımlı dondurucular, sıvı daldırma dondurma, kriyojenik dondurma ve yüksek basınçlı dondurma gibi çeşitli teknikler kullanılmaktadır; kriyojenik yöntemler en hızlı donmayı sağlarken, yüksek basınçlı dondurma homojen kristal oluşumu ile öne çıkar. Ayrıca son yıllarda antifriz proteinlerinin enjeksiyonu veya daldırılması, küçük kristallerin korunması ve yeniden kristalleşmenin geciktirilmesi amacıyla umut verici bir yaklaşım olarak uygulanmaktadır (Sampels, 2015).

3.2.4. Yüksek Basınç Uygulaması

Yüksek basıncın mikroorganizmaları inaktive edebildiğı 1899'da keşfedilmiş olsa da, bu teknolojinin gıda korunmasında kullanılmasına yönelik çalışmalar ancak 1980'lerin sonlarında başlamış ve ilk ticari ürünler 1990'da Japonya'da piyasaya çıkmıştır. Yüksek basınç, mikroorganizmalar ve enzimler üzerinde sıcaklığa benzer etkiler göstererek hücre defor-

masyonu ve yapısal bozulmalara yol açabilir; ancak 100–300 MPa aralığındaki bazı değişimlerin geri dönüşlü olabileceği bildirilmiştir (Aubourg et al., 2013). Buna karşın bakteriyel sporlar yüksek basınca son derece dayanıklıdır ve inaktivasyon için 1.200 MPa'a kadar basınç gerekebilir. Proteinlerin basınç altında denatüre olabilmesi nedeniyle kas enzimleri, miyofibril proteinleri ve proteolitik süreçler etkilenebilir; bu durum et ve balık ürünlerinde doku yumuşaması ve renk değişimi gibi istenmeyen duyuusal sonuçlar doğurabilir. Dolayısıyla balık türleri arasında doku ve kimyasal bileşim farklılıkları bulunduğundan yüksek basınç işleminin her tür için ayrı değerlendirilmesi önemlidir (Sampels, 2015).

3.2.5. Modifiye Atmosfer Basıncı ve Vakum Ambalajı

Ambalaj teknolojilerindeki hızlı gelişim, özellikle modifiye atmosfer basıncının (MAP) balık ve et ürünlerinde yaygın kullanımını sağlamıştır. MAP, ürünü belirli bir gaz karışımıyla çevreleyerek mikrobiyal gelişmeyi yavaşlatır; özellikle CO₂, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* gibi aerobik bakterilerin yanı sıra küf ve mayaları da baskılar. Sistemde ayrıca O₂, N₂ ve CO kullanılabilir. Et ürünlerinde rengin korunması için yüksek O₂ tercih edilirken, balıkta yüksek doymamış yağ asitleri nedeniyle oksidasyon riski arttığından düşük oksijenli veya oksijensiz karışımlar önerilir; ancak oksijensiz ortamda *C. botulinum* riski bulunduğundan depolama sıcaklığı kritik önem taşır (Uçak et al., 2011). CO₂'nin kas dokusunda yüksek çözünürlüğü ambalaj çökmesine yol açabileceği için genellikle N₂ ile kombine edilir. Balık türlerine yönelik tipik karışımlar yağsız türlerde %35–45 CO₂ / %25–35 O₂ / %25–35 N₂; yağlı balıklarda ise %35–45 CO₂ / %55–65 N₂ şeklindedir. Bu uygulama, –1 ile 2°C arasında depolamada raf ömrünü 2–3 günden 8–10 güne çıkarabilir ve CO₂'nin çözünürlüğü nedeniyle ambalaj açıldıktan sonra bile kısa süreli koruyucu etki devam eder. Morina gibi türlerde CO₂/N₂ karışımı ile raf ömrünün 4°C'de 55–60 güne kadar uzayabildiği, genel olarak MAP'ın 0–4°C'de raf ömrünü 2–3 kat artırdığı bildirilmiştir; vakum ambalaj ise MAP kadar etkili olmasa da ara düzeyde bir koruma sağlar (Sampels, 2015).

3.2.6. Işınlama

Gıda ışınlaması, iyonlaştırıcı radyasyonun antimikrobiyal etkisinden yararlanarak ürünlerin raf ömrünü uzatan bir yöntemdir. Yaklaşık 1,5–2,5 kGy arasındaki düşük doz uygulamalar, *Pseudomonas*, *Salmonella* ve *Escherichia coli* gibi birçok mikroorganizmayı etkili şekilde inaktive ederken *C. botulinum* sporlarında toksin üretimini de baskılayabilir. Ancak ışınlama, hidroksil radikallerinin oluşumunu artırdığı için balık ve balık ürünlerinde oksidatif bozulmayı hızlandırma riski taşır (Maltar-Strmečki ve ark. 2013). Çok yüksek dozlar (örn. 50 kGy) tüm mikroorganizmaları yok edebilse de, bu seviyelerde ürünün doku ve tat özelliklerinde ciddi kayıplar

meydana gelir. Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü'nün ışınlama için belirlediği üst sınır 10 kGy olduğundan, daha yüksek dozlar hem kalite hem de mevzuat açısından uygun kabul edilmemektedir (Sampels, 2015).

Balık ve balık ürünlerinin kalitesi, üretim sürecinin her aşaması ile kullanılan bileşenlerden doğrudan etkilenir. Bakteriyel bozulma ve oksidasyona oldukça yatkın olan balık için uygun koruma yöntemlerinin seçilmesi büyük önem taşır. Antioksidan katkılar, ışınlama veya modifiye atmosfer paketleme gibi tekniklerin, doğru şekilde planlanmış soğutma ve dondurma stratejileriyle birlikte uygulanması; ürünün duyuşal, tekstürel ve besinsel özelliklerinin korunmasına yardımcı olur. Yüksek basınç işlemleri de mikrobiyal yükü azaltma potansiyeliyle umut vadeder; ancak bazı türlerde doku ve fonksiyonel özellikleri değiştirebileceği için işlem koşulları ürün türüne göre ayarlanmalıdır. Modifiye atmosfer paketlemede düşük oksijenli karışımlar tercih edilir, fakat *C. botulinum* riskine karşı ürünün 0°C civarında depolanması gereklidir. Işınlama da raf ömrünü uzatmada etkili bir yöntem olup birçok bakteriyi inaktive eder; ancak yüksek dozların duyuşal özellikleri olumsuz etkileyebileceği ve oksidasyonu hızlandırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Sampels, 2015).

4. BALIK PIŞİRME YÖNTEMLERİ

Balık eti, diğer hayvansal etlere kıyasla daha hassas bir yapıya sahiptir. Bunun temel nedeni, balık kaslarının katmanlı bir dizilime sahip olması ve bağ dokusunun oldukça zayıf ve seyrek bulunmasıdır. Bu yapısal özellik, balığın yumuşak ve kolay dağılılabir bir dokuya sahip olmasına yol açar. Dolayısıyla balıkların fazla ısıya maruz bırakılmadan, kısa sürede pişirilmesi hem doku bütünlüğünün korunması hem de lezzetin optimal düzeyde kalması açısından önemlidir. Pişirme sırasında balık etinin tıpkı diğer etlerde olduğu gibi aşırı sertleşmesine izin verilmemeli; ideal olarak, en kalın kısmı ölçülerek her 1 inç için yaklaşık 10 dakikalık pişirme süresi uygulanmalıdır (Şen ve Uçar, 2021).

Balığın piştiğini anlamada proteinlerin pıhtılaşması temel göstergedir. Isıya bağlı sertleşme bağ dokusundan değil, proteinlerin yüksek sıcaklıkta büzülmesinden kaynaklanır. Balık etinin çabuk dağılılabir olması nedeniyle, porsiyonlama işlemleri pişirmeden önce yapılmalıdır (Gisslen, 2010).

Balıkların yağ içerikleri türlere göre büyük farklılık gösterir ve bu oran genel olarak %0,5 ile %20 arasında değişir. Dil, morina, kırlangıç, turna ve levrek gibi türler yağsız veya az yağlı grubundayken; somon, ton balığı, alabalık ve uskumru gibi türler yüksek yağ içeriğiyle bilinir. Yağsız balıkların aşırı pişirildiğinde çabuk kuruma eğiliminde olması nedeniyle nemli ısı yöntemleri veya sos eşliğinde pişirilmesi tavsiye edilir. Kuru ısı kullanımında ise yapının kuru ve lifli olmaması için dışarıdan yağ eklenmesi önerilir. Balıkların hassas dokusu nedeniyle hem pişirme hem de ser-

vis aşamasında fazla hareket ettirilmemesi gerekir (Şen ve Uçar, 2021).

Piştirme teknikleri genel olarak üç ana grupta sınıflandırılır: kuru ısı, nemli ısı ve kombinasyon yöntemleri. Kuru ısı yöntemleri; kızartma, ızgarada piştirme, fırınlama ve kavurma gibi teknikleri içerir. Nemli ısı yöntemleri haşlama, buharda piştirme ve kaynatma şeklinde uygulanır. Hem kuru hem de nemli ısıyı bir arada kullanan kombinasyon yöntemleri ise sote ve yahni gibi teknikleri kapsamaktadır (Moradi ve ark. 2011).

Su ürünleri mutfağında en yaygın kullanılan piştirme tekniklerinden birisi ızgaradır. Izgara, hem geleneksel hem de pratik bir yöntem olup odun ateşi, odun kömürü, gaz veya elektrikli ızgaralarla uygulanabilir. Özellikle meşe kömürü, yüksek ısı kapasitesi ve yiyeceğe hoş bir aroma kazandırması nedeniyle tercih sebebidir. Izgarada piştirilen balığın dış yüzeyi yüksek ısı ile hafifçe kabuklaşırken iç kısmı sulu kalır ve karamelleşme ile tat gelişimi sağlanır. Balığın yüzeye yapışmasını önlemek için piştirme öncesi hafifçe yağlanması önerilir. Yağlı balıklar ızgarada daha başarılı sonuç verir. Izgara ile kömür arasındaki mesafenin en az 10 cm olması, hem kanserojen oluşumunu önlemek hem de eşit piştirme sağlamak açısından önemlidir. Ayrıca farklı et türlerinin aynı alanda pişirilmesi koku ve lezzet transferine yol açabileceğinden önerilmez (Beard, 2015).

Derin yağda kızartma yöntemi, balığın bol miktardaki sıcak yağda kısa sürede pişirilmesini sağlar. Günümüzde genellikle fritözler veya yüksek ısıya dayanıklı tavalar kullanılır. Yağın kalitesi, yenilenme süresi ve sıcaklığın kontrolü, kızarmış ürünün lezzetini, yapısını ve yağ çekme miktarını doğrudan etkiler. Kızartma sırasında yüzeyde gevrek bir kabuk oluşurken içte yumuşak bir doku korunur. İri ve yağlı balıklar düşük sıcaklıklarda, küçük ve yağsız balıklar ise orta-yüksek sıcaklıklarda pişirilmelidir. En uygun kızartma sıcaklığı 175–180°C aralığıdır. Balığın una veya mısır ununa bulanması yüzeyin daha çıtır olmasını sağlar. Kızartma sonrası fazla yağın kâğıt havlu ile alınması, ürünün daha hafif olmasına katkı sağlar. Kızartma işlemi, piştirme teknikleri arasında besin değerini en çok etkileyen yöntemlerden biridir (Şen ve Uçar, 2021).

Balığın yağ içeriği kızartma sonrasında önemli değişimler gösterebilir. Bunun nedeni balık dokusu ile kızartma yağı arasında gerçekleşen lipid alışverişidir. Yağsız balıklar genellikle kızartma sırasında daha fazla yağ emerken, yağlı balıklarda emilim daha sınırlıdır. Örneğin morina filetolarında toplam yağ oranı kızartma sonrası dört ila sekiz kat artarken, somon filetolarında yağ oranının yaklaşık %2 azaldığı ve EPA–DHA seviyelerinin büyük ölçüde korunduğu görülmüştür. Bu durum, balığın başlangıçtaki yağ oranı arttıkça kızartma kaynaklı değişimlerin azaldığını göstermektedir (Moradi ve ark. 2011).

Fırında piştirme, kuru ısı prensibine dayanır ve önceden ısıtılmış fi-

rınlarda uygulanır. Balığın bütün ya da porsiyonlanmış şekilde pişirilmesi mümkündür ancak büyük balıkların bütün hâlde fırınlanması servis açısından pratik olmayabilir. Fırınlama sırasında balığın kalınlığı, iç malzeme kullanılıp kullanılmadığı ve fırın tipi gibi faktörler pişme süresini etkiler. Genel bir uygulama olarak, her 2,54 cm kalınlık için 175–200°C sıcaklıkta yaklaşık 10 dakikalık pişirme süresi önerilir. Fırında pişirilen balıkların üzerine tereyağı veya sıvı yağ eklenmesi nem kaybını azaltır. Yağlı balıklar fırında daha başarılı sonuç verirken yağsız balıklar fazla pişirilmediğinde istenilen dokuyu korur (Eraslan, 2012; Şen ve Uçar, 2021).

Mikroalg ile pişirme, hızlı bir ısıtma yöntemi olduğundan yağ kullanılmadan yapılabilir ve bu yönüyle sağlıklı bir alternatif olarak kabul edilir. Araştırmalar, mikrodalgada pişirme sırasında balığın yağ asidi konsantrasyonlarında türlere bağlı değişiklikler görüldüğünü ortaya koymuştur. Örneğin yağsız sazan balığında toplam yağ asidi içeriği mikrodalg ve konvansiyonel pişirme sonrasında hafifçe artmış ve bireysel yağ asitlerinde belirgin bir değişiklik olmamıştır. Gökkuşuğu alabalığında ise fırında pişirmede toplam yağ asidi %5 azalırken, mikrodalgada pişirmede %32 artış gözlenmiştir. Mikrodalg pişirmede sürenin kısa olması, balığın dış yüzeyinde sıvılaştıran lipit kaybını sınırlayabilmektedir (Moradi ve ark. 2011).

Dumanla kurutma, geleneksel balık işleme yöntemlerinden biridir ve balığı hem pişirerek hem de nemini azaltarak raf ömrünü uzatır. Ancak işlem süresinin uzun olması, duman kaynaklı kimyasal birikim, hava kirliliği ve sıcaklık kontrolünün zor oluşu gibi dezavantajları vardır. Buna karşın fırında kurutma yöntemi daha kontrollü, daha güvenli ve çevre açısından daha sürdürülebilir bir alternatiftir. Fırında kurutma, ısının kontrollü şekilde uygulanması sayesinde protein ve mineral kayıplarını en aza indirir. Ancak her iki yöntem de pek çok toplumda geleneksel olarak kullanılmaya devam etmektedir (Egun ve ark. 2023).

5. PİŞİRME YÖNTEMLERİNİN BALIK BESİN BİLEŞİMİNE ETKİSİ

Fırında kurutma ve tütsüleme işlemleri, balıktaki nem miktarını azaltarak mikrobiyal gelişimi sınırlandıran, böylece hem raf ömrünü uzatan hem de ürüne kendine özgü bir lezzet kazandıran yöntemlerdir. Bununla birlikte her iki teknik de ısıya dayalı olduğundan belirli düzeyde besin kaybı meydana gelebilir. Kurutma ve tütsüleme sonrasında nem ve yağ miktarının azalması, balığın bozulmaya karşı daha dayanıklı hâle geldiğini göstermektedir. Araştırmalar, fırında kurutulmuş balıkların protein ve mineral (özellikle demir, çinko ve kalsiyum) içeriğinin tütsülenmiş örneklerle kıyasla daha yüksek olduğunu; en düşük protein değerlerinin ise tütsülenmiş balıklarda görüldüğünü belirtmektedir. Nem kaybına bağlı olarak artan kül oranı ise, minerallerin yoğunlaşmasını ve mikroorganizmaların gelişimi-

nin baskılanmasını göstermektedir. Özellikle fırında kurutulmuş ve tütülenmiş balıkların, çocuklar ile hamile ve emziren kadınlarda yaygın olarak görülen demir eksikliği anemisinin azaltılmasına katkı sağlayabileceği; bazı türlerin bu grupların günlük demir ihtiyacının en az %25'ini karşılayabildiği bildirilmektedir (Egun ve ark. 2023).

Balık kızartma işlemi sırasında önemli miktarda su kaybederken yağ çeker; bu durum hem sindirimi zorlaştırabilir hem de özellikle çocuklar ile yaşlı bireylerde metabolik açıdan olumsuz sonuçlara yol açabilir. Kızartma, balığın besin değerinde belirgin değişimlere neden olur ve özellikle omega-3 yağ asitleri açısından kayıplar ortaya çıkar. Yapılan çalışmalar, kızartma sırasında EPA ve DHA düzeylerinin anlamlı biçimde azaldığını göstermektedir. Derin yağda kızartmada EPA'nın yaklaşık %27, DHA'nın ise %16 oranında düştüğü; tavada kızartmada ise EPA'da %7'ye, DHA'da %4'e varan kayıplar olduğu bildirilmiştir (Oluwaniyi ve ark. 2010; Şengör ve ark. 2013). Kızartma sırasında bu düşüş de kullanılan yağ türünün önemli olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda kızartmada kullanılan margarinin en fazla kayba neden olduğu; mısır, soya, kolza, kanola ve hidrojenlenmiş bitkisel yağlarla yapılan kızartmalarda da EPA + DHA düzeylerinde düşüş görüldüğü ifade edilmiştir. Bazı araştırmalarda da Ayçiçek, mısır, palm, soya ve hidrojenlenmiş yağlar n-3/n-6 oranını azaltırken; kanola yağının bu oranı artırabildiği belirtilmiştir (Tan ve ark. 2023).

Pişirme yöntemleri balığın protein içeriğini de etkiler. Yağda kızartma, ızgara ve fırında pişirme sonrası protein oranında artış görülebileceği ifade edilmektedir. Amino asit profili açısından bakıldığında da kızartma işlemi lösin ve treonin gibi bazı amino asitlerde de düşüşe neden olur. Bu nedenle derin yağda kızartma yerine ızgara, fırın veya yağ eklemeden yapılan tava pişirme yöntemlerinin tercih edilmesi önerilmektedir (Şengör ve Ceylan, 2018; Şengör ve ark. 2013).

Balıklarda karbonhidrat miktarı genellikle %0–0,5 düzeyindedir; kültür balıklarında ise çığ ürünlerde bu oran %0,13–1,95 arasında değişebilir. Pişirme yöntemleri karbonhidrat içeriğinde de değişikliklere yol açabilir. Örneğin ızgarada pişirilen balıklarda karbonhidrat içeriğinin belirgin şekilde arttığı, fırında pişirilenlerde ise bu değişimin daha sınırlı olduğu belirtilmiştir (Şen ve Uçar, 2021).

Farklı pişirme yöntemleri karşılaştırıldığında, mikrodalgada pişirmenin besin bileşiminde en az değişikliğe yol açtığı görülmektedir. Bu açıdan mikrodalga yöntemi sağlıklı beslenme açısından avantajlıdır. Izgara yöntemi, kızartmaya göre daha sağlıklı bir alternatif olsa da duyuşal açıdan bazı sınırlılıkları bulunabilir. Fırında pişirme ise hem pratik hem de lezzet ve doku açısından dengeli bir yöntem sunar. Genel olarak değerlendirildiğinde, su ürünlerinde besin değerini en fazla azaltan pişirme yöntemi derin

yağda kızartmadır. DHA ve EPA kayıpları kızartmada; haşlama, fırında pişirme veya buharda pişirme gibi diğer yöntemlere göre daha yüksektir. Buna karşılık fırınlama, ızgara, buharda pişirme ve mikrodalga yöntemleri balığın besin değerini korumada en başarılı pişirme teknikleri olarak kabul edilmektedir (Moradi ve ark. 2011; Şengör ve Ceylan, 2018; Ali ve ark. 2021).

6. BAZI BALIK TÜRLERİNDEKİ BESİNSEL BİLEŞİME PİŞİRME YÖNTEMLERİNİN ETKİSİ

Bazı balık türlerinin fırında ve kızartılarak pişirildiği bir çalışmada, somon balığının kızartılarak pişirilmesi sırasında tekli doymamış yağ asitleri değerinin yükseldiği, civa düzeyinin diğer yönteme göre 2 kat arttığı, çipura balığında ise fırında pişirme sırasında tekli doymamış yağ asitlerinin arttığı, civa değerinin pişirme yöntemlerinden etkilenmediği belirtilmiştir. Alabalıkta ise tekli doymamış yağ asidi değerlerinin kızartma işleminde azaldığı, civa değerinin ise fırında pişirme yönteminde arttığı vurgulanmıştır (Çaklı, 2020).

Karadeniz hamsisinin fırın ve mikrodalgada pişirildiğinde nem oranı değişmezken, lipid içeriği iki yöntemde de artmıştır. Izgarada pişirilen hamsilerde ise düşük yağ içeriği gözlemlenmiştir. Protein değerlerinin ise ızgara ve kızartma yönteminde yüksek olduğu, enerji değerinin ise pişirme yöntemlerinden etkilenmediği belirtilmiştir (Kocatepe ve ark. 2011; Uran ve Gokoglu 2014).

7. SONUÇ

Genel olarak değerlendirildiğinde su ürünleri, yüksek biyolojik değere sahip proteinleri, uzun zincirli omega-3 yağ asitleri (EPA ve DHA), esansiyel amino asitleri, vitamin ve mineralleri ile insan beslenmesinde önemli bir yere sahiptir. Ancak balık ve kabuklu su ürünleri hem kimyasal bileşimleri hem de yüksek su aktiviteleri nedeniyle hızlı bozulabilen gıdalar arasında yer alır.

Dünya genelinde balık ve su ürünleri, hayvansal protein ihtiyacının yaklaşık %14'ünü karşılamakta; özellikle gelişmekte olan ülkelerde sürdürülebilir gıda güvenliğinin temel bileşenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Beslenme uzmanları; EPA, DHA, D vitamini, kalsiyum ve iyot gibi kritik besin öğelerini aynı anda sağlayan balığın haftada en az 1–2 kez tüketilmesini önermektedir.

Pişirme yöntemleri balığın besin değerini belirgin şekilde etkileyebilir. Yüksek sıcaklık ve uzun süreli pişirme işlemleri (özellikle kızartma) EPA, DHA ve n-3/n-6 oranında kayıplara yol açabilmekte; ayrıca pişirme yağı ile balık dokusu arasındaki yağ asidi değişimi nedeniyle lipid kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Genel olarak kızartma sonrasında yağ ora-

nı artarken, beslenme açısından tercih edilme düzeyi düşmektedir. Izgara ve fırında pişirme yöntemleri, hem omega-3 kaybını sınırlamaları hem de balığın mineral ve protein içeriğini korumaları nedeniyle daha sağlıklı seçenekler olarak öne çıkmaktadır. Kurutma ve tütsüleme işlemleri ise nem miktarını azaltarak raf ömrünü uzatmakta ve mikroorganizmaların gelişimini sınırlandırmaktadır; ancak ısıya bağlı bazı besin kayıpları görülebilmektedir.

Sonuç olarak, balık ve diğer su ürünleri; kaliteli protein yapısı, kolay sindirilebilirliği, omega-3 yağ asitleri ve zengin vitamin–mineral içerikleri ile sağlıklı beslenmenin temel bileşenlerindendir. Balığın besin değerinin korunabilmesi için doğru avlama, uygun muhafaza–depolama koşulları, taze ürün seçimi ve sağlık açısından uygun pişirme yöntemlerinin tercih edilmesi gerekmektedir. Bu unsurlar bir arada uygulandığında, su ürünleri hem günlük besin gereksinimlerine katkı sağlayan hem de toplumun genel sağlığını destekleyen önemli bir besin kaynağı olarak öne çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

- Ahmed, I., Jan, K., Fatma, S., & Dawood, M. A. (2022). Muscle proximate composition of various food fish species and their nutritional significance: A review. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 106(3), 690-719..
- Ali, S., Ali, A., Rind, R. A., Ali, M., Mastoi, Z. A., Naz, S., ... & Khani, R. A. Q. (2021). Effect of cooking methods on nutritional and quality characteristics of fish. *Pakistan J. Agric. Res*, 34(2), 325-328.
- Alishahi, A., & Aider, M. (2012). Applications of chitosan in the seafood industry and aquaculture: a review. *Food and Bioprocess Technology*, 5(3), 817-830.
- Arason, S., Nguyen, M. V., Thorarinsdottir, K. A., Thorkelsson, G. (2014). Preservation of fish by curing. *Seafood processing: Technology, quality and safety*, 129-160.
- Aubourg, S. P., Torres, J. A., Saraiva, J. A., Guerra-Rodríguez, E., Vázquez, M. (2013). Effect of high pressure treatments applied before freezing and frozen storage on the functional and sensory properties of Atlantic mackerel (*Scomber scombrus*). *LWT-Food Science and Technology*, 53(1), 100-106.
- Balami, S., Sharma, A., Karn, R. (2019). Significance of nutritional value of fish for human health. *Malaysian Journal of Halal Research*, 2(2), 32-34.
- Bastías, J. M., Balladares, P., Acuña, S., Quevedo, R., Muñoz, O. (2017). Determining the effect of different cooking methods on the nutritional composition of salmon (*Salmo salar*) and chilean jack mackerel (*Trachurus murphyi*) filets. *PloS One*, 12(7). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0180993>
- Bastías, J. M., Balladares, P., Acuña, S., Quevedo, R., Muñoz, O. (2017). Determining the effect of different cooking methods on the nutritional composition of salmon (*Salmo salar*) and chilean jack mackerel (*Trachurus murphyi*) filets. *PloS One*, 12(7). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0180993>
- Beard, J. (2015). *James Beard's Theory and Practice of Good Cooking*. Open Road Media.
- Bezbaruah, G., A comparative study. *International Journal of Fisheries and Aquatic Studies*, 9(1), 223–226. <https://doi.org/10.22271/fish.2021.v9.i1c.2406>
- Buňka, F., Budinský, P., Zimáková, B., Merhaut, M., Flasarová, R., Pachlová, V., ... Buňková, L. (2013). Biogenic amines occurrence in fish meat sampled from restaurants in region of Czech Republic. *Food control*, 31(1), 49-52.
- Castro-González, M. I., Miranda-Becerra, D., Pérez-Gil, R. F. (2010). Riesgo-beneficio de algunos moluscos y pescados procesados en la dieta de los pacientes renales. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 60(1), 70-78.
- Çaklı, Ş. (2020). Türkiye’de bazı ticari balık türlerinde farklı pişirme yöntemlerinin beslenme ve bazı kalite parametreleri üzerine etkisi. Ege Üniversitesi. Erişim adresi:<https://hdl.handle.net/11454/107123> Erişim Tarihi:

01.12.2020

- Egun, N. K., Imadonmwiniyi, O. O., Iyoha, V. E., Oboh, I. P. (2023). Fish processing and nutrient availability: A study on the effect of drying methods on the nutritional content of selected fish species. *Food and Environment Safety Journal*, 22(1).
- Eraslan N, (2012). Pişirme Yöntemleri, Ankara, Detay Yayıncılık, p. 329.
- Ercan, ŞN., Aşkar, Ş., Konaş Aşkar, TK. (2023). Hayvansal Kaynaklı Fonksiyonel Besinler. In: Disiplinlerarası Bakış Açısıyla Sağlık Antropolojisi ve Sosyolojisi. Ed. Aşkar Ş, Tunçay GY. Livre de Lyon, Fransa.
- FAO, (2024). FishStat Plus-Universal software for fishery statistical time series Erişim Adresi: <http://www.fao.org/fishery/statistics/software/fishstat/en> Erişim Tarihi: 01.12.2024
- García-Soto, B., Sanjuás, M., Barros-Velázquez, J., Fuertes-Gamundi, J. R., & Aubourg, S. P. (2011). Preservative effect of an organic acid-icing system on chilled fish lipids. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 113(4), 487-496.
- Gisslen, W. (2010). *Professional cooking, college version*. John Wiley & Sons. USA.
- Hall, G. M. (2010). Freezing and chilling of fish and fish products. *Fish Processing: Sustainability and New Opportunities*, 77-97.
- Kaale, L. D., Eikevik, T. M., Rustad, T., Kolsaker, K. (2011). Superchilling of food: A review. *Journal of food engineering*, 107(2), 141-146.
- Kocatepe, D., Büyükkol, D., C., Altunyurt G., Ö., (2021). Selenyum, su ürünleri ve sağlık. *Sinop Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 6(2), 162-173. <https://doi.org/10.33484/sinopfbd.879034>
- Kocatepe, D., Turan, H., Taşkaya, G., Kaya, Y., Erden, R., Erdoğan, F. (2011). Effects of cooking methods on the proximate composition of black sea anchovy (*Engraulis encrasicolus*, Linnaeus 1758). <https://hdl.handle.net/11486/1361>
- Maltar-Strmečki, N., Ljubić-Beer, B., Laškaj, R., Aladrović, J., Džaja, P. (2013). Effect of the gamma radiation on histamine production, lipid peroxidation and antioxidant parameters during storage at two different temperatures in sardine (*Sardina pilchardus*). *Food Control*, 34(1), 132-137.
- Marimuthu, K., Thilaga, M., Kathiresan, S., Xavier, R., Mas, R. H. M. H. (2011). Effect of different cooking methods on proximate and mineral composition of striped snakehead fish (*Channa striatus*, Bloch). *Journal of Food Science and Technology*, 49(3), 373. <https://doi.org/10.1007/S13197-011-0418-9>
- Moradi, Y., Bakar, J., Motalebi, A. A., Syed Muhamad, S. H., Che Man, Y. (2011). A review on fish lipid: Composition and changes during cooking methods. *Journal of Aquatic Food Product Technology*, 20(4), 379-390.
- Oğuzhan, P., Yangılar, F. (2014). Su ürünlerinin hazır yemek teknolojisindeki yeri

- ve önemi. *Erzincan University Journal of Science and Technology*, 7(1), 65-76. <https://doi.org/10.18185/eufbed.91310>
- Oluwaniyi, O. O., Dosumu, O. O., Awolola, G. V. (2010). Effect of local processing methods (boiling, frying and roasting) on the amino acid composition of four marine fishes commonly consumed in Nigeria. *Food chemistry*, 123(4), 1000-1006.
- Pal, J., Shukla, B. N., Maurya, A. K., Verma, H. O., Pandey, G., Amitha, A. (2018). A review on role of fish in human nutrition with special emphasis to essential fatty acid. *International journal of fisheries and aquatic studies*, 6(2), 427-430.
- Sahoo, J., Chatli, M. K. (2016). *Textbook on Meat, Poultry and Fish Technology*. Daya Publishing House, a division of Astral International.
- Sampels, S. (2015). The effects of storage and preservation technologies on the quality of fish products: A review. *Journal of food processing and preservation*, 39(6), 1206-1215.
- Shallcross L, 2015. How to cook Alaska fish. Alaska, University of Alaska Fairbanks.
- Şen, A., Uçar, G. (2021). The effects of different cooking methods on some fatty acid composition in sea bass grown in marine, freshwater, and culture environments. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 37(3), 157-165.
- Şengör, G. F. Ü., Alakavuk, D. Ü., Tosun, Ş. Y. (2013). Effect of cooking methods on proximate composition, fatty acid composition, and cholesterol content of Atlantic Salmon (*Salmo salar*). *Journal of Aquatic Food Product Technology*, 22(2), 160-167.
- Şengör, G. F. Ü., Ceylan, Z. (2018). Türk mutfağında su ürünleri kültürü ve önemi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Eğirdir Su Ürünleri Fakültesi Dergisi*, 14(4), 386-398.
- Tacon, A. G., Metian, M. (2013). Fish matters: importance of aquatic foods in human nutrition and global food supply. *Reviews in fisheries Science*, 21(1), 22-38.
- Tan, K., Huang, L., Tan, K., Lim, L., Peng, Y., Cheong, K. L. (2023). Effects of culinary treatments on the lipid nutritional quality of fish and shellfish. *Food Chemistry: X*, 19, 100856.
- TEPGE, 2024. Su ürünleri. Tarım Ürünleri Piyasaları, Tarımsal Ekonomi ve Politika Geliştirme Enstitüsü.
- TÜİK, 2024. Su ürünleri istatistikleri. Türkiye İstatistik Kurumu, Ankara. <https://biruni.tuik.gov.tr/medas/?kn=97&locale=tr>
- Uçak, İ., Özogul, Y., Durmuş, M. (2011). The effects of rosemary extract combination with vacuum packing on the quality changes of Atlantic mackerel fish burgers. *International Journal of Food Science and Technology*, 46(6), 1157-1163.

Uran, H., Gokoglu, N. (2014). Effects of cooking methods and temperatures on nutritional and quality characteristics of anchovy (*Engraulis encrasicolus*). *Journal of Food Science and Technology*, 51(4), 722-728.

GLİOKSALAZ ENZİM SİSTEMİ: MOLEKÜLER MEKANİZMALAR VE HASTALIK TEMELLİ YAKLAŞIMLAR

Mehmet Mustafa İŞGÖR¹, Azime KÜÇÜKGÜL²

¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

E-mail: mmisgor@gmail.com ORCID: 0000-0002-1729-4717

²Munzur Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Su Ürünleri Yetiştiriciliği Bölümü, Hastalıklar Anabilim Dalı, Tunceli, Türkiye

E-mail: akucukgul@munzur.edu.tr ORCID: 0000-0002-0515-6667

1. GİRİŞ

Hücrede enerji eldesi sırasında çeşitli metabolik yolların kullanılmasına bağlı olarak açığa çıkan yan ürünlerin bir kısmını reaktif karbonil bileşikleri oluşturmaktadır. Bu bileşiklerin en önemlilerinden biri metil glioksal (MG) olup, özellikle glikoliz metabolizmasında trioz-fosfatların non-enzimatik bozunmasıyla ortaya çıkar (Morgenstern ve ark., 2020). MG, α -dikarbonil yapısı nedeniyle protein ve nükleik asitlerde spontan glikasyon reaksiyonlarını tetikler ve bu süreç sonunda ileri glikasyon ürünleri (AGE) olarak bilinen toksik modifikasyonların birikimine yol açar. Bu birikim karbonil stresinin artmasına, oksidatif dengenin bozulmasına ve çok sayıda patolojik sürecin başlamasına yol açtığı bilinmektedir (Maessen ve ark., 2015).

Bu potansiyel toksisiteyi sınırlamak için bir detoksifikasyon mekanizması olarak glioksalaz enzimleri görev almaktadır. Glioksalaz enzim sistemi başlıca iki enzimden oluşur: Glioksalaz I (GLO1) ve Glioksalaz II (GLO2). Bu iki enzim, hücre içi glutasyonu (GSH) kofaktör olarak kullanarak MG'nin hızlı ve etkili bir şekilde zararsız bir hale dönüştürülmesine önemli katkı sunarlar. Sistemin ilk basamağında MG ile GSH arasında doğal olarak oluşan hemitiyoasetal, GLO1 tarafından S-D-laktoilglutasyon ara ürününe dönüştürülür; ardından GLO2 bu ara ürünün hidrolizini katalizleyerek D-laktat üretir ve GSH'nin geri kazanımını sağlar. Böylece hücre MG kaynaklı reaktif karbonil stresini etkin biçimde kontrol altında

tutabilir (Thornalley, 1993, He ve ark., 2020).

Gliksalaz sisteminin başlıca enzimleri olan GLO1 ve GLO2, hücre içi metilglioksal düzeylerini düzenleyerek karbonil stresinin kontrolünde kritik rol oynar ve bu nedenle farklı hastalık süreçlerinde önemli biyokimyasal düğüm noktaları olarak kabul edilmektedir. MG birikimi ve gliksalaz sisteminin bozulması, oksidatif stres ve protein glikasyonunu arttırarak özellikle yaşa bağlı nörodejeneratif hastalıklarda patolojik süreçleri hızlandırmaktadır (Kuhla ve ark., 2007, Jiang ve ark., 2018).

Öte yandan birçok kanser türünde GLO1'in aşırı ekspresyon göstermesi, tümör hücrelerinin MG'nin sitotoksik etkilerinden kaçınmasını ve böylece proliferasyon ile kemoterapi direncinin güçlenmesini kolaylaştırmakta; bu nedenle GLO1 onkolojide potansiyel bir terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir (Kim ve ark., 2022, Alhujaily ve ark., 2024). Buna ek olarak gliksalaz sisteminin zayıf çalışması veya yetersiz MG detoksifikasyonu, tip 2 diyabet, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik bozukluklarda karbonil stresinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir; bu bulgular GLO1/GLO2 dengesinin metabolik ve vasküler sağlığın korunmasında önemli bir rol taşıdığını göstermektedir (He ve ark., 2020; Aragonès ve ark., 2021). Dolayısıyla gliksalaz sistemi, hem metabolik reaksiyonlar sonucu açığa çıkan toksik ara ürünlerin güvenli bir şekilde uzaklaştırılmasında kritik bir rol oynar, hem de hücrel stres adaptasyonunda etkili bir biyokimyasal düzenleyici olarak öne çıkar. Bu bölümde gliksalaz enzim sistemi ve hastalıklardaki rolü hakkında güncel bilgilerin verilmesi amaçlanmaktadır.

2. METİL GLİOKSAL VE ENDOJEN KAYNAKLARI

Metil glioksal hücrel metabolizmanın doğal bir yan ürünü olup, özellikle glikoliz sürecindeki trioz-fosfatların enzimatik olmayan bozunmasıyla ortaya çıkar. Bu nedenle sağlıklı hücre metabolizması sırasında bile belirli miktarda MG oluşumu kaçınılmazdır (Schalkwijk ve Stehouwer, 2020). Bununla birlikte MG üretimi yalnızca glikoliz ile sınırlı değildir; çeşitli glikolitik olmayan metabolik yollar da hücrel MG yüküne önemli ölçüde katkıda bulunabilir. Örneğin treonin ve glisin gibi bazı amino asitlerin katabolizması sırasında aminoaseton ara ürünü üzerinden MG oluşumu gerçekleşebilmektedir. Benzer şekilde keton cisimleri metabolizması kapsamında asetondan türeyen ara ürünler, özellikle açlık, ketoz veya diyabetik ketoasidoz gibi durumlarda MG oluşumunu arttırabilmektedir (Vašková ve ark., 2025).

Lipid peroksidasyonu da oksidatif stres koşullarında MG benzeri reaktif dikarbonil bileşiklerinin oluşumuna katkı sağlayan diğer bir önemli yoldur (Moldogazieva ve ark., 2023). Dolayısıyla MG oluşumu, birden fazla biyokimyasal kaynağı olan dinamik ve çok yönlü bir süreçtir.

Hücre içinde MG düzeylerinin yükselmesi, “dikarbonil stres” olarak adlandırılan ve proteinler, lipidler ve nükleik asitler üzerinde hızlı kimyasal modifikasyonların meydana geldiği toksik bir duruma yol açar. Bu süreç sonunda ileri glikasyon son ürünleri (AGE’ler) oluşur ve bu ürünlerin birikimi hücrel homeostazı bozarak fonksiyonel kayıplara neden olabilir. AGE birikimi, hücrel sinyal iletimi, proteostaz, mitokondriyal fonksiyon ve inflammatuar yanıt gibi pek çok temel biyolojik süreci olumsuz etkiler. MG’nin zararlı etkilerini sınırlayan en önemli detoksifikasyon mekanizması, glutatyon bağımlı glioksalaz sistemidir. GLO1 enzimi MG ve glutatyon arasında oluşan hemitiyoasetal ara ürününü S-D-laktoilglutatyona dönüştürürken, GLO2 bu bileşiği hidrolize ederek D-laktat üretir ve glutatyonun geri kazanımını sağlar. (Schalkwijk ve Stehouwer, 2020).

3. GLİOKSALAZ ENZİM SİSTEMİ

Glioksalaz enzim sistemi, metil glioksal gibi reaktif dikarbonil bileşiklerinin detoksifikasyonunda görev alan ve hemen tüm canlı türlerinde bulunan iki basamaklı bir enzim sistemidir. Sistem, glutatyon bağımlı GLO1 ve GLO2 enzimlerinden oluşur ve bu iki enzim birlikte hücrel karbonil stresinin kontrolünde temel bir savunma hattı sağlar. Güncel araştırmalar, glioksalaz sisteminin yalnızca toksik ara ürünlerin uzaklaştırılmasını sağlayan bir detoksifikasyon yolu değil; aynı zamanda hücrel homeostaz ve metabolik denge için kritik bir düzenleyici modül olduğunu göstermektedir (He ve ark., 2020).

Glioksalaz sisteminin hem prokaryotlarda hem de ökaryotlarda benzer yapıda ve aynı biyokimyasal işlevi yerine getiren GLO1 ve GLO2 enzimleri tarafından temsil edilmesi, bu yolağın büyük ölçüde değişmeden bulunduğunu ve hücrel yaşam için temel bir metabolik gereklilik olduğunu göstermektedir. Bu durum, farklı organizmalarda tanımlanmış GLO1 ve GLO2 izoform çeşitliliği ile birleştirildiğinde, sistemin yalnızca reaktif karbonillerden korunma amacıyla değil, aynı zamanda değişen metabolik ve çevresel koşullara dinamik yanıt verebilme kapasitesiyle evrimleştiğini ortaya koymaktadır (Morgenstern ve ark., 2020).

Glioksalaz sisteminin ilk basamağını oluşturan GLO1 enzimi, metilglioksal detoksifikasyonunun hız sınırlayıcı enzimi olarak kabul edilir ve metal iyonu ile aktive olan bir izomeraz yapısındadır. GLO1 çoğu memelide Zn^{2+} veya Ni^{2+} ile etkileşerek aktif hâle gelir ve bu metal iyonları, enzimin katalitik etkinliğini artıran kritik yapısal stabiliteyi sağlar (Thornalley, 1990). Enzim, MG ve glutatyon (GSH) arasında spontan olarak oluşan hemitiyoasetal ara ürününü bağlayarak, bu bileşiğin hızlı biçimde S-D-laktoilglutatyona dönüşmesini katalize eder. Normal koşullarda yavaş ilerleyen bu reaksiyon, GLO1 aktivitesi olmaksızın MG birikimine ve karbonil stresinin artmasına yol açar; bu nedenle GLO1, detoksifikasyon akışının en

temel hız belirleyici basamağı olarak değerlendirilir (Anaya-Sánchez ve ark., 2021). GLO1'in katalitik performansı glutatyon düzeyleri ve hücre içi redoks durumu tarafından doğrudan etkilenir; bu nedenle oksidatif stres ve metabolik bozulma gibi koşullarda enzim aktivitesi hızla modüle edilebilir (Aşkar ve ark. 2017; He ve ark., 2020).

Gliksalaz enzim sisteminin ikinci basamağını katalize eden GLO2 enzimi metal-bağımlı bir tiyoester hidrolaz olup, detoksifikasyon sürecinin tamamlanmasında ve hücrel glutatyon döngüsünün korunmasında kritik bir rol oynamaktadır. İnsan GLO2 üzerinde yapılan kristalografi ve metal analizleri, enzimin aktif bölgesinin Zn1 ve Zn2 olarak adlandırılan iki çinko iyonundan oluştuğunu ve bu iyonların kataliz için zorunlu olduğunu göstermektedir. Bu hidroliz sonucunda D-laktat oluşur ve glutatyon (GSH) yeniden serbest hâle getirilir, böylece glutatyon döngüsünün sürekliliği sağlanır (Scirè ve ark., 2022). GLO2'nin katalitik mekanizması, GLO1 tarafından üretilen S-D-laktolglutatyonun metal iyonu tarafından stabilize edilen bir nükleofilik su molekülü ile hidrolizini içerir; bu reaksiyon sonucunda D-laktat oluşur ve glutatyon (GSH) serbest bırakılarak yeniden kullanılabilir duruma getirilir (Silva ve ark., 2013). Fonksiyonel çalışmalar, GLO2 aktivitesindeki azalmanın hücre içinde S-D-laktolglutatyon birikimine yol açtığını ve bunun hem glutatyon geri dönüşümünü sınırladığını hem de karbonil stresine bağlı sekonder hasarı artırdığını göstermektedir (Anaya-Sánchez ve ark., 2021).

Gliksalaz sistemi, hücrel MG detoksifikasyonunun ana ve en hızlı yoludur; ancak MG'nin yalnızca GLO1–GLO2 tarafından metabolize edilmediği, glutatyon bağımsız alternatif yolların da sürece katkı sağladığı bilinmektedir. Özellikle bakterilerde gerçekleştirilen moleküler-genetik çalışmalar MG'nin aldo-keto redüktazlar (AKR) ve aldehit dehidrogenazlar (ALDH) gibi farklı enzimler tarafından da dönüştürülebildiğini göstermiştir (Ko ve ark., 2005; Xu ve ark., 2006). Bu alternatif yolların gliksalaz sistemine kıyasla daha düşük hızda çalıştığı, ancak özellikle MG yükünün arttığı veya glutatyon düzeylerinin azaldığı stres koşullarında tamamlayıcı detoksifikasyon mekanizmaları olarak önem kazandığı bilinmektedir (Lee ve Park, 2017).

3.1. Gliksalaz Enzim Sisteminin Klinik Önemi

Metilgliksal (MG), hücrel metabolizmanın kaçınılmaz bir yan ürünü olmasına karşın fizyolojik sınırların üzerine çıktığında protein, lipid ve nükleik asitler üzerinde güçlü glikotoksik etkilere sahip reaktif bir dikarbonildir. Bu nedenle MG'nin detoksifikasyonundan sorumlu gliksalaz sistemi (GLO1–GLO2), hücrelerin karbonil yükünü dengeleyen ve redoks bütünlüğünü koruyan temel bir savunma eksenini olarak öne çıkar. GLO1 aktivitesindeki azalma, glutatyon döngüsünün bozulması veya metabolik

stres altında MG üretiminin hızlanması, AGE oluşumunun artmasına ve buna bağlı olarak diyabetik komplikasyonlardan nörodejeneratif süreçlere, endotel disfonksiyonundan kansere kadar çok farklı patolojilerde ortak bir patomekanizma oluşturur. Buna karşılık tümör dokularında gözlenen GLO1 aşırı ekspresyonu, artmış glikolitik metabolizma ile uyumlu bir biyokimyasal avantaj sağlayarak hücre proliferasyonu, invazyon kapasitesi ve kemorezistansın gelişimine aracılık etmektedir. GLO2'nin glutatyon geri dönüşümündeki rolü ise MG detoksifikasyonuna katkıda bulunmanın yanı sıra, hücresel antioksidan kapasitenin sürekliliği açısından da kritik öneme sahiptir.

3.1.1. Diyabet ve Diyabetik Komplikasyonlarda Gliksalaz Enzim Sisteminin Rolü

Diyabette artan glikoliz akışı sonucunda trioz fosfatların birikimi, reaktif dikarbonil bileşiği olan metilgliksalin (MG) aşırı üretimine yol açmakta ve karbonil stresinin merkezinde yer alan bu molekül protein, lipid ve DNA üzerinde hızlandırılmış glikasyon reaksiyonları aracılığıyla hücre hasarı arttırmaktadır (Rabbani ve Thornalley, 2011). MG'nin fizyolojik düzeyde tutulmasından sorumlu olan gliksalaz sistemi, özellikle GLO1'in glutatyon aracılığıyla MG'yi hızla detoksifiye etmesi ve GLO2'nin glutatyonu geri kazandırmasıyla karbonil yükünü sınırlandıran temel savunma hattını oluşturur. Ancak diyabetik metabolik ortamda artan oksidatif stres, glutatyon havuzunun azalması ve MG üretim hızının yükselmesi, bu sistemi işlevsel sınırlarının ötesine zorlayarak hem MG birikimini hem de AGE oluşumunu hedef dokularda belirgin biçimde artırdığı ve bunun diyabetik komplikasyonların patogenezinde merkezi bir rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Hanssen ve ark., 2015; Kontaş Aşkar ve ark., 2019; Schalkwijk ve Stehouwer, 2020). GLO1 aktivitesindeki düşüşün yalnızca substrat yükündeki artıştan değil, aynı zamanda diyabette ortaya çıkan post-translasyonel modifikasyonlardan kaynaklandığı gösterilmiştir.

MG detoksifikasyonunun ana bileşeni olan gliksalaz sisteminin diyabetik ortamlarda bozulduğu; özellikle GLO1 ekspresyonunun hipoksi-indüklenebilir faktör HIF-1 α tarafından baskılandığı ve MG birikiminin buna paralel olarak arttığı bildirilmiştir. Ayrıca diyabette kronik NF- κ B aktivasyonunun, Nrf2 aracılı GLO1 transkripsiyonunu antagonize ederek karbonil detoksifikasyon kapasitesini azalttığı gösterilmiştir (Hanssen ve ark., 2015). Bu transkripsiyonel baskılanmaya ek olarak GLO1'in post-translasyonel düzeyde de etkilendiği; özellikle nitrik oksit aracılı S-nitrozilasyonun ve belirli rezidülerin modifikasyonunun GLO1 aktivitesini geri dönüşümlü biçimde inhibe ettiği rapor edilmiştir (Birkenmeier ve ark., 2010; Tsikas ve ark., 1999). Aragonés ve ark. (2021), GLO1'in belirli serin rezidülerinden fosforilasyonunun enzimin kararlılığını azalttığını; oksidatif modifikasyonların ise proteinin hem kinetik özelliklerini hem

de hücre içi yarı ömrünü olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur. Böylece diyabetik dokuda oksidatif stresin yükselmesi, GLO1'in hem yapısal bütünlüğünü hem de fonksiyonunu zayıflatarak MG detoksifikasyon kapasitesini daha da düşürmektedir. Bu süreç retina, böbrek, periferik sinirler ve damar duvarında AGE birikerek diyabetik retinopati, nefropati ve nöropati gibi komplikasyonları tetiklemekte; nitekim diyabetik polinöropati gelişiminde sinir dokusunda MG birikiminin arttığı ve bunun GLO1 ekspresyonundaki düşüşle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Andersen ve ark., 2018; Maessen ve ark., 2020). Ayrıca MG'nin beta hücre fonksiyonunu doğrudan etkileyerek TRPA1 aktivasyonu üzerinden insülin sekresyonunu bozduğu (Cao ve ark., 2012), yüksek MG düzeylerinin HDL fonksiyonunu zayıflatarak diyabetik ateroskleroz riskini artırdığı da gösterilmiştir (Geoffrion ve ark., 2014).

3.1.2. Kanser Biyolojisinde Gliksalaz Enzim Sisteminin Rolü

Kanser hücrelerinde artmış glikolitik akışa eşlik eden metilgliksal (MG) üretimindeki yükselme, dikarbonil stresinin belirgin biçimde artmasına ve tümör hücrelerinde MG'nin sitotoksik etkilerine karşı adaptif mekanizmalar geliştirmesine yol açmaktadır. Genomik analizler, GLO1 ekspresyonunun tümör tipleri arasında anlamlı heterojenlik sergilediğini, bazı kanser türlerinde aşırı eksprese edildiğini göstermektedir (Alaseem ve ark., 2025). Yapılan çalışmalar, GLO1'in MG detoksifikasyonunu güçlendirerek proliferasyon ve hücre canlılığını desteklediğini; GLO1 kaybının ise MG birikimine bağlı büyüme baskılanması ve sitotoksisiteyi tetiklediğini göstermektedir (Rabbani ve Thornalley, 2022). Birlikte ele alındığında, GLO1 kanser hücrelerinin metabolik stres altında hayatta kalmasına olanak sağlayan ve tedavi yanıtını biçimlendiren merkezi bir metabolik düğüm noktasıdır.

Meme kanserinde gliksalaz sistemi belirgin bir yeniden düzenlemeye uğramaktadır. Rulli ve ark. (2001), hem GLO1 hem de GLO2'nin tümör dokusunda normal meme epiteline kıyasla anlamlı ölçüde yükseldiğini ve bunun artmış glikolize bağlı MG yüküne karşı gelişen metabolik bir adaptasyon olduğunu ortaya koymuştur. Fonseca-Sánchez ve ark. (2012), GLO1 aşırı ekspresyonunun yüksek tümör derecesi ile güçlü biçimde ilişkili olduğunu göstermiş ve GLO1'i agresif fenotipin potansiyel bir belirleyicisi olarak tanımlamıştır. Guo ve ark. (2016) ise GLO1'in işlevsel rolünü ortaya koyarak, GLO1 inhibisyonu veya MG birikiminin artırılmasıyla proliferasyonun baskılandığını, migrasyon ve invazyonun azaldığını ve apoptotik yanıtın güçlendiğini; bu etkilerin MAPK sinyal ağındaki yeniden düzenlenmelerle ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca Wang ve ark. (2022), GLO1 yüksekliğinin kötü prognoz, metastatik eğilim ve kemoterapi direnciyle ilişkili olduğunu; ancak belirli bağlamlarda GLO1 kaybının da ikincil adaptasyon mekanizmaları üzerinden tümör davranışını etkileyebile-

bileceğini vurgulamıştır.

Benzer biçimde, melanomada GLO1 metabolik stresin yönetilmesinde ve tümör progresyonunun sürdürülmesinde çok boyutlu bir düzenleyici işlev üstlenmektedir. Melanom hücrelerinin artmış glikolitik akışın sonucu olarak yükselen MG yükünü kontrol edebilmek için GLO1'i belirgin şekilde upregüle ettiği, bu artışın proliferasyon, invazyon ve stres toleransına katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Yumnam ve ark., 2021). GLO1 baskılanması, MG birikimi aracılığıyla artmış apoptoz, proliferasyon kaybı ve invazyonun zayıflaması gibi anti-tümör sonuçlar doğurmuştur (Zou ve ark., 2015; Bair ve ark., 2010). CRISPR/Cas9 aracılı silme çalışmaları ise GLO1'in TXNIP regülasyonu, metabolik yeniden programlama ve proliferatif-invazif fenotip dengesi üzerinde kritik bir belirleyici olduğunu; GLO1 kaybının proliferasyonu artırırken metastatik kapasiteyi azalttığını göstermiştir (Jandova ve Wondrak, 2021).

Prostat kanserinde de GLO1 hem erken lezyonlarda hem de metastatik evrelerde tümör biyolojisini şekillendiren önemli bir düzenleyicidir. Yüksek dereceli PIN odaklarında GLO1 ekspresyonu çoğu invaziv tümörden dahi yüksek bulunmuştur (Rounds ve ark., 2021). Metastatik prostat kanserinde GLO1'in MG detoksifikasyonunu sürdürerek PD-L1 ekspresyonunu stabilize ettiği ve böylece immün kaçış mekanizmalarına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. GLO1 baskılanmasıyla MG birikimi artmış, PD-L1 düzeyleri düşmüş ve tümör hücreleri T-lenfosit aracılı sitotoksisteye daha duyarlı hâle gelmiştir (Antognelli ve ark., 2021).

Kolorektal kanserde GLO1 ekspresyonu anlamlı biçimde yükselmekte ve bu artış proliferasyon, migrasyon ve invazyon kapasitesinin sürdürülmesine katkı sunmaktadır. GLO1 baskılanması MG birikimini artırarak STAT1-bağımlı apoptotik yanıtı güçlendirmektedir (Chen ve ark., 2017). Klinik örneklerde GLO1 düzeylerinin normal kolona kıyasla yüksek, MG-türevli AGE birikiminin ise düşük olması, tümörün karbonil stresini gidermek için glioksalaz sistemini etkin biçimde kullandığını göstermektedir. Yüksek GLO1 ekspresyonu özellikle erken evrede bağımsız kötü prognoz belirteci olarak tanımlanmıştır (Sakellariou ve ark., 2016). Mide kanserinde 6p21 amplifikasyonunun en baskın genetik değişimlerden biri olduğu ve bölgedeki genler arasında GLO1'in güçlü bir tümör itici olarak öne çıktığı gösterilmiştir. GLO1 susturulması proliferasyonu azaltmakta, tümör oluşumunu baskılamakta ve glikoliz-PPP-TCA metabolitlerinde geniş çaplı düşüşle enerji metabolizmasını zayıflatmaktadır. Ayrıca GLO1 kaybı NF-κB ve AP-1 gibi tümörle ilişkili transkripsiyonel ağları da zayıflatmakta; GLO1 inhibitörleri çok sayıda mide kanseri hücre hattında büyümeyi baskılamaktadır (Hosoda ve ark., 2015). Servikal kanserde transkriptomik ve IHK analizleri, GLO1'in hem CIN lezyonlarında hem invaziv tümörlerde belirgin şekilde arttığını göstermiştir. Fonksiyonel deneylerde

GLO1 inhibisyonu proliferasyon ve migrasyonu baskılamış; BCL2/BAX dengesini değiştirerek apoptozu kolaylaştırmıştır. Tek hücreli RNA analizleri, yüksek GLO1'in artmış glikolitik metabolizma ile ilişkili olduğunu ve GLO1'in bu tümör tipinde metabolik adaptasyonun temel bir bileşeni olduğunu göstermektedir (Kim ve ark., 2024).

Akciğer kanserinde GLO1 inhibisyonunun ferroptotik hücre ölümünü indükleyen bir metabolik kırılma oluşturduğu görülmüştür. Sistein türevi hidroksamik asit bir bileşiğin güçlü GLO1 inhibisyonu, ROS artışı ve GSH azalması ile ferroptozu tetiklediği ve bu etkinin Liproxstatin-1 ile geri döndürüldüğü bildirilmiştir. Moleküler modelleme, bu bileşiğin GLO1'in Zn^{2+} içeren aktif bölgesine yüksek afiniteli bağlandığını göstermiştir (Martínez-Miranda ve ark., 2025). Orofaringeal skuamöz hücreli karsinomda yüksek GLO1 ekspresyonu argiprimidin birikimi ile pozitif ilişkili bulunmuş; MG'ye maruziyetle GLO1 düzeyi daha da artmıştır. Düşük GLO1 ekspresyonlu hücrelerin MG'ye daha duyarlı olması, GLO1'in karbonil stresi yönetmede adaptif önemini göstermektedir. GLO1 inhibisyonu koloni oluşumunu baskılamış ve nükleer GLO1 yüksekliği kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (Kreycy ve ark., 2017). Renal hücreli karsinomda GLO1 E111A polimorfizmi (419C aleli) artmış hastalık riskiyle ilişkilidir; belirli RAGE varyantları ise tümör agresifliğiyle bağlantılıdır (Chocholatý ve ark., 2015). RCC dokularında GLO1 ekspresyonu ve aktivitesi yükselmekte, metastatik potansiyeli yüksek hücrelerde bu artış daha belirgin olmakta ve GLO1'in MG kaynaklı strese karşı hücrel sağkalımı desteklediği görülmektedir (Antognelli ve Talesa, 2018).

MG'nin kemoterapötik ajanlarla indüklenebildiği ve bunun ilaç yanıtının belirlenmesinde önemli bir biyokimyasal ara basamak olduğu gösterilmiştir. MG birikimi hücre döngüsünü baskılayabilirken, bu etkinin şiddeti hücrenin GLO1 aktivitesine bağlıdır. Yüksek GLO1 düzeyi MG'ye karşı direnç sağlarken, düşük GLO1 düzeyi hücreleri MG stresine duyarlı hâle getirmektedir. MG üretim profilleri tedavi yanıtının öngörülmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir (Alhujaily ve ark., 2021). Küçük molekül inhibitörlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalarda, quinolin/naftalen temelli diazenil-benzenesülfonamid türevlerinin GLO1'i yüksek afiniteli şekilde hedeflediği, Zn^{2+} iyonuna bidentat bağlanmayı mümkün kılan yapısal motiflerin inhibitör gücünde belirleyici olduğu gösterilmiştir. Tiazol halkasının eklenmesi inhibitör etkinliği artırmış; SAR analizleri metal şelasyonu, iyonize gruplar ve hidrofobik cebin doldurulmasının temel yapısal gereklilikler olduğunu doğrulamıştır (Al-Qudat ve ark., 2024). GLO1 inhibitörlerine yönelik geniş kapsamlı derlemeler, doğal ürün temelli bileşiklerden GSH-türevlerine, non-GSH küçük moleküllerden FBDD yaklaşımıyla geliştirilen bileşiklere kadar uzanan geniş bir kimyasal çeşitliliğin bulunduğunu ve bunların hem onkolojik hem nöropsi-

kiyatrik bağlamlarda terapötik potansiyel taşıdığını göstermektedir (Jin ve ark., 2020). İlaveeten, çeşitli doğal ve sentetik metal-şelatlayıcı bileşiklerin GLO1 inhibisyonu, sitotoksiste, antiinflamatuvar ve antioksidan aktiviteler açısından değerlendirildiği çalışmalarda, özellikle 4-hidroksiestradio-lün güçlü bir GLO1 inhibitörü olduğu doğrulanmış; shikonin, tolcapone ve hispidin gibi diğer bileşiklerin de orta derecede inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu bileşiklerin eşzamanlı antikanser ve antiinflamatuvar özellikler taşıdığı belirtilmiştir (Al-Qazzan ve ark., 2025).

3.1.3. Ateroskleroz Oluşumunda Gliksalaz Enzim Sisteminin Rolü

Aterosklerozun temel patofizyolojik süreçlerinden biri, glikolitik akışın artması, oksidatif stres ve inflamasyonla hızlanan metilgliksal (MGO) birikimi ve buna paralel olarak GLO1 aktivitesinin azalmasıyla ortaya çıkan dikarbonil stresidir. MGO birikimi endotelial hücrelerde NO biyoyararlanımının azalması, eNOS fosforilasyonunun bozulması, NADPH oksidaz kaynaklı ROS üretiminin artması ve RAGE aracılı pro-inflamatuvar sinyallerin aktivasyonu gibi mekanizmalar üzerinden endotel fonksiyonunun zayıflamasına yol açar; vasküler gevşeme kapasitesinin düşmesi, damar tonusunun bozulması ve Endotelin-1 artışı gibi etkiler bu disfonksiyonun önemli çıktılardır (Nigro ve ark., 2017). MGO ve diğer dikarbonillerin aracılığıyla hızlanan AGE birikimi, aterosklerotik hasarı daha da pekiştiren bir mekanizma olup, RAGE aktivasyonu ile inflamatuvar gen ekspresyonunu artırır ve oksidatif stresi derinleştirir. Bu reseptör aracılı yanıt aynı zamanda GLO1'i baskılayarak karbonil stresini artıran ileri besleme döngüsü oluşturur. Makrofajlarda AGE birikimi kolesterol akışını zayıflatır, ABCA1/ABCG1 ekspresyonunu düşürür ve köpük hücresi oluşumunu hızlandırarak erken plak gelişimine katkıda bulunur (López-Díez ve ark., 2016). GLO1 aktivitesinin azaltıldığı deneysel modellerde MG-türevli AGE birikiminin belirginleşmemesi, karbonil stresinin aldo-keto redüktazlar gibi alternatif yollar tarafından da kısa vadede telafi edilebildiğine işaret etmektedir. GLO1 knockdown'ın aterosklerotik plak gelişimini arttırmaması da MG detoksifikasyonunun tek bir enzimle sınırlı olmadığını ve aterogenezdeki rolünün bu duruma bağlı olduğunu düşündürmektedir (Wortmann ve ark., 2016).

Diyabetik vasküler dokuda MG birikimi protein karbonilasyonu ve oksidatif stres artışı yoluyla aterosklerotik süreci hızlandırır. Diyabette azalan glutatyon (GSH) düzeyleri, MGO eliminasyonunu sınırlayarak endotel hasarını derinleştirir. GSH prekürsörü N-asetilsistein (NAC) uygulaması MG birikimini azaltmış, SOD-1 ve GPX-1 gibi antioksidan savunma bileşenlerini artırmış ve Akt/eNOS fosforilasyonunu normalleştirerek NO biyoyararlanımını iyileştirmiştir; bu bulgular MG-GSH dengesinin diyabetik aterosklerozda belirleyici rolünü göstermektedir (Fang ve

ark., 2021). Tip 1 diyabet modellerinde MGO birikiminin arter duvarında kollajen liflerinin yeniden yönelimini bozarak viskoelastik özellikleri zayıflattığı gösterilmiştir. Ayrıca diyabetik olmayan bireylerde bile HbA1c düzeyinde hafif bir artışın karotid plaklarda GLO1 aktivitesinin anlamlı azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (Peters ve ark., 2016). Bu bulgular, GLO1'in diyabet kaynaklı arteriyel yapısal bozulmanın önemli bir düzenleyicisi olduğunu göstermektedir (Pencheva ve ark., 2025). Diyabette ve yaşlanmaya bağlı inflamatuvar durumlarda GLO1 düzeyinin azalması, oksidatif stres, epigenetik değişiklikler ve protein inaktivasyonu gibi süreçlerin hızlanmasına katkıda bulunarak vasküler yaşlanmayı hızlandırır (Schalkwijk, 2015).

3.1.4. Nörodejeneratif Süreçlerde Glioksalaz Yolu

Beyin dokusu yüksek metabolik hızı, oksitlenebilir substrat zenginliği ve sınırlı antioksidan kapasitesi nedeniyle karbonil stresine ve oksidatif hasara özellikle duyarlıdır. Bu bağlamda, glioksalaz sistemi reaktif dikarbonillerin, özellikle metilglioksalin MG detoksifikasyonunda temel bir savunma hattı oluşturarak nöronal homeostazın sürdürülmesinde kritik rol oynar (Desai ve ark., 2010). Yaşlanmayla birlikte kronik, düşük dereceli inflamasyon ve MG aracılı oksidatif yük giderek artar; bu durum sinyal ağlarını bozarak nöronal fonksiyonlarda ilerleyici kayıplara zemin hazırlar. Artmış MG ve oksidatif stres düzeyleri, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda hızlanmış hücresel yaşlanma süreçleriyle güçlü biçimde ilişkilendirilmiştir (More ve ark., 2013; Hipkiss, 2017).

Alzheimer hastalığında artmış metilglioksal (MG) üretimi, hem gelişmiş glikasyon son ürünlerinin (AGE) birikimini hızlandırmakta hem de oksidatif stres ve inflamasyonun kronikleşmesine aracılık ederek nörodejeneratif süreçleri derinleştirmektedir. MG ve MG-türevli AGE'ler, özellikle Aβ plakları ve hiperfosforile tau içeren nörofibriller yumaklarda yoğun şekilde birikerek protein çapraz bağlanmasını, proteaz direncini ve agregasyon eğilimini artırmaktadır (Iqbal ve ark., 2009). MG'nin indüklediği ROS yükselişi, mitokondriyal membran potansiyelinin bozulmasına, ATP düşüşüne ve MAPK yolaklarının (JNK, p38) aktivasyonuna neden olarak nöronal apoptozu tetiklediği bilinmektedir (Huang ve ark., 2008). Ayrıca MG, tau hiperfosforilasyonunu artıran GSK-3β aktivasyonu ve fosfataz (PP2A) inhibisyonu gibi çift taraflı etkilerle sitoskeletal bozulmayı hızlandırmakta; AGE birikimi mikrogial ve astrositik aktivasyonu artırarak inflamatuvar yanıtı daha da pekiştirmektedir (Angeloni ve ark., 2014).

Yaşlanma ve nörometabolik stres boyunca dikarbonil yükün artması, Nrf2 ve GLO1'in birlikte yürüttüğü detoksifikasyon kapasitesini belirleyici önemli bir unsur hâline getirir. Artan bulgular, bu süreçte GLO1 ile Nrf2 arasında çift yönlü ve hassas bir düzenleyici etkileşim bulunduğunu

göstermektedir. Nrf2, glutatyon geri dönüşümünü sağlayan genleri aktive ederek GLO1'in katalitik faaliyetinde zorunlu olan GSH'nin sürdürülebilirliğini sağlar; buna karşılık GLO1'in GSH tüketimi Nrf2 aktivasyonunu uyaran bir sinyale dönüşebilmektedir. Ancak aşırı AGE oluşumu ve buna eşlik eden oksidatif stres koşullarında, hem GLO1'in detoksifikasyon kapasitesi hem de Nrf2'nin koruyucu yanıtı eşzamanlı olarak tükenmektedir (Mastrocola, 2017). Yapılan in vitro deneylerde sulforaphane gibi Nrf2 indükleyicileri, Nrf2 aktivasyonu ile GLO1 ekspresyonunun paralel biçimde arttığını göstermiştir. Benzer şekilde, yüksek glukoz altında mangiferin uygulaması hem Nrf2 aktivasyonunu hem de GLO1 ekspresyonunu artırarak nöronal karbonil stresini azaltmıştır (Liu ve ark, 2017). Ayrıca rotenonla oluşturulan Parkinson modelinde vildagliptin tedavisi, AGE-RAGE yolağının baskılanmasıyla eşzamanlı Nrf2 aktivasyonu göstererek GLO1'in dolaylı olarak dahil olduğu ortak bir nöroprotektif mekanizmaya işaret etmektedir (Abdelsalam ve Safar, 2015).

3.1.5. Gliksalaz Enzim Sisteminin Diğer Hastalıklardaki Rolü

Gliksalaz sistemi, özellikle GLO1 aktivitesi, karbonil stresin düzenlenmesinde merkezi bir rol üstlendiği için non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında (NAFLD) hepatik GLO1 ekspresyonunun azalması, hepatositlerde metilgliksal (MG) birikimi ve artmış karbonil stres ile ilişkilendirilmiştir (Spanos ve ark., 2018). AGE birikimi RAGE aracılığıyla oksidatif stres üretimini, inflamasyonun kronikleşmesini ve hücre hasarı artıran ve diyabetik komplikasyonlar, kardiyovasküler hastalıklar, renal yetmezlik, kanser ve nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde ortak bir mekanizma olarak tanımlanmakta; GLO1 azalması da bu döngüyü daha da güçlendirmektedir (Reynaert ve ark., 2023). Kronik karaciğer hastalıklarında Glo-1/AGE/RAGE eksenini belirgin biçimde bozulmakta ve bu durum fibrozis ile hepatoselüler karsinom gelişimini destekleyen önemli bir patomekanizma oluşturmaktadır. Siroz modellerinde Glo-1 düzeylerinin azaldığı; bunun sonucunda MGO birikimi, AGE oluşumu ve RAGE aracılı oksidatif-enflamatuvar yanıtın arttığı gösterilmiştir (Yamagishi ve Matsui, 2015).

Böbrek dokusunda glikatif stresin artması hem AGE birikimi hem de RAGE aktivasyonunun tetiklediği oksidatif stres, inflamasyon ve fibrozisin meydana gelmesine sebep olur. GLO1, MG ve diğer reaktif dikarbonyllerin detoksifikasyonu ile AGE oluşumunu sınırlandırarak böbrek dokusunu glikatif stresin zararlı etkilerinden koruyan temel anti-glikasyon mekanizmasıdır (Inagi, 2016).

Adipoz dokuda ise obezite ve metabolik sendrom koşullarında MG birikiminin artması, insülin sinyalinde karbonil modifikasyonlarına, leptin-adiponektin dengesinin bozulmasına ve inflamatuvar yanıtın güçlenme-

sine yol açmaktadır (Matafome ve ark., 2012). Metabolik sendromda artan glikasyon ürünleri, oksidatif stres ve inflamasyon hem insülin direncinin hem de hepatik hasarın belirgin belirleyicileridir. Yüksek sakkaroz tüketimiyle oluşturulan metabolik sendrom modelinde MGO, AGE'ler, oksidatif stres belirteçleri ve NF- κ B ekspresyonu artarken, GLO1 aktivitesinin belirgin biçimde azaldığı gösterilmiştir (MahdaviFard ve ark., 2021). Ayrıca, metabolik sendromlu obezlerde serum AGE düzeyleri belirgin biçimde artmış; bu artış insülin direnci ve inflamasyon belirteçleriyle pozitif, SIRT1–AGER1–GLO1 gibi koruyucu mekanizmalarla ise negatif ilişki göstermiştir. Bulgular, AGE birikiminin “sağlıklı” ve “riskli” obeziteyi ayıran kritik bir biyobelirteç olabileceğini ve diyetle AGE alımının azaltılmasının metabolik riski düşürmede anlamlı bir hedef olabileceğini düşündürmektedir (Uribarri ve ark., 2015).

4. SONUÇ

Gliksalaz sistemi, özellikle GLO1'in düzenleyici rolü, karbonil stresin sınırlandırılmasında temel bir biyokimyasal savunma hattı oluşturarak çok sayıda hastalığın patofizyolojisinde belirleyici bir konuma sahiptir. Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar, kronik böbrek ve karaciğer hastalıkları, obezite ve yaşlanma gibi geniş bir klinik yelpazede metilgliksal (MG) birikiminin artması ve GLO1 aktivitesinin azalması, oksidatif stres, inflamasyon, proteostaz bozulması ve hücrel disfonksiyonun ortak mekanizmaları olarak öne çıkmaktadır. Literatürde bu alanda yapılan çalışmalar, GLO1'in genetik, epigenetik ve post-translasyonel düzeylerde baskılanmasının hastalık ilerleyişini hızlandığını; buna karşılık GLO1 ekspresyonunun indüklenmesi veya enzim aktivitesinin artırılması yoluyla gliksalaz sisteminin hedeflenmesi, metilgliksal bağlı dokusal hasarın azaltılmasında umut vadeden bir strateji olarak düşünülmektedir. Bu nedenle gliksalaz sisteminin korunması ve gerektiğinde hedeflenmesi, karbonil stresinin merkezi bir tetikleyici olduğu çoklu organ hastalıklarında yenilikçi bir terapötik yaklaşım potansiyeli taşıdığı söylenebilir.

KAYNAKLAR

- Abdelsalam RM, Safar MM. Neuroprotective effects of vildagliptin in rat rotenone Parkinson's disease model: role of RAGE-NFκB and Nrf2-antioxidant signaling pathways. *J Neurochem*. 2015;133(5):700-707. doi:10.1111/jnc.13087
- Alaseem AM, Aldali JA, Alasiri G, Alhujaily M, AlHussaini KI, AlKhamees OA. Glyoxalase 1 gene expression in various types of cancer cells immunopathology: a pan-cancer analysis study. *Front Oncol*. 2025;15:1610886. Published 2025 Jul 14. doi:10.3389/fonc.2025.1610886.
- Alhujaily M, Abbas H, Xue M, de la Fuente A, Rabbani N, Thornalley PJ. Studies of Glyoxalase 1-Linked Multidrug Resistance Reveal Glycolysis-Derived Reactive Metabolite, Methylglyoxal, Is a Common Contributor in Cancer Chemotherapy Targeting the Spliceosome. *Front Oncol*. 2021;11:748698. Published 2021 Nov 1. doi:10.3389/fonc.2021.748698.
- Alhujaily M. Molecular Assessment of Methylglyoxal-Induced Toxicity and Therapeutic Approaches in Various Diseases: Exploring the Interplay with the Glyoxalase System. *Life (Basel)*. 2024;14(2):263. Published 2024 Feb 17. doi:10.3390/life14020263.
- Al-Oudat BA, Abu Al Fool BS, Audat SA, Al-Shar'i NA, Al-Balas QA, Zayed A, Bryant-Friedrich A. Structural optimization and biological evaluation of quinoline/naphthalene-based glyoxalase-I inhibitors as anti-cancer candidates. *Med Chem Res*. 2024;33:1897–1913. <https://doi.org/10.1007/s00044-024-03289-x>.
- Al-Qazzan M, Al-Balas Q, Alnajjar B, et al. Cytotoxic, anti-inflammatory, antioxidant, and anti-glyoxalase-I evaluation of chelating substances: In silico and in vitro study. *PLoS One*. 2025;20(10):e0333405. Published 2025 Oct 15. doi:10.1371/journal.pone.0333405.
- Anaya-Sanchez A, Feng Y, Berude JC, Portnoy DA. Detoxification of methylglyoxal by the glyoxalase system is required for glutathione availability and virulence activation in *Listeria monocytogenes*. *PLoS Pathog*. 2021;17(8):e1009819. Published 2021 Aug 18. doi:10.1371/journal.ppat.1009819.
- Andersen ST, Witte DR, Dalsgaard EM, et al. Risk Factors for Incident Diabetic Polyneuropathy in a Cohort With Screen-Detected Type 2 Diabetes Followed for 13 Years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care*. 2018;41(5):1068-1075. doi:10.2337/dc17-2062.
- Angeloni C, Zamboni L, Hrelia S. Role of methylglyoxal in Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014:238485. doi:10.1155/2014/238485.
- Antognelli C, Mandarano M, Prosperi E, Sidoni A, Talesa VN. Glyoxalase-1-Dependent Methylglyoxal Depletion Sustains PD-L1 Expression in Metastatic Prostate Cancer Cells: A Novel Mechanism in Cancer Immunosurveillance Escape and a Potential Novel Target to Overcome PD-L1 Blockade

- Resistance. *Cancers (Basel)*. 2021;13(12):2965. Published 2021 Jun 13. doi:10.3390/cancers13122965
- Antognelli C, Talesa VN. Glyoxalases in Urological Malignancies. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):415. Published 2018 Jan 31. doi:10.3390/ijms19020415.
- Aragonès G, Rowan S, Francisco SG, et al. The Glyoxalase System in Age-Related Diseases: Nutritional Intervention as Anti-Ageing Strategy. *Cells*. 2021;10(8):1852. Published 2021 Jul 22. doi:10.3390/cells10081852.
- Aşkar TK, Büyükleblebici O, Hismoğulları AA, Hünkerler Z. Oxidative stress, hepcidin and nesfatin-I status in childhood iron and vitamin B12 deficiency anemias. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(4):621-625.
- Bair WB 3rd, Cabello CM, Uchida K, Bause AS, Wondrak GT. GLO1 overexpression in human malignant melanoma. *Melanoma Res*. 2010;20(2):85-96. doi:10.1097/CMR.0b013e3283364903
- Birkenmeier G, Stegemann C, Hoffmann R, Günther R, Huse K, Birkemeyer C. Posttranslational modification of human glyoxalase 1 indicates redox-dependent regulation. *PLoS One*. 2010;5(4):e10399. Published 2010 Apr 29. doi:10.1371/journal.pone.0010399.
- Cao DS, Zhong L, Hsieh TH, et al. Expression of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) and its role in insulin release from rat pancreatic beta cells. *PLoS One*. 2012;7(5):e38005. doi:10.1371/journal.pone.0038005.
- Chen Y, Fang L, Li G, et al. Synergistic inhibition of colon cancer growth by the combination of methylglyoxal and silencing of glyoxalase I mediated by the STAT1 pathway. *Oncotarget*. 2017;8(33):54838-54857. Published 2017 Jun 22. doi:10.18632/oncotarget.18601.
- Chocholatý M, Jáchymová M, Schmidt M, et al. Polymorphisms of the receptor for advanced glycation end-products and glyoxalase I in patients with renal cancer. *Tumour Biol*. 2015;36(3):2121-2126. doi:10.1007/s13277-014-2821-0.
- Desai KM, Chang T, Wang H, et al. Oxidative stress and aging: is methylglyoxal the hidden enemy?. *Can J Physiol Pharmacol*. 2010;88(3):273-284. doi:10.1139/Y10-001.
- Fang X, Liu L, Zhou S, Zhu M, Wang B. N-acetylcysteine inhibits atherosclerosis by correcting glutathione-dependent methylglyoxal elimination and dicarbonyl/oxidative stress in the aorta of diabetic mice. *Mol Med Rep*. 2021;23(3):201. doi:10.3892/mmr.2021.11840
- Fonseca-Sánchez MA, Rodríguez Cuevas S, Mendoza-Hernández G, et al. Breast cancer proteomics reveals a positive correlation between glyoxalase 1 expression and high tumor grade. *Int J Oncol*. 2012;41(2):670-680. doi:10.3892/ijo.2012.1478.
- Geoffrion M, Du X, Irshad Z, et al. Differential effects of glyoxalase 1 overexpression on diabetic atherosclerosis and renal dysfunction in streptozotocin-tre-

- ated, apolipoprotein E-deficient mice. *Physiol Rep.* 2014;2(6):e12043. Published 2014 Jun 11. doi:10.14814/phy2.12043.
- Guo Y, Zhang Y, Yang X, et al. Effects of methylglyoxal and glyoxalase I inhibition on breast cancer cells proliferation, invasion, and apoptosis through modulation of MAPKs, MMP9, and Bcl-2. *Cancer Biol Ther.* 2016;17(2):169-180. doi:10.1080/15384047.2015.1121346.
- Hanssen NM, Beulens JW, van Dieren S, et al. Plasma advanced glycation end products are associated with incident cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes: a case-cohort study with a median follow-up of 10 years (EPIC-NL). *Diabetes.* 2015;64(1):257-265. doi:10.2337/db13-1864
- He Y, Zhou C, Huang M, et al. Glyoxalase system: A systematic review of its biological activity, related-diseases, screening methods and small molecule regulators. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110663. doi:10.1016/j.biopha.2020.110663.
- Hipkiss AR. On the Relationship between Energy Metabolism, Proteostasis, Aging and Parkinson's Disease: Possible Causative Role of Methylglyoxal and Alleviative Potential of Carnosine. *Aging Dis.* 2017;8(3):334-345. Published 2017 May 2. doi:10.14336/AD.2016.1030.
- Hosoda F, Arai Y, Okada N, et al. Integrated genomic and functional analyses reveal glyoxalase I as a novel metabolic oncogene in human gastric cancer. *Oncogene.* 2015;34(9):1196-1206. doi:10.1038/onc.2014.57.
- Huang SM, Chuang HC, Wu CH, Yen GC. Cytoprotective effects of phenolic acids on methylglyoxal-induced apoptosis in Neuro-2A cells. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52(8):940-949. doi:10.1002/mnfr.200700360
- Inagi R. RAGE and glyoxalase in kidney disease. *Glycoconj J.* 2016;33(4):619-626. doi:10.1007/s10719-016-9689-8.
- Iqbal K, Liu F, Gong CX, Alonso Adel C, Grundke-Iqbal I. Mechanisms of tau-induced neurodegeneration. *Acta Neuropathol.* 2009;118(1):53-69. doi:10.1007/s00401-009-0486-3.
- Jandova J, Wondrak GT. Genomic GLO1 deletion modulates TXNIP expression, glucose metabolism, and redox homeostasis while accelerating human A375 malignant melanoma tumor growth. *Redox Biol.* 2021;39:101838. doi:10.1016/j.redox.2020.101838.
- Jiang L, Wang J, Wang Z, et al. Role of the Glyoxalase System in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;66(3):887-899. doi:10.3233/JAD-180413.
- Jin T, Zhao L, Wang HP, et al. Recent advances in the discovery and development of glyoxalase I inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2020;28(4):115243. doi:10.1016/j.bmc.2019.115243.
- Kim JY, Jung JH, Jung S, et al. Glyoxalase 1: Emerging biomarker and therapeutic target in cervical cancer progression. *PLoS One.* 2024;19(6):e0299345. Published 2024 Jun 13. doi:10.1371/journal.pone.0299345.

- Kim JY, Jung JH, Lee SJ, Han SS, Hong SH. Glyoxalase 1 as a Therapeutic Target in Cancer and Cancer Stem Cells. *Mol Cells*. 2022;45(12):869-876. doi:10.14348/molcells.2022.0109.
- Ko J, Kim I, Yoo S, Min B, Kim K, Park C. Conversion of methylglyoxal to acetol by *Escherichia coli* aldo-keto reductases. *J Bacteriol*. 2005;187(16):5782-5789. doi:10.1128/JB.187.16.5782-5789.2005.
- Kontaş Aşkar, T., Aşkar, Ş., Büyükleblebici, O., Güzel, M. (2019). Evaluation of oxidative status and inflammatory changes in naturally occurring canine visceral leishmaniasis. *Pakistan Journal of Zoology*, 2019; 51(1).
- Kreycey N, Gotzian C, Fleming T, et al. Glyoxalase 1 expression is associated with an unfavorable prognosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2017;17(1):382. Published 2017 May 26. doi:10.1186/s12885-017-3367-5
- Kuhla B, Boeck K, Lüth HJ, et al. Age-dependent changes of glyoxalase I expression in human brain. *Neurobiol Aging*. 2006;27(6):815-822. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.04.006.
- Lee C, Park C. Bacterial Responses to Glyoxal and Methylglyoxal: Reactive Electrophilic Species. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1):169. Published 2017 Jan 17. doi:10.3390/ijms18010169.
- Liu YW, Cheng YQ, Liu XL, et al. Mangiferin Upregulates Glyoxalase 1 Through Activation of Nrf2/ARE Signaling in Central Neurons Cultured with High Glucose. *Mol Neurobiol*. 2017;54(6):4060-4070. doi:10.1007/s12035-016-9978-z.
- López-Díez R, Shekhtman A, Ramasamy R, Schmidt AM. Cellular mechanisms and consequences of glycation in atherosclerosis and obesity. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(12):2244-2252. doi:10.1016/j.bbadis.2016.05.005.
- Maessen DE, Stehouwer CD, Schalkwijk CG. The role of methylglyoxal and the glyoxalase system in diabetes and other age-related diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2015;128(12):839-861. doi:10.1042/CS20140683.
- Mahdavi S, Dehghani R, Jeddi F, Najafzadeh N. Thiamine reduced metabolic syndrome symptoms in rats via down-regulation of hepatic nuclear factor- κ B and induction activity of glyoxalase-I. *Iran J Basic Med Sci*. 2021;24(3):293-299. doi:10.22038/ijbms.2021.53707.12086.
- Martínez-Miranda J, Aguilar-Cázarez D, Flores-Flores A, et al. Glyoxalase-1 Inhibition Leads to Ferroptosis Induction in Lung Cancer Cells: A Dual Mechanism of Action of Hydroxamic Acids Derived from Cysteine. *ChemMedChem*. Published online November 30, 2025. doi:10.1002/cmdc.202500804.
- Mastrocola R. AGEs and neurodegeneration: the Nrf2/glyoxalase-1 interaction. *Oncotarget*. 2017;8(4):5645-5646. doi:10.18632/oncotarget.14232.
- Matafome P, Santos-Silva D, Crisóstomo J, et al. Methylglyoxal causes structural and functional alterations in adipose tissue independently of obesity. *Arch*

- Physiol Biochem. 2012;118(2):58-68. doi:10.3109/13813455.2012.658065.
- Moldogazieva NT, Zavadskiy SP, Astakhov DV, Terentiev AA. Lipid peroxidation: Reactive carbonyl species, protein/DNA adducts, and signaling switches in oxidative stress and cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2023;687:149167. doi:10.1016/j.bbrc.2023.149167.
- More SS, Vartak AP, Vince R. Restoration of glyoxalase enzyme activity precludes cognitive dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease. *ACS Chem Neurosci.* 2013;4(2):330-338. doi:10.1021/cn3001679.
- Morgenstern J, Campos Campos M, Nawroth P, Fleming T. The Glyoxalase System-New Insights into an Ancient Metabolism. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(10):939. Published 2020 Oct 1. doi:10.3390/antiox9100939.
- Nigro C, Leone A, Raciti GA, et al. Methylglyoxal-Glyoxalase 1 Balance: The Root of Vascular Damage. *Int J Mol Sci.* 2017;18(1):188. Published 2017 Jan 18. doi:10.3390/ijms18010188.
- Pencheva MG, Berends E, van der Laan KWF, et al. Glyoxalase-1 overexpression attenuates arterial wall stiffening in diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2025;24(1):283. Published 2025 Jul 11. doi:10.1186/s12933-025-02823-4.
- Peters AS, Lercher M, Fleming TH, et al. Reduced glyoxalase 1 activity in carotid artery plaques of nondiabetic patients with increased hemoglobin A1c level. *J Vasc Surg.* 2016;64(4):990-994. doi:10.1016/j.jvs.2016.04.025.
- Rabbani N, Thornalley PJ. Emerging Glycation-Based Therapeutics-Glyoxalase 1 Inducers and Glyoxalase 1 Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2453. Published 2022 Feb 23. doi:10.3390/ijms23052453.
- Rabbani N, Thornalley PJ. Glyoxalase in diabetes, obesity and related disorders. *Semin Cell Dev Biol.* 2011;22(3):309-317. doi:10.1016/j.semcdb.2011.02.015
- Reynaert NL, Vanfleteren LEGW, Perkins TN. The AGE-RAGE Axis and the Pathophysiology of Multimorbidity in COPD. *J Clin Med.* 2023;12(10):3366. Published 2023 May 9. doi:10.3390/jcm12103366
- Rounds L, Nagle RB, Muranyi A, et al. Glyoxalase 1 Expression as a Novel Diagnostic Marker of High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia in Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(14):3608. Published 2021 Jul 19. doi:10.3390/cancers13143608.
- Rulli A, Carli L, Romani R, et al. Expression of glyoxalase I and II in normal and breast cancer tissues. *Breast Cancer Res Treat.* 2001;66(1):67-72. doi:10.1023/a:1010632919129.
- Sakellariou S, Fragkou P, Levidou G, et al. Clinical significance of AGE-RAGE axis in colorectal cancer: associations with glyoxalase-I, adiponectin receptor expression and prognosis. *BMC Cancer.* 2016;16:174. Published 2016 Mar 1. doi:10.1186/s12885-016-2213-5.

- Schalkwijk CG, Stehouwer CDA. Methylglyoxal, a Highly Reactive Dicarbonyl Compound, in Diabetes, Its Vascular Complications, and Other Age-Related Diseases. *Physiol Rev.* 2020;100(1):407-461. doi:10.1152/physrev.00001.2019.
- Schalkwijk CG. Vascular AGE-ing by methylglyoxal: the past, the present and the future. *Diabetologia.* 2015;58(8):1715-1719. doi:10.1007/s00125-015-3597-5.
- Scirè A, Cianfruglia L, Minnelli C, Romaldi B, Laudadio E, Galeazzi R, Antognelli C, Armeni T. Glyoxalase 2: Towards a Broader View of the Second Player of the Glyoxalase System. *Antioxidants.* 2022; 11(11):2131. <https://doi.org/10.3390/antiox11112131>.
- Sousa Silva M, Gomes RA, Ferreira AE, Ponces Freire A, Cordeiro C. The glyoxalase pathway: the first hundred years... and beyond. *Biochem J.* 2013;453(1):1-15. doi:10.1042/BJ20121743.
- Spanos C, Maldonado EM, Fisher CP, et al. Proteomic identification and characterization of hepatic glyoxalase 1 dysregulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Proteome Sci.* 2018;16:4. Published 2018 Feb 14. doi:10.1186/s12953-018-0131-y.
- Thornalley PJ. The glyoxalase system in health and disease. *Mol Aspects Med.* 1993;14(4):287-371. doi:10.1016/0098-2997(93)90002-u.
- Thornalley PJ. The glyoxalase system: new developments towards functional characterization of a metabolic pathway fundamental to biological life. *Biochem J.* 1990;269(1):1-11. doi:10.1042/bj2690001.
- Tsikakos D, Sandmann J, Holzberg D, Pantazis P, Raida M, Frölich JC. Determination of S-nitrosoglutathione in human and rat plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence and ultraviolet absorbance detection after precolumn derivatization with o-phthalaldehyde. *Anal Biochem.* 1999;273(1):32-40. doi:10.1006/abio.1999.4209.
- Uribarri J, Cai W, Woodward M, et al. Elevated serum advanced glycation endproducts in obese indicate risk for the metabolic syndrome: a link between health and unhealthy obesity?. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):1957-1966. doi:10.1210/jc.2014-3925.
- Vašková J, Kováčová G, Pudelský J, Palenčár D, Mičková H. Methylglyoxal Formation-Metabolic Routes and Consequences. *Antioxidants (Basel).* 2025;14(2):212. Published 2025 Feb 13. doi:10.3390/antiox14020212
- Wang J, Yang X, Wang Z, Wang J. Role of the Glyoxalase System in Breast Cancer and Gynecological Cancer-Implications for Therapeutic Intervention: a Review. *Front Oncol.* 2022;12:857746. Published 2022 Jul 8. doi:10.3389/fonc.2022.857746.
- Wortmann M, Hakimi M, Fleming T, et al. A Glyoxalase-1 Knockdown Does Not Have Major Short Term Effects on Energy Expenditure and Atherosclerosis in Mice. *J Diabetes Res.* 2016;2016:2981639. doi:10.1155/2016/2981639.

- Xu D, Liu X, Guo C, Zhao J. Methylglyoxal detoxification by an aldo-keto reductase in the cyanobacterium *Synechococcus* sp. PCC 7002. *Microbiology (Reading)*. 2006;152(Pt 7):2013-2021. doi:10.1099/mic.0.28870-0.
- Yamagishi S, Matsui T. Role of receptor for advanced glycation end products (RAGE) in liver disease. *Eur J Med Res*. 2015;20(1):15. Published 2015 Feb 11. doi:10.1186/s40001-015-0090-z.
- Yumnam S, Subedi L, Kim SY. Glyoxalase System in the Progression of Skin Aging and Skin Malignancies. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):310. Published 2020 Dec 30. doi:10.3390/ijms22010310.
- Zou XY, Ding D, Zhan N, Liu XM, Pan C, Xia YM. Glyoxalase I is differentially expressed in cutaneous neoplasms and contributes to the progression of squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2015;135(2):589-598. doi:10.1038/jid.2014.377.

ÇOCUKLARDA DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Ayşe ÇİFTÇİ¹

¹Çankırı Karatekin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Gelişimi Bölümü, Çankırı, Türkiye

E-mail: ayse.ciftci@alumni.york.ac.uk ORCID: 0000-0002-4766-3835

1. GİRİŞ

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), çocukluk döneminde ortaya çıkan ve bireyin bilişsel, davranışsal ve duygusal işlevselliğini çok boyutlu biçimde etkileyen nörogelişimsel bir bozukluktur (American Psychiatric Association, 2013). Gelişimsel psikopatolojinin temel alanlarından biri olan DEHB, yalnızca çocukluk çağının en yaygın bozukluklarından biri olmakla kalmayıp, aynı zamanda yaşam boyu sürebilen klinik etkileri nedeniyle eğitim, sağlık ve sosyal politika alanlarında ele alınması gereken önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda artan epidemiyolojik araştırmalar, DEHB'nin çocuk ve ergen nüfusta küresel prevalansının yaklaşık %6–8 arasında değiştiğini göstermekte; bu oranlar hem tanısal kriterlerdeki gelişmelere hem de çevresel, biyolojik ve toplumsal risk faktörlerini içeren multifaktöriyel bir etiyolojiye işaret etmektedir (Faraone ve ark. 2015; Polanczyk ve ark. 2015).

DEHB'nin klasik tanı çerçevesi, dikkat süresinin düzenlenmesinde güçlük, dürtüsel davranış örüntüleri ve gelişim normlarının ötesinde seyreden motor hiperaktivite ile tanımlanmaktadır (American Psychiatric Association, 2013). Bununla birlikte, modern nörobilimsel yaklaşımlar DEHB'nin nörogelişimsel temelini prefrontal korteks işlevselliği, dopaminerjik ve noradrenerjik nörotransmisyon, yürütücü işlevler ve bilişsel kontrol süreçlerindeki farklılıklarla ilişkilendirmektedir (Rubia, 2018; Shaw ve ark. 2007). Ancak güncel literatür, DEHB'nin yalnızca biyolojik bir bozukluk olarak ele alınmasının eksik bir yaklaşım olduğunu güçlü biçimde ortaya koymaktadır. Genetik yatkınlıkla birlikte çevresel toksinlere maruziyet, beslenme alışkanlıkları, prenatal ve postnatal riskler, sosyoekonomik eşitsizlikler, aile dinamikleri ve erken yaşam olumsuzlukları gibi çevresel ve toplumsal faktörlerin etiyoloji üzerinde belirleyici etkileri bulunduğu ileri

sürülmektedir (Nigg, 2012; Thapar ve Cooper, 2016).

Son on yılda özellikle çevresel nörotoksikoloji, gelişimsel epidemiyoloji ve çocuk sağlığı alanlarında yapılan çalışmalar; hava kirliliği (PM2.5, NO₂), ağır metal maruziyeti (kurşun, cıva, arsenik), pestisitler, endokrin bozucular (BPA, ftalatlar), gıda katkı maddeleri, prenatal stres ve erken çocukluk dönemi yaşam koşullarının DEHB ile ilişkili olabileceğine dair güçlü kanıtlar sunmaktadır (Bouchard ve ark. 2011; Grandjean ve Landrigan, 2014; Fan ve ark. 2022). Aynı şekilde, çocukluk çağı mikrobiyom gelişiminin davranışsal düzenleme süreçlerinde rol oynadığına ilişkin bulgular, nörogelişimsel bozuklukların açıklanmasında biyolojik, çevresel ve toplumsal etkenlerin kesiştiği karmaşık bir etki alanına işaret etmektedir (Aarts ve ark. 2017; Prehn-Kristensen ve ark. 2018).

Bu bağlamda DEHB yalnızca klinik düzeyde değil; çevresel sağlık, toplum sağlığı, eğitim politikaları ve erken çocukluk gelişim programları açısından da çok disiplinli bir incelemeyi gerektirmektedir. Bu kitap bölümünün temel amacı, çocuklarda DEHB'nin ortaya çıkış sürecini ve gelişimsel seyrini biyolojik, çevresel ve toplumsal etkenlerin bütüncül etkileşimi çerçevesinde ele almak; güncel bilimsel kanıtlar ışığında DEHB'nin çok boyutlu yapısını açıklamak ve bozukluğun değerlendirilmesinde kullanılan modern yaklaşımları tartışmaktır. Bölüm boyunca DEHB'nin genetik ve nörogelişimsel temelleri, çevresel kirleticilerle ilişkili risk faktörleri, beslenme ve gıda kaynaklı etkiler, mikrobiyom–davranış ilişkisi, aile ve toplumsal bağlamın rolü ile halk sağlığına yönelik çıkarımlar ayrıntılı biçimde ele alınacaktır. Böylece DEHB'nin güncel bilimsel yaklaşımlarla yeniden değerlendirilmesi ve çok katmanlı etiyolojisinin kapsamlı bir şekilde anlaşılması hedeflenmektedir.

2. DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUN ETİYOLOJİSİ

DEHB'nin etiyolojisi, son kırk yılda psikiyatri, nöro bilim, genetik, çevresel sağlık ve gelişim psikolojisi alanlarında yürütülen araştırmalar doğrultusunda çok boyutlu bir yapıya kavuşmuştur. Alanyazındaki baskın görüş, DEHB'nin tek bir nedene indirgenemeyeceği; bunun yerine biyolojik, çevresel ve toplumsal etkenlerin karşılıklı etkileşimi sonucu ortaya çıktığı yönündedir. Bu bölümde, DEHB'nin altında yatan süreçleri açıklamaya yönelik temel kuramsal yaklaşımlar sistematik bir biçimde incelenmektedir.

2.1. Biyolojik ve Nörogelişimsel Yaklaşımlar

2.1.1. Genetik Temelli Modeller

DEHB'nin genetik bileşeni uzun süredir etiyolojik araştırmaların merkezinde yer almaktadır. İkiz ve aile çalışmalarında, DEHB'nin kalıt-

sallık oranının %70'in üzerinde olduğu bildirilmiştir (Faraone ve Larsson, 2019). Dopamin taşıyıcı gen (DAT1), dopamin reseptör genleri (DRD4 ve DRD5), serotonin taşıyıcı gen (5-HTTLPR) ve SNAP25 gibi sinaptik iletimle ilişkili gen varyantları DEHB riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Franke ve ark. 2009). Bununla birlikte, moleküler genetik araştırmalar, tek bir "DEHB geni" olmadığını, bozukluğun poligenik bir risk profili ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Çeşitli genlerin küçük etki büyüklükleri bir araya gelerek toplam DEHB riskini belirlemektedir (Demontis ve ark. 2019).

2.1.2. Nörogörüntüleme Bulguları ve Beyin Yapısal Farklılıkları

DEHB'nin nörogelişimsel bileşenlerine ilişkin en önemli bulgulardan biri, yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme çalışmaları ile elde edilmiştir. Prefrontal korteks, anterior singulat korteks, striatum ve beyincik gibi bölgelerde hacimsel azalma, gelişimsel gecikme ve işlevsel düzensizlikler rapor edilmiştir (Shaw ve ark. 2012; Hoogman ve ark. 2017). Özellikle yürütücü işlevler, dikkat kontrolü ve davranış inhibisyonu ile ilişkili ağların bozulması DEHB'nin bilişsel belirtilerini açıklamada önemli rol oynamaktadır.

Fonksiyonel MRI (fMRI) çalışmalarında, DEHB'li çocukların dikkat gerektiren görevlerde dorsolateral prefrontal korteks aktivasyonunda azalma, ödül işleme görevlerinde ise striatum aktivasyonunda farklılaşmalar gösterdiği saptanmıştır (Rubia, 2009). Bu bulgular, DEHB'nin nöroanatomi ve nörofizyolojik temellerine yönelik çok boyutlu bir açıklama sunmaktadır.

2.1.3. Nörokimyasal Modeller

Nörotransmitter düzeyindeki düzensizlikler de DEHB'nin biyolojik temellerini açıklamada önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle dopamin ve noradrenalin sistemlerindeki işlevsel bozuklukların dikkat süreçleri ve dürtü kontrolünü etkilediği bilinmektedir (Arnsten, 2019). Psikostimülan ilaçların bu nörotransmitter sistemler üzerinde düzenleyici etki göstermesi, modelin biyolojik geçerliliğini desteklemektedir.

2.2. Çevresel Etiyolojik Yaklaşımlar

DEHB'nin gelişiminde çevresel faktörlerin rolü son yıllarda giderek daha fazla araştırılmış ve güçlü kanıtlar elde edilmiştir. Çevresel toksinler, kimyasal maruziyetler, yaşam tarzı ve beslenme gibi etkenler nörogelişimsel süreçleri etkileyerek DEHB riskini artırabilmektedir.

2.2.1. Hava Kirliliği ve Nörotoksik Etkiler

Hava kirliliği, özellikle PM2.5, PM10 ve NO₂ gibi kirleticiler, çocukların nörobilişsel gelişimi üzerinde doğrudan etkiler göstermektedir. Me-

ta-analiz çalışmalarında prenatal ve erken çocukluk döneminde PM2.5 maruziyetinin DEHB riskini anlamlı biçimde artırdığı gösterilmiştir (Zhao ve ark. 2024; Fan ve ark., 2022). Partikül maddelerin kan-beyin bariyerini geçerek nöroinflamasyon, oksidatif stres ve sinaptik plastisite bozukluklarına yol açabileceği düşünülmektedir (Block ve Calderón-Garcidueñas, 2009).

2.2.2. Ağır Metaller: Kurşun, Cıva ve Arsenik

Kurşun maruziyeti, DEHB etiyojisinde en güçlü çevresel risk faktörlerinden biridir. Kandaki düşük düzey kurşun bile DEHB benzeri davranış sorunlarıyla ilişkilidir. Cıva ve arsenik maruziyeti de bilişsel gelişimde bozulma ve dikkat süreçlerinde zayıflık ile ilişkilidir (Ealo Tapia ve ark. 2023).

2.2.3. Pestisitler ve Endokrin Bozucular (EDC'ler)

Organofosfat pestisitler, BPA ve ftalatlar gibi endokrin bozucular, çocuklarda davranışsal düzenleme ve bilişsel gelişimi olumsuz etkileyebilir. Bouchard ve ark. (2011), organofosfat kalıntısı yüksek olan çocuklarda DEHB belirtilerinin belirgin şekilde arttığını bildirmiştir. EDC'ler, hormon sistemlerini etkileyerek nörogelişim süreçlerine müdahale eder ve özellikle prenatal dönemde daha belirgin etkilere sahiptir (Braun ve Gray, 2017).

2.2.4. Beslenme ve Gıda Kaynaklı Etkiler

Omega-3 yağ asitleri eksikliği, DEHB belirtileriyle ilişkili bulunmuştur (Chang ve ark. 2018). Aynı şekilde, yapay gıda renklendiricileri, koruyucular (ör. sodyum benzoat) ve yüksek şekerli beslenme çocuklarda davranışsal tepkileri artırabilir (Stevenson ve ark. 2014).

2.3. Toplumsal ve Psikososyal Yaklaşımlar

Çevresel ve biyolojik faktörlerin yanı sıra toplumsal bağlamın da DEHB üzerinde güçlü etkileri bulunmaktadır.

2.3.1. Aile Dinamikleri ve Ebeveynlik

Aile içi stres, ebeveyn psikopatolojisi, olumsuz ebeveynlik stilleri ve iletişim problemleri, DEHB belirtilerinin hem ortaya çıkışını hem de şiddetini etkileyebilir (Chronis-Tuscano ve ark. 2017). Özellikle düzenli rutinler, yüksek çatışma düzeyi ve zayıf ebeveyn-çocuk ilişkisi DEHB semptomlarını artırabilir.

2.3.2. Sosyoekonomik Eşitsizlikler

Alt sosyoekonomik düzey, çevresel risklere daha fazla maruziyet, sınırlı beslenme olanakları, düşük eğitim kalitesi ve kronik stres gibi yollarla DEHB riskine dolaylı katkı sağlar (Russell vd., 2016). Son yıllarda yapılan araştırmalar, sosyoekonomik durumun DEHB'nin dağılımında belirleyici bir ekolojik değişken olduğunu göstermektedir.

2.3.3. Okul Ortamı ve Çevresel Uyarıcılar

Kalabalık sınıflar, düşük okul kaynakları, sınırlı fiziksel aktivite olanakları ve yetersiz öğrenme desteği DEHB belirtilerinin görünürlüğünü ve şiddetini artırabilir (DuPaul ve Langberg, 2015).

2.4. Çok Boyutlu ve Bütüncül Etiyolojik Modeller

DEHB'nin açıklanmasında tek bir kuramsal yaklaşımın yeterli olmadığını belirtmektedir. Bunun yerine biyopsikososyal etiyoloji kavramı öne çıkmaktadır. Bu modele göre DEHB;

- genetik yatkınlık,
- nörogelişimsel süreçler,
- çevresel maruziyetler,
- toplumsal koşullar ve
- aile dinamiklerinin etkileşimiyle ortaya çıkar (Thapar ve ark. 2012).

Ayrıca çevresel faktörlerin genetik yatkınlığı nasıl aktive ettiğini açıklayan gen-çevre etkileşimi (G×E) modelleri de DEHB araştırmalarında giderek daha fazla önem kazanmaktadır (Nigg, 2012). Bu modeller, çevresel risklerin yalnızca biyolojik yatkınlığı olan bireylerde daha güçlü etki gösterdiğini öne sürmektedir.

3. DEHB'DE GELİŞİMSEL SÜREÇLER VE KLİNİK GÖRÜNÜM

DEHB, yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan ancak çocukluktan ergene ve yetişkinliğe uzanan gelişimsel bir süreklilik gösteren bir bozuktur. Klinik belirtilerin ortaya çıkış biçimi, şiddeti ve işlevsellik üzerindeki etkileri yaşa bağlı olarak değişmekte; gelişimsel aşamaların her biri DEHB'nin farklı bir yönünü görünür kılmaktadır. Bu bölümde DEHB'nin gelişimsel seyri, çocukluk, ergenlik ve yetişkinlik dönemlerinde görülen belirti örüntüleri ve bu örüntüleri etkileyen gelişimsel faktörler ele alınmaktadır.

3.1. Erken Çocukluk Döneminde DEHB Belirtileri

DEHB'nin ilk işaretleri çoğu zaman 3–5 yaş aralığında ortaya çıkmaktadır. Bu dönemde çocuklar, yüksek hareketlilik, dikkat sürekliliğinde belirgin zorluklar ve oyun etkinliklerinde kısa süreli odaklanma gibi davranışlarla dikkat çeker (Thapar ve Cooper, 2016). Bununla birlikte erken çocukluk dönemindeki davranışsal çeşitlilik göz önünde bulundurulduğunda, bu belirtilerin tümünün patolojik olduğu söylenemez. Dolayısıyla erken tanılama aşamasında gelişim normlarının dikkatle değerlendirilmesi gerekir.

Erken çocuklukta DEHB belirtileri genellikle:

- sürekli koşma, tırmanma ve motor huzursuzluk,
- yönergeleri takip etmede güçlük,
- duygusal regülasyonda zorluklar,
- yoğun dürtüsellik,
- akran ilişkilerinde çatışma ve sosyal problem çözmede zayıflık şeklinde görülmektedir (Russel ve ark. 2016).

Bu dönemde özellikle yürütücü işlevlerin henüz tam olarak gelişmemiş olması ve prefrontal korteksin olgunlaşma sürecinin devam etmesi, DEHB belirtilerinin klinik görünümünü daha belirgin kılmaktadır.

3.2. Orta Çocukluk Döneminde DEHB Belirtileri

Okul çağı, DEHB belirtilerinin en görünür ve işlevselliği en çok etkilediği dönemlerden biridir. Bu dönemde çocuklardan beklenen akademik ve davranışsal gereklilikler (sınıf içinde oturma, görev sürdürme, yönergeleri takip etme, sosyal kurallara uyum) DEHB'nin temel semptomlarının görünürlüğünü artırır.

Bu yaş grubunda sıkça gözlenen sorunlar şunlardır:

- dikkatini sürdürememe ve görev tamamlamada güçlük,
- sınıf içi davranış sorunları,
- akademik performans düşüklüğü,
- unutkanlık, materyal kaybetme, örgütleme güçlüğü,
- akran ilişkilerinde çatışma, sosyal dışlanma,
- öğretmen-öğrenci etkileşiminde zorluklar (Thapar ve Cooper, 2016).

Araştırmalar, DEHB'li çocukların özellikle okuma, yazma ve matematik gibi temel akademik alanlarda risk altında olduğunu; yürütücü işlev bozukluklarının akademik zorluklarla yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (Faraone ve ark. 2015).

3.3. Ergenlik Döneminde DEHB Belirtileri

Ergenlik, DEHB belirtilerinin niteliksel olarak değiştiği bir süreçtir. Hiperaktivite çoğu bireyde fiziksel hareketlilikten çok içsel huzursuzluk biçiminde görülmeye başlar. Dürtüsellik ise riskli davranışlara dönüşebilir.

Ergenlikte yaygın olarak gözlenen DEHB ile ilişkili güçlükler:

- riskli davranışlar (hızlı araç kullanma, madde kullanımı, okul devamsızlığı),
- sosyal ilişki problemleri,
- akademik başarısızlık ve motivasyon kaybı,
- duygudurum dalgalanmaları ve düşük benlik saygısı (Russel ve ark. 2016).

Ayrıca bu dönemde DEHB ile birlikte kaygı bozuklukları, davranım bozukluğu ve depresyon gibi eş tanılar sıklıkla görülmekte; bu da klinik tabloyu daha karmaşık hale getirmektedir.

3.4. Yetişkinlik Döneminde DEHB Belirtileri

DEHB'nin yalnızca çocukluk çağına özgü bir bozukluk olmadığı, bireylerin önemli bir kısmında yetişkinlikte de devam ettiği artık güçlü bilimsel kanıtlarla desteklenmektedir. Yapılan araştırmalar, DEHB tanısı alan çocukların yaklaşık %50–60'ında belirtilerin yetişkinlikte de sürdüğünü göstermektedir (Faraone ve ark. 2015).

Yetişkinlikte DEHB belirtileri genellikle:

- zaman yönetimi ve planlama güçlükleri,
- uzun süreli dikkat gerektiren görevlerde zorluk,
- dürtüsel karar verme,
- iş yaşamında süreklilik sağlayamama,
- ilişkilerde çatışma ve duygusal düzensizlik şeklinde kendini göstermektedir.

Bu dönemde DEHB'nin etkileri, akademik başarısızlıktan çok iş yaşamı, sosyal ilişkiler ve psikososyal işlevsellik üzerinde yoğunlaşmaktadır.

3.5. DEHB'de Cinsiyete Bağlı Gelişimsel Farklılıklar

DEHB'nin gelişimsel seyri cinsiyet açısından da farklılık göstermektedir. Erkek çocuklarda hiperaktivite-dürtüsellik belirtileri daha belirgin olduğundan tanı koyma oranı daha yüksektir. Kız çocuklarında ise daha çok dikkatsizlik baskın tip görülmekte, bu nedenle tanı sıklıkla geciktirmektedir (Faraone ve ark. 2015).

Cinsiyete bağlı farklılıklar şu alanlarda belirgindir:

- erkeklerde davranışsal sorunlar ve hiperaktivite daha yaygın,
- kızlarda akademik odaklı dikkat sorunları ve içselleştirme belirtileri daha baskın,
- kızlar sosyal dışlanma ve duygusal sorunlara daha yatkındır.

Bu nedenle kız çocuklarındaki DEHB'nin tanınması ve desteklenmesi, gelişimsel açıdan kritik bir önem taşımaktadır.

3.6. Eş Tanılar ve Gelişimsel Etkileşimler

DEHB'nin gelişimsel seyrini şekillendiren en önemli faktörlerden biri eş tanıların (komorbidite) varlığıdır. DEHB'li çocuklarda:

- öğrenme güçlükleri,
- karşıt olma-karşıt gelme bozukluğu (KOKGB),
- davranım bozukluğu,
- kaygı ve depresyon,
- uyku bozuklukları gibi durumlar sıklıkla birlikte görülmektedir (American Psychiatric Association, 2013).

Bu eş tanılar, DEHB'nin hem belirtilerini şiddetlendirmekte, hem de akademik ve sosyal işlevsellik üzerindeki etkilerini artırmaktadır.

4. DEHB'DE DEĞERLENDİRME VE TANILAMA YAKLAŞIMLARI

DEHB'nin değerlendirilmesi ve tanınması, multidisipliner bir yaklaşım gerektiren çok boyutlu bir süreçtir. Klinik uygulamada tanı koyma süreci yalnızca belirtilerin varlığını saptamakla sınırlı olmayıp, belirtilerin gelişimsel bağlamda değerlendirilmesi, eş tanıların belirlenmesi, işlevsellik düzeyinin ölçülmesi ve çevresel-sosyal faktörlerin analizi gibi unsurları da içermektedir. Bu bölümde DEHB'nin değerlendirilmesinde kullanılan temel klinik ilkeler, psikometrik araçlar, gözlem yöntemleri ve nöropsikolojik değerlendirme yaklaşımları ele alınmaktadır.

4.1. Tanı Kriterleri: DSM-5 ve ICD-11 Çerçevesi

DEHB'nin tanısal sınıflandırılmasında en yaygın kullanılan sistemler DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) ve ICD-11 (WHO, 2012) sınıflandırmalarıdır.

DSM-5'e göre DEHB, üç belirti kümesi altında değerlendirilmektedir:

1. Dikkatsizlik belirtileri (9 belirti),
2. Hiperaktivite-dürtüsellik belirtileri (9 belirti),
3. Bu belirtilerin 12 yaş öncesinde başlaması, en az iki farklı ortamda (ev, okul vb.) görülmesi,
4. Belirtilerin sosyal, akademik veya mesleki işlevselliği etkilemesi.

DSM-5, DEHB'yi üç alt tipe ayırmaktadır:

- Dikkatsizliğin baskın olduğu tip,

- Hiperaktivite-dürtüselliğin baskın olduğu tip,
- Birleşik tip.

ICD-11'E göre DEHB, "attention deficit hyperactivity disorder" olarak sınıflandırılmış ve DSM-5'e benzer bir belirti yapısı benimsenmiştir. Ancak ICD-11, davranışsal düzenlemedeki bozulmalara daha geniş bir çerçevede yaklaşmakta ve nörogelişimsel bir süreklilik vurgusunu ön plana çıkarmaktadır (WHO, 2012).

4.2. Klinik Görüşme ve Gelişimsel Öykü

Değerlendirme sürecinin temelini yarı yapılandırılmış klinik görüşmeler, ebeveyn ve öğretmen raporları, gelişimsel öykü ve aile dinamiklerinin analizi oluşturur.

Klinik görüşmede şu alanlara özel önem verilir:

- Gebelik ve doğum öyküsü,
- Gelişimsel dönüm noktaları,
- Erken davranışsal göstergeler,
- Aile içi stres faktörleri,
- Okul performansı ve öğretmen gözlemleri,
- Akran ilişkileri,
- Günlük yaşam becerileri.

Ebeveyn ve öğretmenlerle yapılan görüşmeler DEHB'nin çoklu ortamda gösterdiği belirti örüntülerini doğrulamak açısından kritik öneme sahiptir (Faraone Ve ark. 2015).

4.3. Psikometrik Değerlendirme Araçları

DEHB değerlendirmesi çoğunlukla ölçekler, davranış derecelendirme formları ve tanı destekleyici testlerle zenginleştirilir. Bu araçlar tanı koymak için tek başına yeterli olmasa da belirtilerin sistematik olarak ölçülmesini sağlar.

4.3.1. Derecelendirme Ölçekleri

En yaygın kullanılan ölçekler:

- Conners Derecelendirme Ölçekleri (Conners-3),
- Vanderbilt Değerlendirme Ölçekleri,
- Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ),
- ADHD Rating Scale-IV / V.

Bu ölçekler ebeveyn ve öğretmen raporlarını içerir ve dikkatsizlik, hiperaktivite-dürtüsellik, davranış sorunları, yürütücü işlev zorlukları gibi alanlarda nicel sonuçlar sunar (Faraone ve ark. 2015).

4.3.2. Davranış Gözlemleri

Doğal ortam gözlemleri, öğretmen-çocuk etkileşimleri ve yapılandırılmış klinik gözlemler DEHB belirtilerinin davranışsal görünümünü değerlendirmede kullanılır. Bu tür gözlemler özellikle okul ortamındaki dikkat sorunlarını ve dürtüsellliği objektif olarak anlamada değerlidir (DuPaul ve Langberg, 2015).

4.4. Nöropsikolojik Değerlendirme

DEHB tanısında nöropsikolojik testler birincil tanı aracı değildir; ancak yürütücü işlevler, dikkat bileşenleri, işleme hızı ve hafıza gibi alanlardaki güçlü ve zayıf yönleri belirlemede yardımcıdır.

Sık kullanılan nöropsikolojik testler:

- Stroop Testi (inhibisyon),
- Wisconsin Kart Eşleme Testi (esneklik),
- Digit Span / Çalışma belleği testleri,
- Continuous Performance Test (CPT) – sürekli dikkat ve dürtü kontrolü,
- Trail Making Test – işleme hızı ve yürütücü işlevler.

Bu testler, DEHB'nin yürütücü işlev bozuklukları modelini (Arns-ten, 2009) destekleyen nesnel veriler sunmaktadır.

4.5. Çoklu Kaynaklardan Bilgi Toplama İlkesi

DEHB tanısında geçerli bir değerlendirme için çoklu kaynak – çoklu yöntem yaklaşımı benimsenir. Bu yaklaşım; ebeveyn, öğretmen, klinisyen ve çocuğun kendisinden alınan bilgiler ile gözlem, ölçek ve görüşme yöntemlerinin bir arada kullanılmasını gerektirir. Çoklu bilgilendiriciler arasındaki tutarsızlıklar DEHB tanısında oldukça yaygındır ve bu durum değerlendirme sürecinin ayrılmaz bir parçası olarak görülmelidir (Chang ve ark. 2018).

4.6. Eş Tanıların ve Ayırıcı Tanının Değerlendirilmesi

DEHB'nin klinik görünümü birçok başka bozuklukla örtüşebildiği için ayırt edici tanılama büyük önem taşır. Özellikle şu durumlar DEHB ile karıştırılabilmektedir:

- öğrenme güçlükleri,
- anksiyete bozuklukları,

- depresyon,
- travma sonrası stres belirtileri,
- uyku bozuklukları,
- duyuşal işleme sorunları.

Ayırıcı tanıda şü ilkeler önemlidir:

- belirtilerin gelişimsel süreçteki sürekliliği,
- belirtilerin bağlamsal farklılıkları,
- eş tanılarının belirtileri nasıl şekillendirdiği,
- çevresel faktörlerin etkisi.

4.7. Kültürel ve Sosyoekonomik Faktörlerin Tanıya Etkisi

Araştırmalar, DEHB tanı oranlarının kültürel normlara, eğitim politikalarına, tanısal farkındalığa ve sağlık hizmetlerine erişime göre değiştiğini göstermektedir (Chronis-Tuscano ve ark. 2017). Alt sosyoekonomik düzeyde yanlış tanı riskinin hem fazla tanı (overdiagnosis) hem de az tanı (underdiagnosis) yönünde arttığı bilinmektedir.

Bu nedenle değerlendirme sürecinde:

- kültürel davranış normları,
- aile beklentileri,
- okul ortamının yapısı,
- dil ve iletişim farklılıkları dikkate alınmalıdır.

4.8. Nörobiyolojik Testler ve Güncel Tartışmalar

Son yıllarda beyin görüntüleme, genetik panel testleri ve biyobelirteçlerin tanıda kullanılması gündeme gelmiş olsa da, mevcut literatür bu araçların klinik tanı için henüz yeterli doğrulukta olmadığını göstermektedir (Thapar ve Cooper, 2016). Bu nedenle nörobiyolojik ölçümler tanı sürecinde destekleyici bilgi sunabilir ancak bağımsız tanı aracı olarak önerilmemektedir.

5. EĞİTİMSEL MÜDAHALE VE DESTEK SÜREÇLERİ

Zihinsel yetersizliği olan çocukların eğitimsel süreçlerinde uygulanacak müdahaleler, çocuğun bireysel ihtiyaçlarına ve gelişim düzeyine göre yapılandırılmalıdır. Bu süreç, yalnızca akademik becerilerin geliştirilmesini değil; sosyal-duyuşal, iletişimsel ve günlük yaşam becerilerinin desteklenmesini de amaçlayan bütüncül bir yaklaşım gerektirir (DuPaul ve Langberg, 2015).

5.1. Bireyselleştirilmiş Eğitim Programı (BEP) Uygulamaları

BEP, çocuğun mevcut performans düzeyi, güçlü yönleri ve destek gereksinimlerine göre planlanan kişiselleştirilmiş bir eğitim yol haritasıdır. Etkili bir BEP sürecinde şu unsurlar öne çıkar:

- Mevcut Performansın Belirlenmesi (PLOP): Çocuğun akademik, bilişsel ve davranışsal profili detaylı biçimde analiz edilir.
- Somut ve Ölçülebilir Hedefler: Uzun ve kısa dönemli hedefler çocuğun gelişim kapasitesine göre belirlenir.
- Öğretim Stratejileri: Doğrudan öğretim, ayırık denemelerle öğretim, model olma, eşzamanlı ipucu verme gibi kanıta dayalı yöntemler kullanılır.
- Düzenli İzleme ve Revizyon: Gelişim periyotlarla değerlendirir, hedefler gerektiğinde güncellenir (DuPaul ve Langberg, 2015).

5.2. Kanıta Dayalı Öğretim Yöntemleri

Zihinsel yetersizliği olan çocuklarda öğrenme hızının ve genelleme becerisinin sınırlı olabilmesi nedeniyle yapılandırılmış ve tekrara dayalı öğretim teknikleri önem taşır:

- Görev Analizi ve Basamaklandırma: Karmaşık beceriler küçük, öğretilabilir basamaklara ayrılır.
- Aşamalı Yardım İpuçları: En yoğun ipucundan en az doğru sistematik bir azaltma uygulanır.
- Pekiştirme Stratejileri: Doğru tepkilerin devamlılığını sağlamak için davranışsal pekiştirme programları kullanılır.
- Somut ve Görsel Materyal Kullanımı: Öğrenmenin kalıcılığını artırmak için görsel destekler, nesne temelli materyaller, piktogramlar ve görsel rutin çizelgelerden yararlanılır (DuPaul ve Langberg, 2015).

5.3. Erken Müdahale Programları

Zihinsel yetersizliğin olabildiğince erken tespit edilmesi, eğitsel müdahalelerin etkisini önemli ölçüde artırır. Erken müdahale programlarının temel unsurları şunlardır:

- Aile Odaklı Destek: Aile rehberliği, ev temelli etkinlik önerileri ve güçlendirici eğitim süreçleri içerir.
- Gelişimsel Terapi Yaklaşımları: Dil-konuşma terapisi, ergoterapi, duyuşsal bütünleme terapisi gibi destekler entegre şekilde yürütülür.
- Doğal Öğretim Ortamları: Çocuğun günlük yaşam rutinlerinde öğrenmeyi destekleyen fırsatlar oluşturulur (DuPaul ve Langberg, 2015).

5.4. Davranış Yönetimi ve Sosyal Beceriler Eğitimi

Zihinsel yetersizlikle birlikte sık görülen davranışsal uyum sorunları, eğitimsel müdahale süreçlerinde özel önem gerektirir:

- Fonksiyonel Davranış Değerlendirmesi (FBA): Problem davranışların altında yatan işlev belirlenerek müdahale planı oluşturulur.
- Pozitif Davranışsal Destek (PBS): Cezaya dayalı yaklaşımlar yerine olumlu davranışların öğretildiği, destekleyici bir yapı benimsenir.
- Sosyal Beceri Öğretimi: Rol oynama, sosyal hikâyeler, akran modellemesi gibi yöntemler kullanılır (DuPaul ve Langberg, 2015).

5.5. Aile ve Öğretmen İşbirliği

Etkin bir eğitim süreci, aile-öğretmen iletişiminin sürdürülebilir olmasına bağlıdır:

- Düzenli İletişim: Gelişim raporları, geri bildirim formları ve toplantılar yoluyla sürekli bilgi paylaşımı sağlanır.
- Ailenin Sürece Aktif Katılımı: Evde uygulanabilecek destekleyici etkinlikler aileye öğretilir.
- Öğretmen Eğitimi: Özel gereksinimli çocuklarla çalışmaya yönelik pedagojik ve psikolojik eğitim önemli bir gerekliliktir (DuPaul ve Langberg, 2015).

6. SONUÇ

Bu çalışma zihinsel yetersizliği olan çocukların eğitim süreçlerinin yalnızca pedagojik uygulamalarla sınırlı olmadığı; sağlık temelli değişkenler, gelişimsel özellikler ve çevresel etmenlerle birlikte değerlendirilmesi gereken çok boyutlu bir yapıya sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Çocukların nörolojik durumları, eşlik eden tıbbi tanıları, ilaç kullanımları ve terapötik destek gereksinimleri eğitimsel performans üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir. Bu durum, özel eğitim uygulamalarında sağlık ve eğitim alanlarının birbirinden bağımsız olarak değil, bütüncül bir anlayışla ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışma, sağlık ve eğitim alanları arasındaki etkileşimin özel eğitim uygulamalarının niteliğini doğrudan belirlediğini vurgulamaktadır. Çocuğun nörolojik ve fizyolojik durumu, duyu bütünleme özellikleri, motor becerileri ve sağlık temelli müdahaleleri, eğitimsel kazanımlarla sürekli bir etkileşim içerisinde. Bu bağlamda öğretmenler, sağlık profesyonelleri ve aileler arasında kurulan disiplinler arası iş birliği, çocuğun gelişiminin desteklenmesinde vazgeçilmez bir unsur olarak değerlendirilmektedir. Bulgular, özel eğitimde biyo-psiko-sosyal yaklaşımın uygulanmasının gerekliliğini ve disiplinler arası koordinasyonun güçlendirilmesinin önemini

açık biçimde ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, zihinsel yetersizliği olan çocukların eğitiminde bütüncül, disiplinler arası ve kanıta dayalı modellerin benimsenmesi gerekmektedir. Etkili ve sürdürülebilir bir özel eğitim süreci; sağlık ve eğitim hizmetlerinin eş güdümlü biçimde yürütülmesi, öğretmenlerin mesleki yeterliklerinin sürekli olarak desteklenmesi, aile katılımının güçlendirilmesi ve kurumsal yapıların bu iş birliğini destekleyecek şekilde yapılandırılmasıyla mümkün olacaktır. Bu doğrultuda geliştirilecek uygulama ve politikaların, zihinsel yetersizliği olan çocukların eğitimsel fırsatlara eşit ve nitelikli biçimde erişimini artırarak bireysel potansiyellerinin en üst düzeyde gerçekleştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Aarts, E., Ederveen, T. H. A., Naaijen, J., Zwiers, M. P., Boekhorst, J., Timmerman, H. M., Smeekens, S. P., Netea, M. G., Buitelaar, J. K., Franke, B., van Hijum, S. A. F. T., & Arias Vasquez, A. (2017). Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PloS one*, 12(9), e0183509. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183509>
- American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™ (5th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc.. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Arnsten A. F. (2009). The Emerging Neurobiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Key Role of the Prefrontal Association Cortex. *The Journal of pediatrics*, 154(5), I–S43. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.01.018>
- Block, M. L., & Calderón-Garcidueñas, L. (2009). Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends in neurosciences*, 32(9), 506–516. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.05.009>
- Bouchard, M. F., Chevrier, J., Harley, K. G., Kogut, K., Vedar, M., Calderon, N., Trujillo, C., Johnson, C., Bradman, A., Barr, D. B., & Eskenazi, B. (2011). Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year-old children. *Environmental health perspectives*, 119(8), 1189–1195. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003185>
- Braun, J. M., & Gray, K. (2017). Challenges to studying the health effects of early life environmental chemical exposures on children's health. *PLoS biology*, 15(12), e2002800. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2002800>
- Chang, J. P., Su, K. P., Mondelli, V., & Pariante, C. M. (2018). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Youths with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: a Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials and Biological Studies. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 43(3), 534–545. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.160>
- Chronis-Tuscano, A., Wang, C. H., Woods, K. E., Strickland, J., & Stein, M. A. (2017). Parent ADHD and Evidence-Based Treatment for Their Children: Review and Directions for Future Research. *Journal of abnormal child psychology*, 45(3), 501–517. <https://doi.org/10.1007/s10802-016-0238-5>
- Demontis, D., Walters, R. K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T. D., Agerbo, E., Baldursson, G., Belliveau, R., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., Cerrato, F., Chambert, K., Churchhouse, C., Dumont, A., Eriksson, N., Gandal, M., Goldstein, J. I., Grasby, K. L., Grove, J., Gudmundsson, O. O., ... Neale, B. M. (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature genetics*, 51(1), 63–75. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7>
- DuPaul, G. J., & Langberg, J. M. (2015). Educational impairments in children

- with ADHD. In R. A. Barkley (Ed.), *Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment* (4th ed., pp. 169–190). The Guilford Press.
- Ealo Tapia, D., Torres Abad, J., Madera, M., & Márquez Lázaro, J. (2023). Mercury and neurodevelopmental disorders in children: A systematic review. *Mercurio y trastornos del neurodesarrollo en niños: una revisión sistemática. Archivos argentinos de pediatría*, 121(5), e202202838. <https://doi.org/10.5546/aap.2022-02838.eng>
- Fan, H. C., Chen, C. M., Tsai, J. D., Chiang, K. L., Tsai, S. C., Huang, C. Y., Lin, C. L., Hsu, C. Y., & Chang, K. H. (2022). Association between Exposure to Particulate Matter Air Pollution during Early Childhood and Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Taiwan. *International journal of environmental research and public health*, 19(23), 16138. <https://doi.org/10.3390/ijerph192316138>
- Faraone, S. V., & Larsson, H. (2019). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular psychiatry*, 24(4), 562–575. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0>
- Faraone, S. V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A., Rohde, L. A., Sonuga-Barke, E. J. S., Tannock, R., & Franke, B. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15020. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.20>
- Franke, B., Neale, B. M., & Faraone, S. V. (2009). Genome-wide association studies in ADHD. *Human genetics*, 126(1), 13–50. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0663-4>
- Grandjean, P., & Landrigan, P. J. (2014). Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *The Lancet. Neurology*, 13(3), 330–338. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70278-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70278-3)
- Hoogman, M., Bralten, J., Hibar, D. P., Mennes, M., Zwiers, M. P., Schweren, L. S. J., van Hulzen, K. J. E., Medland, S. E., Shumskaya, E., Jahanshad, N., Zeeuw, P., Szekely, E., Sudre, G., Wolfers, T., Onnink, A. M. H., Dammers, J. T., Mostert, J. C., Vives-Gilabert, Y., Kohls, G., Oberwelland, E., ... Franke, B. (2017). Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 4(4), 310–319. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30049-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30049-4)
- Nigg J. T. (2012). Future directions in ADHD etiology research. *Journal of clinical child and adolescent psychology : the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, 41(4), 524–533. <https://doi.org/10.1080/15374416.2012.686870>
- Polanczyk, G. V., Salum, G. A., Sugaya, L. S., Caye, A., & Rohde, L. A. (2015). Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *Journal of child psycho-*

- logy and psychiatry, and allied disciplines, 56(3), 345–365. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12381>
- Prehn-Kristensen, A., Zimmermann, A., Tittmann, L., Lieb, W., Schreiber, S., Baving, L., & Fischer, A. (2018). Reduced microbiome alpha diversity in young patients with ADHD. *PloS one*, 13(7), e0200728. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200728>
- Rubia K. (2018). Cognitive Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Its Clinical Translation. *Frontiers in human neuroscience*, 12, 100. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00100>
- Russell, A. E., Ford, T., Williams, R., & Russell, G. (2016). The Association Between Socioeconomic Disadvantage and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Systematic Review. *Child psychiatry and human development*, 47(3), 440–458. <https://doi.org/10.1007/s10578-015-0578-3>
- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J. P., Greenstein, D., Clasen, L., Evans, A., Giedd, J., & Rapoport, J. L. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(49), 19649–19654. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707741104>
- Shaw, P., Malek, M., Watson, B., Sharp, W., Evans, A., & Greenstein, D. (2012). Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, 72(3), 191–197. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.031>
- Stevenson, J., Buitelaar, J., Cortese, S., Ferrin, M., Konofal, E., Lecendreux, M., Simonoff, E., Wong, I. C., & Sonuga-Barke, E. (2014). Research review: the role of diet in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder—an appraisal of the evidence on efficacy and recommendations on the design of future studies. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 55(5), 416–427. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12215>
- Thapar, A., & Cooper, M. (2016). Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet (London, England)*, 387(10024), 1240–1250. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00238-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00238-X)
- World Health Organization. (2012). Developmental difficulties in early childhood: Prevention, early identification, assessment and intervention.
- Zhao, J., He, T., Wang, F., & Liu, W. (2024). Association of prenatal and postnatal exposure to air pollution with clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *Frontiers in public health*, 12, 1396251. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1396251>

TÜRKİYE'DEKİ YERLİ KOYUNLARDA HALK ELİNDE ISLAH ÇALIŞMALARININ ÖNEMİ, SORUNLARI VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

Murat RUZİGAR¹, Merve TOK², Emre ARSLAN³

¹Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootečni AD, Konya, Türkiye
E-mail: muratruzigar58@gmail.com, ORCID: 0009-0001-2442-0216

²Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootečni AD, Konya, Türkiye
E-mail: mervetokk8@gmail.com, ORCID: 0009-0004-0177-9252

³Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootečni AD, Konya, Türkiye
E-mail: emre.arslan@selcuk.edu.tr, ORCID: 0000-0002-4609-8395

1. GİRİŞ

Küçükbaş hayvan yetiştiriciliğinde yüksek kazanç, verimlilik ve sürdürülebilir bir üretimin yapılabilmesi için bölgenin hem teknik hem de coğrafi ve ekonomik şartlarına uygun genotipteki hayvanların seçimi önemli rol oynamaktadır (Günlü 2023). Koyunların adaptasyon yeteneği ve kurak bölgelerde yetiştirilebilen bir hayvan türü olması iklim değişikliği sorunu ile meydana gelmesi beklenen beslenme krizine karşı önemli bir hayvansal protein kaynağı olacağı ön görülmektedir (Gowane ve ark. 2017, Leite ve ark 2021). Ayrıca aynı araştırmacılar koyunların uyum yeteneğinden faydalanılması adına gelişmekte olan ülkelerde koyunculuk faaliyetlerine desteklerin önemini vurgulamışlardır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre insanların her bir kg vücut ağırlığı için 1 gr protein tüketmesi bunda %50'sinin hayvansal kökenli olması gerekmektedir. Kişi başına düşen hayvansal protein miktarı ülkelerin gelişmişliğini ortaya koyan bir veri olarak değerlendirilmektedir (Anonim 2023).

Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından 2005 yılında Hayvan Genetik Kaynaklarının Yerinde Korunması ve Geliştirilmesi adı altında ülke çapında Halk Elinde Küçükbaş Hayvan Islahı Ülkesel Projesi başlatılarak halk elinde ıslah çalışmaları için önemli adımlardan biri atılmıştır. Türkiye'de küçükbaş hayvancılığın sürdürülebilirliğinin sağlanması, artan nüfusun hayvansal protein ihtiyacının karşılanması için devlet politikası ve destek-

leri önemlidir. Halk elinde ıslah çalışmalarına yönelik özellikle 2009 yılından itibaren uygulanan tarım politikaları ve destekler sayesinde büyükbaş ve küçükbaş hayvan varlığında ciddi bir artış görülmüştür (Algül Karadaş 2023). Türkiye’de 2019 yılı itibarıyla 27 küçükbaş hayvan ırklarına ait toplam 167 proje ile 60 ilde halk elinde ıslah çalışmalarının yürütüldüğü bildirilmektedir (Günlü ve Mat 2021).

Bu çalışma farklı verim yönleriyle insanoğlunun ihtiyaçlarına cevap veren bir çiftlik hayvanı olan koyunların halk elinde yetiştirilmesi, halk elinde ıslah çalışmaları ve bu projelerin mevcut sorunları ile çözüm önerilerini ele almaktadır.

2. KOYUNLARDA VERİM PERFORMANSLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Türkiye koyun yetiştiriciliğine uygun arazi, iklim, tecrübe ve motivasyona sahip bir ülkedir. Kırsal ekonominin güçlenmesi ve hayvansal protein ihtiyacına çözüm üretilebilmesi için koyun yetiştiriciliğinde verimin artırılması oldukça önemlidir. Koyunculuk sektörü, tüketicilerin daha kaliteli ürünlere yönelmelerinden dolayı, üretimi en üst seviyeye çıkarmaya çalışmalıdır (Kumari ve ark. 2014). Kumar ve ark. (2018) koyunlarda vücut ağırlığını işletmenin ekonomik açıdan gelişmesinin en önemli etkeni olarak bildirmişlerdir. Vücut ölçüleri kullanılarak vücut ağırlığının tahmini hayvanların vücut ağırlığını ölçmeye yarayan cihazların bulunmadığı alanlarda kullanılabilecek basit ve ucuz bir yöntemdir (Kumar ve ark. 2018). Canlı ağırlığı tahmin etmek için en önemli parametrelerin cıdago yüksekliği, vücut uzunluğu, göğüs çevresi, sağrı yüksekliği ve genişliği olduğu belirtilmektedir (Babale ve ark. 2018).

İşletmelerde düzenli kayıt tutmak sürü takibini kolaylaştırmakla birlikte verimliliği de artırdığı için oldukça önemlidir (Karagölge 1996). Kayıt tutma ne kadar önemli olursa olsun Türkiye’de kayıt tutma noktasında istenilen seviyeye halen gelinememiştir (Karakuş ve Akkol 2013). Teknolojinin gelişmesi günümüzde hayvanların takiplerini sadece sayısal veriler ile değil, görüntü analizleri ile de yapmaya elverişli hale getirmiştir. Bir koyun sürüsünde otlama, hareket, yatma, koşma ve ayakta kalma gibi farklı hayvan davranışları kameralar ile gözlenerek ve derin öğrenme modelleri geliştirilerek sürü hakkında bilgi toplanabilmektedir (Kelly ve ark. 2024).

Türkiye’nin toplam koyun ve keçi varlığı Tablo.1’de verilmiş olup; koyun varlığı 2009 yılında 21 749 508 baş iken, 2024 yılında 44 080 584 baş olarak resmi kayıtlarda yer almaktadır (Anonim 2025a). Ayrıca Türkiye’deki koyun varlığının 38.208.635 başı yerli ve 3.851.835 başı ise Merinos ırkından oluşmaktadır (Anonim 2023).

Tablo. 1: *Türkiye 2009-2023 Yıllarındaki Koyun ve Keçi Varlığı (Anonim 2025a)*

Yıl	Koyun	Keçi
2009	21 749 508	5 128 285
2010	23 089 691	6 293 233
2011	25 031 565	7 277 953
2012	27 425 233	8 357 286
2013	29 284 247	9 225 548
2014	31 140 244	10 344 936
2015	31 507 934	10 416 166
2016	30 983 933	10 345 299
2017	33 677 636	10 634 672
2018	35 194 972	10 922 427
2019	37 276 050	11 205 429
2020	42 126 781	11 985 845
2021	45 177 690	12 341 514
2022	44 687 888	11 577 862
2023	42 060 470	10 302 940
2024	44 180 584	10 822 084

Yetiştiricilikte kullanılan uygulamalar üretimin iyileştirilmesini ve ekonomik öneme sahip özelliklerin geliştirilmesini amaçlamaktadır (Shirzeyli ve ark. 2013). Koyunlarda verim performansının değerlendirilmesinde yapayının eski ekonomik değeri kalmadığı için genel olarak büyüme ve gelişme, döl verimi ve yaşama gücü, karkas verimi ve süt verimi değerleri ön plana çıkmaktadır.

2.1. Koyunlarda Büyüme ve Gelişme

Hayvan yetiştiriciliğinde ekonomik sürdürülebilirlik büyüme ve gelişme ile ilişkilidir. Zigot oluşumundan ergin canlı ağırlığa kadar canlının ağırlık kazancı büyüme olarak tanımlanırken, gelişme ise canlının doku ve organlarının işlev kazanacak şekilde farklılaşması olarak ifade edilebilir (Akçapınar ve Özbeyaz 1999). Genotip, doğum şekli, cinsiyet, ana yaşı, canlı ağırlık, ananın bakımı ve beslenmesi kuzuların doğumu ve canlı ağırlığı üzerinde önemli etkiye sahiptir (Kaymakçı ve Sönmez 2006). Doğum ağırlığının yüksek olması güç doğuma, düşük olması ise çeşitli hastalıklara yakalanma riskini artırmakla beraber hayatta kalma şansını azaltmaktadır (Aksoy ve ark. 2023). Koyunlar için ortam sıcaklığı da büyüme, gelişme ve döl verimini etkileyen bir stres faktörüdür (Collier ve ark. 2017).

Büyüme ve gelişme bir türün belirli iklim koşullarına uyum sağlama yeteneğinin bir göstergesidir. Değişken çevre koşulları zamanla genetik yapıda da bir değişim meydana getirerek verimleri etkilemektedir (Akçapınar ve Özbeyaz 1999). Hayvanların yapısal özellikleri büyüme gelişmeyi izleme noktasında önem taşımaktadır (Alarşlan ve Aygün 2019). Kuzularda süt emme dönemi sonrasında canlı ağırlık kazancı bazı çevre faktörlerine bağlıdır ki bunlardan en önemlilerinden birisi iklim koşullarıdır (Polli ve ark. 2019).

Ortam sıcaklığında 30 derecenin üzerindeki her bir derecelik artışta, koyunlarda yem tüketiminin azaldığı bildirilmektedir (Koyuncu 2017). Sıcaklık stresinin yanı sıra soğuk iklim koşulları da yeni doğan kuzularda ölüm oranını arttırdığı bildirilmektedir (Khalek ve Khalifa 2004). Besi kuzularında ısı stresinin etkisini araştıran Polli ve ark. (2019) Texel kuzularında büyüme performansı ve davranışlarını etkilediğini bildirmiştir. Aynı araştırmacılar sıcak ve soğuk iklim koşullarında yetiştirilen kuzularda besi sonu canlı ağırlık ve ortalama günlük canlı ağırlık kazancını sırasıyla 32,65 kg ve 38,14 kg ile 172 gr ve 216 gr olarak hesaplamışlardır. Kış ve sonbaharda dişi ve tekiz doğan Karayaka kuzularında büyüme performansı ve bazı karkas özelliklerini değerlendiren Şen ve ark. (2013) iklimin doğum ağırlığı, kesim ağırlığı ve yemden yararlanmayı etkilemediği bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar iklimin süten kesim canlı ağırlık ile karkas randımanını etkilediğini belirlemişlerdir. Arşlan ve ark. (2024) ise, ani sıcaklık değişimlerinin hayvan verimini etkilediğini, kısıtlı çevre koşullarına dayanıklı yerli genotiplerin yetiştiriciliğinin ve ıslahının yaygınlaşması gerektiğini bildirmişlerdir. Halk elinde ıslah projeleri iklim koşullarına uyum sağlamış genotiplerin verimliliğini artırmak, biyolojik çeşitliliğin korunması ve sürdürülebilirlik yönünden oldukça önemlidir.

2.2. Koyunlarda Döl verimi ve Yaşama Gücü

Döl verimi, bir yetiştirme döneminde anaç sürüden elde edilen yavru sayısı veya oranı olarak tanımlanır (Akçapınar ve Özbeyaz 1999). Koyunlar mevsime bağlı poliöstrik hayvanlardır ve östrus siklusları 16-17 gün sürmektedir (Kalkan ve Horoz 2005). Gündüz süresinin kısa olduğu sonbahar mevsimi koç katımı için en uygun zamandır (Akçapınar, 2000). Koyunlarda döl verimi, sürü büyüklüğünün istenilen seviyede kalması, üretimin devamlılığı ve seleksiyon açısından önem taşımaktadır (Koyuncu ve Akgün 2018). İvesi ırkı dünyanın çeşitli bölgelerinde yetiştiriciliği yapılan ve koyun türü için önemli gen kaynağı olan bir ırktır. (Yavuz ve ark. 2019). Yaşama gücü yüksek olan bu ırk özellikle sütçü bir yerli genotip olarak değerlendirilmektedir (Gürsoy ve ark. 1996). Gül ve Erdoğan (2021) İvesi koyunlarında yaşama gücünü %85.03 olarak bildirmişlerdir.

Döl verimi kriterlerini ovulasyon oranı, gebe kalma oranı, prenatal

yaşama gücü, bir doğumdaki yavru sayısı, yavrunun doğum ağırlığı ve postnatal yaşama gücü oluşturur. Döl verimini etkileyen faktörler ise ırk, yaş, vücut yapısı, anatomik bozukluklar, hastalıklar, yetiştirme dönemi, bakım-besleme, çevre sıcaklığı ve ışıktır (Akçapınar ve Özbeyaz 1999). Döl verimi çevresel etkenlerden yüksek oranda etkilenir (Abdoli ve ark. 2016). Aborta neden olan hastalıklar da döl verimini olumsuz etkileyen çevre faktörleri içerisinde değerlendirilir. Düzenli kontrolleri yapılan Kangal Akkaraman sürülerinde Brucella görülme oranının 6 kat azaldığını bildirilmiştir (Oğrak ve ark. 2014). Döl veriminin hesaplanmasında kuzulama oranı ve gebelik oranı gibi çeşitli kriterler kullanılır (Akçapınar 2000). Döl veriminin ekonomik açıdan anlamı süttan kesimde yaşayan kuzu sayısı ile tespit edilmektedir (Koyuncu ve Akgün 2018).

2.3. Koyunlarda Karkas verimi

Karkası oluşturan unsurlar et, yağ ve kemiktir. Karkas bileşimini yem, cinsiyet, ırk ve hormonlar gibi faktörler etkilemektedir. Yemdeki protein seviyesi arttıkça karkasta yağlanmanın arttığı saptanmıştır. Erkek hayvanlarda karkasta etin yağdan daha fazla olduğu, kastre edilen erkeklerde ise daha az et daha fazla yağ olduğu, dişilerde ise kastre edilen erkeklere göre daha yağlı bir karkas elde edilmektedir. Ayrıca ırk faktörünün karkas bileşimini yüksek düzeyde etkilediği bildirilmiştir. Doğal hormonlar (testosteron, östrojen) ve sentetik hormon analoglarının (dienestrol vb.) büyüme ve yemden yararlanmayı arttırdığı tespit edilmiştir (Akçapınar ve Özbeyaz 1999).

Hayvanlara ait verimler hem genotipin hem de çevre faktörlerinin etkisindedir. Koyun yetiştiriciliğinde de ilk yapılması gereken çevre şartlarını iyileştirmektir. Genotip ile ilgili yapılması gereken ise eldeki sürünün ıslah edilmesidir. Islah çalışmasındaki hedef sürünün genetik özelliklerinin kalıcı ve sürekli iyileştirilmesinin sağlanmasıdır (Sönmez ve ark. 2009). Yüksek verimli hayvanların seçilmesi küçükbaş hayvan yetiştiriciliğinde ekonomik öneme sahip fizyolojik özelliklerden büyüme, döl verimi ve süt veriminin artırılması hedeflenerek işletmelerin sürdürülebilirliğine katkı sağlamaktadır (Kaplan ve ark. 2024).

Kuzu eti diğer kırmızı etlere göre kendine has bir lezzete sahiptir (Watkins ve ark. 2013). Koyunlarda kesim ve karkas özelliklerine genotip, yaş, cinsiyet (Hopkins ve Mortimer 2014), doğum ağırlığı, rasyon, kastrasyon, yetiştirme tipi ve merada kalma süresi gibi birçok faktör etkilidir. (Ye ve ark. 2020, Prache ve ark. 2022). Merada yetiştirilmiş Texel melezi dişi ve erkek kuzuların karkas ve et kalitesini inceleyen Johnson ve ark. (2005), cinsiyetin birçok karkas ve et kalite özelliğini etkilediğini bildirmişlerdir.

Sürü sağlığının haricinde karkas kompozisyonunun tahmininde de görüntü analizi tekniği kullanılmaktadır (Horgan ve ark. 1995). Etawa

koyunlarının yetiştirildiği işletmelerde neslin devamının sağlanmasında yüksek karkas ağırlığının önemli bir özellik olduğu belirtilmiştir (Dekhili ve Aggoun 2014). Video görüntüleme sistemleri kullanılarak 4-8 kg ağırlığındaki karkasların değerlendirilmesi mümkün olabileceği Afonso ve ark. (2024) tarafından bildirilmiştir. Rius-Vilarrasa ve ark. (2009) ise İngiltere’de karkasın değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan EUROP sınıflandırması ile video görüntüleme değerleri arasında yüksek korelasyon değeri (%82-99) tespit ederek, koyun karkaslarında video görüntüleme sisteminin kullanılabileceğini vurgulamışlardır. Türkiye’de hayvan kesimlerinin büyük bir kısmı küçük mezbahalarda yapıldığından dolayı hijyen, teknoloji ve standartlar açısından son yıllarda görülen gelişmelere rağmen ülkemizde halen istenilen seviyede değildir (Anonim 2021).

Dünya küçükbaş eti üretimi 2023 yılında yaklaşık 17 milyon tondur. Üretimin %50’si Çin, Hindistan, Pakistan, Avustralya ve Türkiye tarafından karşılanmaktadır. Türkiye’de 2023 yılında geçen yıla göre %18’lik bir artışla 25.437.813 baş koyun kesilmiş, ortalama karkas ağırlığı %1,4 düşerek 22,4 kg olarak bildirilmiştir. Ayrıca 2023 yılında Avrupa birliğinde koyun etinin kg fiyatı 7,41 euro iken, Türkiye’de 7,59 euro olarak rapor edilmiştir (Anonim 2023).

Ultrason ile kuzu karkas kompozisyonları değerlendirilebilmektedir. Farklı ülkelerde karkasın değerlendirildiği bölgeler değişebilmekte, örneğin Danimarka Finlandiya ve Norveçte 1. Lumbar; Kanada ve İngiltere’de ise 3. Lumbar omurlar esas alınmaktadır. (Stanford ve ark. 1998).

2.4. Koyunlarda Süt Verimi

Süt, doğumu takiben salgılanan memelilerin yavrularının besin ihtiyaçlarını karşılayan bir besindir (Megap 2012). Meme bezlerinden sütün salgılandığı sürece laktasyon denir. Laktasyon dönemi etçi ırklarda 3-4 ay, sütçü ırklarda 7-8 ay sürebilmektedir (Akçapınar 2000, Akçapınar ve Özbeyaz 1999). Kuzuların yaşama gücü ve süttan kesime kadar canlı ağırlık kazanmaları üzerinde etkisi önem arz etmektedir (Şahin ve Akmaz 2004). Koyun sütü besin maddeleri bakımından diğer çiftlik hayvanlarının sütlerine göre daha zengin bir içeriğe sahiptir (Metin 1996). Koyun sütünün bileşimi üzerinde beslenme, mevsimsel değişiklikler ve ırk gibi parametrelerin etkileri vardır (Önür 2015). İvesi koyunlarında yapılan bir çalışmada; sütteki kuru madde oranını %15.22, yağ oranını %5.24 ve protein oranını %4.88 olarak tespit etmişlerdir (Haile ve ark 2017).

Koyun yetiştiriciliği öncelikli olarak et üretimi için yapılıyor olsa da, süt üretiminden de gelir elde etmek mümkündür (Akçapınar ve Özbeyaz 1999, Akçapınar 2000, Akçapınar ve ark. 2002, Akın ve ark. 2012). Son yıllarda koyun sütüne artan ilgi nedeniyle sütçü ırkların yetiştiriciliğinde artış yaşanmıştır. Yetiştiriciliğinde artış görülen bu ırklardan birisi de İvesi

ırkıdır (Akçapınar 2000). İvesi Koyunlarında vücut orta büyüklükte ve beyaz renkte, yağlı kuyruklu, baş kirli sarı, kahverengi ve siyah renkte olabilmektedir. Bu ırkın koçlarında sağlam bir boynuz yapısı olmakla birlikte, dişileri yüzde 90 oranında boynuzsuzdur. Meme yapısı yüksek süt verimine uygun bir yapıdadır. Türkiye’de yer alan en iri koyun ırklarından biri olup, cidago yüksekliği 66 - 68 cm civarındadır (Akçapınar 2000, Kaymakçı 2013).

Türkiye’de yetiştirilen koyun ırklarının verim yönünden geliştirilmesi için yetiştiricilik yapılan bölgelerin coğrafi şartları ve yetiştirme şekli tespit edilerek uygun koyun genotipi belirlenmelidir (Kul ve Akcan 2002). Irkın seçiminde çevreye adaptasyon yeteneği önemlidir.

3. HALK ELİNDE YETİŞTİRİLEN BAZI KOYUN IRKLARININ VERİM ÖZELLİKLERİNE AİT ARAŞTIRMA SONUÇLARI

Bingöl’de yetiştirilen Akkaraman ırkı kuzuların cinsiyet, yaş ve doğum tipinin altıncı ay canlı ağırlık değeri ile süttten kesim ağırlığına etkisi ile, yaş ve cinsiyetin kuzuların doğum ağırlığı üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, altıncı ay canlı ağırlığını cinsiyet, yaş ve doğum tipinin etkilediği belirlenmiştir. Ayrıca elde edilen bu sonuçlara ek olarak; damızlık seçimlerinde kuzuların doğum ağırlığı ve süttten kesim ağırlığının yaş, cinsiyet ve doğum tipinin etkili faktör olduğu tespit edilmiştir (Kutlu ve ark. 2022).

Van iline ait 4 farklı bölgede halk elinde yetiştirilen Akkaraman koyunlarına ait döl verim özelliklerini inceleyen Yıldız ve Denk (2005), döl verimi özelliklerinden gebelik oranını %85.19, bir doğumda ortalama kuzu sayısını 1.01, süt verim özelliklerinden ise laktasyon süt verimini 39.73, laktasyon süresini 122.86 gün, günlük ortalama süt verimini 334 g ve süt yağı oranını da %6.62 olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar 2-2.5 yaşındaki Akkaraman koyunlarının ileri yaşlara göre laktasyon sürelerinin daha kısa ($P<0.05$) olduğunu bildirmiştir (Yıldız ve Denk 2005).

Malatya ili Yazıhan ilçesindeki yetiştirici işletmelerinde yarı entansif şartlarda yetiştirilen, Akkaraman ırkı sürülerde koyunların döl verimi özellikleri, doğum ağırlığı, büyüme performansı ve yaşama gücünü inceleyen Elçi (2022), koyunların döl verim özelliklerinin incelendiği elit sürülerde doğum oranı %94.52, tek yavru doğum oranı %85.52, ikiz yavru doğum oranı %14.47, ayrıca bir doğuma düşen kuzu sayısı %114.6 ve sürünün kuzu verimliliği oranını %108.4, taban sürülerde ise sırasıyla %93.67, %85.18, %14.81, %112.6, %105.5 olarak tespit etmiştir. Döl verimi özellikleri bakımından elit ve taban sürüler karşılaştırıldığında istatistiki açıdan herhangi bir fark belirlenmemiştir. Kuzuların doğum ve 105. gün ortalama canlı ağırlıkları elit sürüde sırasıyla 4.13 ± 0.01 kg ve 31.36 ± 0.07 kg, taban sürüde ise 4.02 ± 0.01 kg ve 30.58 ± 0.09 kg kuzuların 0-105. gün günlük

canlı ağırlık artışları elit sürüde; 259 ± 1.12 g, taban sürüde; 252 ± 1.24 g olarak tespit edilmiştir. Sürülerin elit veya taban sürü olması ve cinsiyet faktörünün, doğum ağırlığına etkisinin istatistiksel olarak önemsiz ($P > 0.05$) olduğu tespit edilmiştir. Sütten kesime kadar (90. gün) yaşama gücü oranlarının elit sürüde %96,50 taban sürüde ise %94,50 bildirilmiştir. Yaşama gücü özellikleri açısından iki grup arası farklılık istatistiki açıdan önemsiz bulunmuştur. Erkek ve dişi kuzuların canlı ağırlık ortalamaları ile ilgili 15, 30, 45, 60, 75, 90 ve 105. günlerde tespit edilen değerler arası farklar önemli ($P < 0.01$) bulunmuştur. Doğum-15, 15-30, günler arasında erkek ve dişi kuzuların günlük canlı ağırlık artışı ortalama değerleri arasındaki farklar incelendiğinde istatistikî açıdan önemliliği ($P < 0.001$), 30-45. günler arasında ($P < 0.01$), 45-60.günler arasında ise ($P < 0.05$) olarak önemli çıkmıştır. Yine 60-75, 75-90 ve 90-105. günler arasında bu değerler arasındaki fark istatistiki açıdan önemsiz bulunmuştur. Doğum-15, 15-30, günler arasında erkek ve dişi kuzuların günlük canlı ağırlık artışı ortalama değerleri arasındaki farklar incelendiğinde istatistikî açıdan önemliliği ($P < 0.001$), 30-45. günler arasında ($P < 0.01$), 45-60.günler arasında ise ($P < 0.05$) olarak önemli çıkmıştır. Yine 60-75, 75-90 ve 90-105. günler arasında bu değerler arasındaki fark istatistiki açıdan önemsiz bulunmuştur. Günlük canlı ağırlık artışının cinsiyete göre istatistikî açıdan önemli ($P < 0.001$) düzeyde farklılık gösterdiği saptanmıştır (Elçi 2022).

Van ili Tuşba ilçesinde halk elinde yetiştirilen Akkaraman ve İvesi ırkı koyunlara ait sütlerin kalite özelliklerinin incelendiği bir çalışma sonucunda sütün kimyasal bileşenlerinden protein ve laktoz oranlarının benzer ancak süt yağı oranının İvesi ırkında üstün, Akkaraman ırkı koyun sütünde ise yağsız kuru madde oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar Akkaraman ırkı koyun sütünde özgül ağırlığın daha yüksek olduğu, pH değeri bakımından ise ırk faktörünün etkili olmadığı tespit edilmiştir. Van yöresinde İvesi koyun ırkının süt yağı içeriğinin Akkaramana kıyasla daha yüksek olması süt ve süt ürünlerini üretmek için yapılacak koyun yetiştiriciliğinde İvesi ırkını daha ön plana çıkarttığı ifade edilebilir (Çak ve Aydemir 2022).

Halk elinde yetiştirilen Ramlıç Koyunlarını inceleyen Yayvan (2021) Ramlıç koyunlarının tek doğum, ikiz doğum, bir doğuma ortalama kuzu sayısı oranı %87,1, %12,9, 1,1 ve kuzu verimi ise %104,2 olarak bildirmiştir. Ramlıç kuzularda 0, 75, 90 ve 120. gün ortalama canlı ağırlık değerlerini sırasıyla $4,36 \pm 0,05$ kg, $20,01 \pm 0,20$ kg, $22,47 \pm 0,22$ kg ve $27,72 \pm 0,31$ kg olarak tespit edilmiştir. Ramlıç kuzularının 30. gün yaşama gücü değeri %97,65 sırasıyla 60, 90 ve 120. gün yaşama gücü değerleri ise %95,97; 94,30 ve 93,29 olarak bildirilmiştir. Ramlıç koyunlarda laktasyon süt verimi yaş ile artış göstermiş ve 2 yaşındaki koyunlarda $57,04 \pm 2,06$; 3 yaşındakilerde $57,44 \pm 5,15$ ve 4 yaşındaki koyunlarda da $63,40 \pm 1,93$ kg olarak

hesaplanmıştır. Sürünün ortalama laktasyon süresi ise 2, 3 ve 4 yaşlı anaç koyunlarda $175,88 \pm 3,11$; $177,64 \pm 4,15$ ve $178,62 \pm 4,49$ gün olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada Ramlıç koyunlarının yaş ile verim özelliklerinin ve laktasyon süresinin değiştiği tespit edilmiştir (Yayvan 2021).

Iğdır ilinde Morkaraman koyunlarının verim özelliklerini inceleyen Yılmaz (2020); morkaraman koyunlarında ilgili zaman aralığında östrus ve gebelik süresini benzer, östrus oranlarının yıllara göre değişmekle birlikte ($P=0,211$) %95 ve %97 olarak bildirmişlerdir. Morkaraman koyunlarının döl veriminin bölgede iyi olduğu, ikizliğe ender rastlanıldığı ve kuzularda yaşama gücünün iyi olduğu ayrıca belirtilmiştir (Yılmaz 2020).

Hamdani x Akkaraman melezi olan Tatvan Heriği koyunlarında halk elinde yetiştirmenin döl veriminin yanı sıra süt verimi ve yapağı verimi özelliklerini araştıran Demir (2019), döl verim özelliklerinden; gebelik oranı %96,67, kısırılık oranı %3,33, yavru atma oranı %2, kuzulama oranı %94,67 ve ikizlik oranı %11,97 olarak bildirilmiştir (Demir, 2019). Halk elinde yetiştirilen Akkaraman koyunlarda döl verimi, süt verimi, süt yağı oranı, laktasyon süresi özelliklerinin incelenmesi amacıyla yapılan araştırmada Van ilinin dört farklı bölgesinde toplam Akkaraman koç ve koyunlarının bakım ve beslemesi koyun sahiplerine bırakılarak verim performansları incelenmiş, çalışma sonucunda sürünün gebelik ve bir doğumda ortalama kuzu sayısı sırasıyla %85,19 ve 1.01, ayrıca laktasyondaki toplam süt verimi 39.73 kg, hayvan başına günlük ortalama süt verimi 334 g, laktasyon süresi 122.86 gün ve süt yağ oranı %6,62 olarak tespit edilmiştir (Yıldız ve Denk 2005).

Denizli ilinde Sakız x Kıvırcık ile Sakız x Çine Çaparı melezi koyunların döl verimi ve kuzuların yaşama gücünün belirlemesi amacıyla yapılan bir çalışmada Sakız x Kıvırcık melezi koyunlar ve Sakız x Çine Çaparı melezi koyunlar için doğum oranı, kuzu oranı ve bir doğumdaki kuzu verimi sırasıyla; %93-%93, 1,20-1,12 ve 1,29-1,20 olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada araştırmacı genotiplerden elde ettiği kuzuların yaşama gücü değerleri sırasıyla 120. gün için %85,33 ve %86,11, kuzuların doğum ve 120.gün canlı ağırlık değerlerini 3,84 kg ile 25,15 kg ve 3,76 kg ile 24,15 kg olarak bildirmişlerdir. Genotipin 90 ve 120 gün canlı ağırlığı etkilediği ($P<0.05$) sonucuna varmışlardır (İrim 2019).

Garip ve ark (2010) Sivas iline bağlı Kangal ilçesinde 1623 baş Kangal tipi Akkaraman koyunlarında yapağı miktarı ve incelik özelliği bakımından yapağı tipi koyun ırklarından Merinosa yakın değerlerin tespit edildiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada yapağı yönünden yapılabilecek bir seleksiyonun yüksek korelasyon gösteren canlı ağırlığı da artırabileceğini ifade etmişlerdir.

Koyunculüğün geliştirilmesi amacıyla 2011 yılında Elazığ Merkez’de 4, Karakoçan’da 1 olmak üzere toplam 5 projeyle başlayan çalışma, 2023 yılında Elazığ Merkez’de 2 Akkaraman ve Kovancılar-Palu’da 1 Morkaraman projesinin eklenmesiyle 8 projeye ulaşmıştır. Projede 48.000 dişi ve 2.400 erkek küçükbaş hayvan yer almakta; bu sürülerden 162’si ELİT, 117’si ise TABAN sürü statüsünde bulunmaktadır. Yetiştiricilere 2024 yılı itibarıyla toplamda 41.905.625 TL destek ödemesi yapıldığı bildirilmektedir (Anonim 2025b).

Çankırı ilinde Akkaraman koyunlarına verilen desteklerin çiftçi memnuniyeti açısından değerlendirmek isteyen Ünal (2021) halk elinde ıslah projelerine dahil olan işletme sahipleri ile bir anket çalışması gerçekleştirmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre; ankete katılanların hanedeki ortalama kişi sayısı 7,41 ve işletmelerde çalışan birey sayısı 4,75 ile işletme sahiplerinin eğitim düzeyinin de %75’inin ilkökul mezunu olduğu bildirilmiştir. İşletmelerin gelirleri içinde ıslah projesi desteğinin payı küçükbaş hayvancılık kaynaklı gelirlerin %7,41’ini tekabül ettiği belirlenmiştir. Yetiştiriciler desteklemelerin olması gerektiğini savunması yanı sıra desteklemelerin yetersiz olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, yetiştiricilerin büyük çoğunluğunun halk elinde ıslah projesine katılımı ile sürüsünde kuzu doğum ağırlıklarının, kuzu süten kesim ağırlıklarının ve damızlık koç niteliğinin arttığını konusunda hem fikir oldukları tespit edilmiştir. Sonuç olarak halk elinde ıslah projesi ile sürünün verimliliğinde artış beraberinde kaliteli damızlık üretimi ve yetiştiricilikte karlılığın artırılmasına katkı sağladığı belirlenmiştir (Ünal 2021).

Bingöl ilinde Akkaraman koyununun halk elinde ıslahı projesi kapsamında koyunlarda yaş, cinsiyet ve doğum tipine göre canlı ağırlık ve süten kesim ağırlığı incelenmiştir. Çalışma materyalini 6000 Akkaraman koyun, 300 Akkaraman koç ve 5727 Akkaraman kuzu oluşturmuştur. Süten kesim ağırlığı ortalama 60 günlük yaşta ve 6. ay canlı ağırlığı ise ortalama 180 günlük yaşta tartılarak belirlenmiştir. Tek ve ikiz doğan erkek ve dişi kuzularda ana yaşının altıncı ay ve süten kesim ağırlığına etkisinin önemli olduğunu bildirmişlerdir. Kutlu ve ark (2022) yaptıkları çalışmada anaç koyunlardan kuzu elde edilme yaşının özellikle üç yaşından itibaren olmasının daha iyi olabileceğini göstermiştir. Süten kesim ağırlığı hayvanların doğum tipi ve cinsiyete göre değiştiğini belirtmişlerdir (Kutlu ve ark 2022).

Ankara ilinde 61 yetiştiricinin sosyo-ekonomik yönlerini inceleyen Algül Karadaş (2023), küçükbaş hayvanlara yönelik verilen desteklerin yetiştiricilerin %80,30’ unun beklentilerini karşılamadığı, %16,40’ının ise beklentilerini karşılamaya yakın olduğu bildirilmiştir. Islah projesine dahil olduktan sonra yetiştiricilerin %93,40’ı hayvancılık faaliyetlerinde değişiklik olduğu bildirilen araştırmada, yetiştiricilerin projeye birlikte iş-

letmelerdeki alt yapı, hayvan varlığı, elde edilen kazanç, tiftik kalitesi ve damızlık kalitesinde artış yaşandığı tespit edilmiştir.

4. HALK ELİNDE KOYUN ISLAHI PROJELERİNDE GÖRÜLEN BAZI SORUNLAR

Yetiştiricilerin ortak hareket edeceği örgüt bulunmaması (kooperatif vb.), çoban bulmada yaşanan güçlükler, karlılığın korunması amacıyla aile iş gücünden faydalanılması, kuraklığa bağlı yem fiyatlarındaki artışlar, mera yetersizliği nedeniyle ek yemleme gerekliliğinin olmasıdır (Ceyhan ve ark. 2015). Ünal ve Dellal (2023)'e göre ise halk elinde koyun ıslah projelerine dahil olan yetiştiricilere anaç koyun ve sürü yöneticisi desteklemelerinin yetersiz olmasının bir sorun olarak ifade edilmektedir (Ünal ve Dellal 2023). Pazarlama sorunun yaşanmasının (Şahinler ve Demir 2016) yanı sıra koyun yetiştiricilerinin eğitim düzeylerinin çoğunlukla ilköğretim mezunu olmaları da sorunların bir kaynağı olarak düşünülmektedir (Ceyhan ve ark. 2015).

Halk elinde ıslah projesinde çalışan teknik ekibin özlük hakkı sorunları, bazı birliklerin proje paydaşlarına müdahaleleri, kulak küpelerinin düşmesi ile meydana gelen kimliklendirme sorunları ve ırklar arasında bazı zamanlarda yetiştiriciler tarafından melezleme yapılarak ırkın saflığının bozulması gibi sorunlar da araştırmacılar (Daşkıran ve ark. 2024) tarafından bildirilmektedir.

5. SONUÇ

Kırsal ekonominin güçlenmesi ve hayvansal protein ihtiyacına çözüm üretilebilmesi için üstün verimli genotiplerin yetiştirilmesi oldukça önemlidir. Küçükbaş hayvanlardaki halk elinde ıslah çalışmalarının ırkın saflığını korumak, ırka ait morfolojik ve fizyolojik özelliklerin gelişimini sağlamak ve biyoçeşitliliğin korunarak yerli gen kaynaklarımıza sahip çıkma gibi önemli hizmetler sunduğu aşikardır.

Koyunların halk elinde ıslahına yönelik projelerin daha etkin yürütülebilmesi için kontrol mekanizmasının geliştirilmesi, devlet desteklemelerinin hayvan başına değil de hayvanlardaki verim artışlarına yönelik verilmesi daha faydalı olabilir. Ülkenin kaynaklarının korunması gelecek nesillere bırakılabilecek en güzel mirastır. Bu amaçla koyun yetiştiriciliğinde sürdürülebilir bir üretimin yolu ancak yüksek döl verimi ve yaşama gücünün iyileştirilmesine bağlıdır. Yerli genotiplerde özellikle kuraklığa dayanıklı hayvanların geliştirilmesine yönelik yeni çaba ve politikalara ihtiyaç vardır. Küresel iklim sorununa bağlı yaşanan kuraklıklar, mera kalitesinin yetersizliği ve çoban teminindeki sorunlara çözüm bulunması gereklidir.

KAYNAKLAR

- Abdoli, R., Zamani, P., Mirhoseini, S., Ghavi Hossein-Zadeh, N., Nadri, S. (2016). A review on prolificacy genes in sheep. *Reproduction in Domestic Animals*, 51(5), 631–637.
- Afonso, J. J., Almeida, M., Batista, A. C., Guedes, C., Teixeira, A., Silva, S., Santos, V. (2024). Using image analysis technique for predicting light lamb carcass composition. *Animals*, 14(11), 1593.
- Akçapınar, H. (2000). *Koyun yetiştiriciliği*. İsmat Matbaacılık, Ankara.
- Akçapınar, H., Özbeyaz, C. (1999). *Hayvan yetiştiriciliği temel bilgileri*. Kariyer Matbaacılık Ltd. Şti. Ankara.
- Akçapınar, H., Ünal, N., Atasoy, F., Özbeyaz, C., Aytaç, M. (2002). Karayaka ve Bafra (Sakız × Karayaka G1) koyunlarının Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü şartlarına uyum kabiliyeti. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 42(1), 11–24.
- Akın, Y., Ünal, N., Dalcı, M. T. (2012). Ankara şartlarında Akkaraman, İvesi ve Kıvrıcık ırklarında döl verimi, büyüme ve yaşama gücü. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 52(1), 1–10.
- Aksoy, Y., Şekeroğlu, A., Duman, M., Çoban, Ö. B. (2023). A study on the determination of some reproductive traits of ewes and the growth performance of Akkaraman lambs raised under farm conditions in the province of Niğde. *Turkish Journal of Agriculture–Food Science and Technology*, 11(6), 1168–1175.
- Alarslan, E., Aygün, T. (2019). Determination of growth and some morphological traits of Kıvrıcık lambs in Yalova. *Journal of Animal Production*, 60(1), 39–50.
- Algül Karadaş, P. (2023). Halk elinde küçükbaş hayvan ıslahı ülkesel projesi kapsamında Ankara (Tiftik) keçisi alt projelerinde yer alan yetiştiricilerin sosyo-ekonomik yapılarının belirlenmesi (Yüksek lisans tezi). Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Anonim, 2021. Erişim adresi https://www.tarimorman.gov.tr/kirmizi_et_spb.pdf, Erişim tarihi 06.08.2024
- Anonim, 2023: Erişim adresi [https://www.esk.gov.tr/Sektör_Değerlendirme_Raporları-Raporlar-Et_ve_Süt_Kurumu\(esk.gov.tr\)](https://www.esk.gov.tr/Sektör_Değerlendirme_Raporları-Raporlar-Et_ve_Süt_Kurumu(esk.gov.tr)), Erişim tarihi 06.08.2024
- Anonim, 2025a: Erişim adresi: TÜİK - Veri Portalı (tuik.gov.tr). Erişim Tarihi: 12.12.2024.
- Anonim, 2025b. Erişim adresi: <https://elazig.tarimorman.gov.tr/Haber/1623/Halk-Elinde-Kucukbas-Hayvan-Islahi-Projeleri-Ile-Ilimiz-Kucukbas-Hayvanciligi-Gelisiyor>. Erişim tarihi: 15.05.2025.
- Arslan, E., Karaman, Ö., Tok, M., Kuzucu, U., İnal, S. (2024). Küresel ısınmanın çiftlik hayvanlarında sürü sağlığı ve verimliliği üzerine etkisi. *Manas Journal of Agriculture, Veterinary and Life Sciences*, 14(1), 82–91.

- Aydemir, G. (2022). Van ili Tuşba ilçesinde halk elinde yetiştirilen Akkaraman ve İvesi ırkı koyunlarına ait sütlerin bazı kimyasal ve fiziksel özelliklerinin araştırılması (Yüksek lisans tezi). Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Babale, D., Hussein, A., Gworgwor, Z. (2018). Relationship between liveweights, linear body measurements and cost prices of small ruminants sold in and around Mubi environs, Adamawa State, Nigeria. *Dairy, Veterinary & Animal Research*, 7, 273–277.
- Ceyhan, A., Şekeroğlu, A., Ünal, A., Çınar, M., Serbest, U., Akyol, E., Yılmaz, E. (2015). Niğde ili koyunculuk işletmelerinin yapısal özellikleri ve sorunları üzerine bir araştırma. *KSÜ Doğa Bilimleri Dergisi*, 18(2), 60–68.
- Collier, R., Renquist, B., Xiao, Y. (2017). A 100-year review: Stress physiology including heat stress. *Journal of Dairy Science*, 100(12), 10367–10380.
- Çak, B., Aydemir, G. (2022). Van ili Tuşba ilçesinde halk elinde yetiştirilen Akkaraman ve İvesi ırkı koyunlarına ait sütlerin bazı kimyasal ve fiziksel özelliklerinin araştırılması. 4. International Göbeklitepe Scientific Research Congress, Şanlıurfa, Turkey, 421-422.
- Daşkıran, İ., Teke, B. E., Atik, A., Güngör, İ. (2025). Halk elinde küçükbaş hayvan ıslahı ülkesel projesinin önemi ve sürdürülebilirliğine ilişkin öneriler. *Bahri Dağdaş Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 13(2), 53–67.
- Dekhili, M., Aggoun, A. (2013). Path coefficient analysis of body weight and biometric traits in Ouled-Djellal breed (Algeria). *Agriculture*, 4(2), 41-46.
- Demir, E. (2019). *Halk elinde yetiştirilen Tatvan heriği (Hamdani × Akkaraman melezi) koyunlarının döl, süt ve yapağı verimi özellikleri*. Yüksek lisans tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Elçi, E. (2022). *Malatya ili halk elinde küçükbaş hayvan ıslahı ülkesel projesindeki Akkaraman ırkı koyunların döl verim özellikleri ve kuzuların büyüme performansı*. Yüksek lisans tezi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Et ve Süt Kurumu. (2023). *Sektör değerlendirme raporları*. Erişim adresi: <https://www.esk.gov.tr/> Erişim Tarihi: 01.12.2023
- Garip, M., Coşkun, B., Polat, E. S., Yılmaz, A., Tekin, M. E., Çağlayan, T., Kılıç, N. (2010). Wool properties in Kangal Akkaraman sheep. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 26(2), 93-99.
- Gowane, G. R., Gadekar, Y. P., Prakash, V., Kadam, V., Chopra, A., Prince, L. L. L. (2017). Climate change impact on sheep production: Growth, milk, wool, and meat. In *Sheep production adapting to climate change* (pp. 31–69).
- Gül, S., Erdoğan, İ. E. (2021). İvesi koyunu yetiştiriciliğinde kızgınlık toplulaştırma ve süperovulasyon için bir model. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tarım Bilimleri Dergisi*, 26(1), 20–28. <https://doi.org/10.37908/mkutbd.762115>
- Günlü, A. (2023). Koyun ve keçi yetiştiriciliğinde kârlılığın temel unsurları. *Tur-*

kiye Klinikleri *Veterinary Sciences–Surgery–Special Topics*, 9(1), 1–7.

- Günlü, A., Mat, B. (2021). Türkiye ekonomisinde koyun keçi yetiştiriciliğinin yeri ve önemi. In *Kuzu ve Oğlak Kayıplarının Önlenmesinde Koyun Keçi Sağlığı ve Yetiştiriciliği* (1. baskı, pp. 3–14). Akademisyen Yayınevi.
- Gürsoy, O., Pollott, G. E., Kırk, K., Fırat, M. Z. (1996). Küçükbaş hayvanlarda amaca yönelik verim denetimi. In *Hayvancılık '96 Ulusal Kongresi* (pp. 152–159). 18–20 Eylül 1996, İzmir, Türkiye.
- Haile, A., Hilali, M., Hassen, H., Rekik, M., Lobo, R., Tibbo, M., Mwacharo, J., Rischkowsky, B. (2017). Evaluation of Awassi sheep genotypes for growth, milk production and milk composition. *Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences*, 5(1), 68–75.
- Hopkins, D., Mortimer, S. (2014). Effect of genotype, gender and age on sheep meat quality and a case study illustrating integration of knowledge. *Meat Science*, 98(3), 544–555.
- Horgan, G., Murphy, S., Simm, G. (1995). Automatic assessment of sheep carcasses by image analysis. *Animal Science*, 60(2), 197–202.
- İrim, İ. (2019). *Halk elinde yetiştirilen sakız melezi koyunların döl verimi ile kuzuların büyüme özelliklerinin belirlenmesi*. Yüksek lisans tezi, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Burdur.
- Johnson, P., Purchas, R., McEwan, J., Blair, H. (2005). Carcass composition and meat quality differences between pasture-reared ewe and ram lambs. *Meat Science*, 71(2), 383–391.
- Kalkan, C., Horoz, H. (2005). Pubertas ve seksüel sikluslar. In *Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite* (Vol. 4, pp. 25–42).
- Kaplan, Y., Güngör, İ., Alkoyak, K., Tekerli, M. (2024). İvesi kuzularında büyüme özellikleri için pratik bir damızlık seçme yöntemi: Kolay indeks uyarlaması. *Black Sea Journal of Engineering and Science*, 7(3), 473–477.
- Karagölge, C. (1996). *Tarımsal İşletmecilik* (No. 427). Atatürk Üniversitesi Yayınları.
- Karakuş, F., Akkol, S. (2013). Van ili küçükbaş hayvancılık işletmelerinin mevcut durumu ve verimliliği etkileyen sorunların tespiti üzerine bir araştırma. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 18(1–2), 9–16.
- Kaymakçı, M. (2013). *İleri Koyun Yetiştiriciliği* (Genişletilmiş 4. baskı). Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, İzmir.
- Kaymakçı, M., Sönmez, R. (2006). *Advanced sheep breeding*. İzmir Province Breeding Sheep–Goat Breeders Association Publications, İzmir.
- Kelly, N. A., Khan, B. M., Ayub, M. Y., Hussain, A. J., Dajani, K., Hou, Y., Khan, W. (2024). Video dataset of sheep activity for animal behavioral analysis via deep learning. *Data in Brief*, 52, 110027.
- Khalek, T., Khalifa, H. (2004). Thermoregulatory mechanisms in newborn kids

- and lambs. *Egyptian Journal of Animal Production*, 41, 391–402.
- Koyuncu, M. (2017). Global climate change and animal husbandry. *Selcuk Journal of Agriculture and Food Sciences*, 31(2), 98–106.
- Koyuncu, M., Akgün, H. (2018). Ekstansif yetiştirme koşullarındaki Kıvrıcık koyunlarında bazı döl verimi özellikleri. *Hayvansal Üretim*, 59(1), 33–40.
- Kul, S., Akcan, A. (2002). İvesi ve Ost-Friz $\times$ İvesi melez (F1) kuzularda büyüme, yaşama gücü ve bazı vücut ölçüleri. *Uludağ Univ. J. Fac. Vet. Med.* 21; 109-114.
- Kumar, S., Dahiya, S., Malik, Z., Patil, C. (2018). Prediction of body weight from linear body measurements in sheep. *Indian Journal of Animal Research*, 52(9), 1263–1266.
- Kumari, R., Prince, L. L. L., Kumar, R., Meena, A. S., Jyotsana, B., Prakash, V. (2014). Effect of gene polymorphism of growth hormone on growth traits in Malpura and Avikalin sheep. *Indian Journal of Small Ruminants*, 20(2), 106–108.
- Kutlu, M. A., Çelik, Ş., Kaygusuzoğlu, E. (2022). Bingöl ilinde halk elinde yetiştirilen Akkaraman ırkı kuzuların büyüme performansının incelenmesi. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 25(6), 1502–1509.
- Leite, J. H. G. M., Façanha, D. A. E., Bermejo, J. V. D., Guilhermino, M. M., Bermejo, L. A. (2021). Adaptive assessment of small ruminants in arid and semi-arid regions. *Small Ruminant Research*, 203, 106497.
- Metin, M. (1996). *Süt Teknolojisi I: Sütün bileşimi ve işlenmesi* (Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Yayın No: 33). İzmir.
- Millî Eğitim Bakanlığı (MEB). (2012). *Gıda teknolojisi – Süt ve süt ürünleri analizleri 2*. Ankara: MEGEP.
- Oğrak, Y. Z., Tuzcu, N., Ocak, B. E. (2014). İyi yetiştiricilik uygulamalarının Kangal Akkaraman ırkı koyunlarda brusellozis görülme oranlarına etkileri. *Turkish Journal of Agriculture–Food Science and Technology*, 2(3), 150–153.
- Önür, Z. Y. (2015). Keçi ve koyun sütlerinin kimyasal bileşimleri. *Gıda*, 40(6), 363–371.
- Polli, V. A., Vaz, R. Z., Carvalho, S., Costa, P. T., de Oliveira Mello, R., Restle, J., Nigeliskii, A. F., Silveira, I. D. B., Pissinin, D. (2019). Thermal comfort and performance of feedlot lambs finished in two climatic conditions. *Small Ruminant Research*, 174, 163–169.
- Prache, S., Schreurs, N., Guillier, L. (2022). Review: Factors affecting sheep carcass and meat quality attributes. *Animal*, 16, 100330.
- Rius-Vilarrasa, E., Bünger, L., Maltin, C., Matthews, K., Roche, R. (2009). Evaluation of Video Image Analysis (VIA) technology to predict meat yield of sheep carcasses on-line under UK abattoir conditions. *Meat Science*, 82(1),

94–100.

- Shirzeyli, F. H., Lavvaf, A., Asadi, A. (2013). Estimation of body weight from body measurements in four breeds of Iranian sheep. *Songklanakarin Journal of Science & Technology*, 35(5).
- Sönmez, R., Kaymakçı, M., Eliçin, A., Tuncel, E., Wassmuth, R., Taşkın, T. (2009). Türkiye koyun ıslahı çalışmaları. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 23(2), 43–65.
- Stanford, K., Jones, S., Price, M. (1998). Methods of predicting lamb carcass composition: A review. *Small Ruminant Research*, 29(3), 241–254.
- Şahin, E. H., Akmaz, A. (2004). Koyunlarda süt verim özellikleri ve kontrolü. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 20(1), 5–11.
- Şahinler, Z., Demir, Y. (2016). Ağrı ilindeki küçükbaş hayvancılığın mevcut durumu, sorunları ve çözüm önerileri. *Nevşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 5(1), 16–26.
- Şen, U., Kuran, M., Ensoy, U. (2013). Growth performance, carcass and meat quality of Karayaka female lambs born in different seasons. *Archives Animal Breeding*, 56(1), 315–327.
- Ünal, G. (2021). *Küçükbaş Hayvancılığa Verilen Desteklerin Çiftçi Memnuniyeti Açısından Değerlendirilmesi: Halk Elinde Küçükbaş Hayvan Islahı Projesi, Çankırı İli Akkaramanırkı Koyun Islah Alt Projesi Örneği*, Yüksek lisans tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Ünal, G., Dellal, İ. (2023). Küçükbaş hayvancılığa verilen desteklerin çiftçi memnuniyeti açısından değerlendirilmesi: Halk Elinde Küçükbaş Hayvan Islahı Projesi, Çankırı ili Akkaramanırkı koyun ıslah alt projesi örneği. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 13(1), 651–663.
- Watkins, P. J., Frank, D., Singh, T. K., Young, O. A., Warner, R. D. (2013). Sheepmeat flavor and the effect of different feeding systems: A review. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(15), 3561–3579.
- Yavuz, C., Keskin, M., Gül, S. (2019). Doğu Akdeniz bölgesi koşullarında farklı koyun ırklarının bazı adaptasyon özelliklerinin karşılaştırılması. *Mustafa Kemal University Journal of Agricultural Sciences*, 24(2), 140–145.
- Yayvan, Y. (2021). *Halk elinde yetiştirilen Ramlıç koyunlarında bazı morfolojik ve verim özelliklerinin araştırılması*, Doktora tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Ye, Y., Schreurs, N., Johnson, P., Corner-Thomas, R., Agnew, M., Silcock, P., Eyres, G., Maclellan, G., Realini, C. (2020). Carcass characteristics and meat quality of commercial lambs reared in different forage systems. *Livestock Science*, 232, 103908.
- Yıldız, N., Denk, H. (2005). Van bölgesinde halk elinde yetiştirilen Akkaraman koyunlarda çeşitli verim özellikleri I: Döl ve süt verimi özellikleri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 20(1), 21–27.

Yılmaz, B. (2020). *Iğdır ili halk elinde yetiştiriciliği yapılan Morkaraman koyunlarının bazı reproduktif özellikleri*. Yüksek lisans tezi, Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kars.

RUMİNANTLARDA RUMİNAL AZOT METABOLİZMASI, HİPERAMONYEMİNİN PATOGENEZİ VE ÖNLEME STRATEJİLERİ

Elmas ULUTAŞ¹, Çağatay SALUM^{2,3}

¹Yozgat Bozok Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Yozgat/Türkiye

E-mail: elmas.ulutas@bozok.edu.tr ORCID: 0000-0002-5552-3939,

²Kastamonu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kastamonu/Türkiye

E-mail: csalum@kastamonu.edu.tr ORCID: 0000-0003-0216-8432,

³Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Fizyoloji Anabilim Dalı, Veterinerlik Fizyolojisi Doktora Programı, Ankara/Türkiye

1. GİRİŞ

Sığır, koyun ve keçi gibi geviş getiren hayvanlar; et, süt ve diğer temel hayvansal ürünlerin üretimindeki rolleriyle küresel gıda sisteminin vazgeçilmez bileşenleri arasında yer almaktadır. Bu türlerin en karakteristik özelliği, retikülo–rumen bölgesinde yer alan yoğun ve metabolik olarak son derece aktif bir mikrobiyal topluluğa sahip olmalarıdır. Rumen mikrobiyotası, insan beslenmesi açısından düşük değerli veya değersiz sayılabilecek lifli bitkisel materyallerin, tarımsal yan ürünlerin ve düşük kaliteli kaba yemlerin sindirilebilir enerji ve azot fraksiyonlarına dönüştürülmesini mümkün kılan temel biyolojik mekanizmadır (Myer ve ark. 2019; Ma ve Faciola 2024;).

Ruminantlar için başlıca azot kaynaklarını yemle alınan gerçek proteinler ile üre gibi protein olmayan azot (non-protein nitrogen, NPN) bileşikleri oluşturur. Bu bileşikler, rumen ortamında mikrobiyal enzimler tarafından parçalanarak mikrobiyal proteine dönüştürülmekte ve böylece hayvan için biyolojik olarak kullanılabilir hâle gelmektedir (Zhou ve ark. 2022) . Rumen mikroorganizmaları aracılığıyla yenilenemeyen veya sınırlı kullanılabilirliğe sahip besin kaynaklarının etkin değerlendirilmesi, hem yem kaynaklarının daha rasyonel kullanımına, hem de daha sürdürülebilir

ve döngüsel bir gıda sisteminin inşasına katkı sağlamaktadır (Broderick 2018; Ma ve Faciola 2024)

Bununla birlikte ruminant beslemede temel besin öğelerinden biri olan yüksek kaliteli proteinin hem sınırlı bulunabilirliği hem de giderek artan maliyeti, özellikle geniş ölçekli üretim sistemlerinin sürdürülebilirliği açısından önemli bir kısıtlayıcı faktör olmaktadır. Yem giderlerinin toplam üretim maliyetlerinin yaklaşık %70'ine ulaşması, protein teminini ekonomik açıdan daha kritik hâle getirmektedir (Bach 2012; Ma ve Faciola 2024). Kuraklık koşullarında bitki kuru maddesindeki protein oranının gerilemesi ve hücre duvarının lignifikasyona sertleşmesi, ruminal protein sindirilebilirliğini önemli ölçüde azaltmakta ve bu nedenle mera bazlı sığır üretiminde diyet proteini teminini kısıtlayan kritik bir besleme sorunu olarak ortaya çıkmaktadır (Silva ve ark. 2009; Miranda ve ark. 2024). Bu durum hem ekonomik hem de biyolojik açıdan daha sürdürülebilir azot kaynaklarına ve özellikle NPN kullanımına olan ilgiyi artırmıştır.

Ancak aynı fizyolojik avantaj, azot metabolizması bağlamında belirgin bir kırılganlığı da beraberinde getirir. Ürenin rumende son derece hızlı bir şekilde amonyağa hidrolize olması, buna karşılık mikrobiyal protein sentezinin enerjiye bağımlı ve görece yavaş ilerleyen biyokimyasal süreçlerle sınırlı kalması, azot metabolizmasına 'çift yönlü' bir karakter kazandırır: Bu mekanizma uygun koşullarda yüksek verimlilik sağlarken, dengenin bozulması hiperamonyemi ve amonyak toksikasyonu riskini önemli ölçüde artırır. (Miranda ve ark. 2024; de Oliveira ve ark. 2025). Bu bölümde ruminantlarda azot metabolizmasının fizyolojik temelleri, rumen mikrobiyotasının yapısı ve azot döngüsündeki rolü, NPN kullanımının mekanizmaları, hiperamoneminin etiyopatogenezi, klinik seyri ve profilaksisi bütüncül bir çerçevede ele alınmaktadır.

2. RUMENDE AZOTLU BİLEŞİKLERİN METABOLİZMASI VE MİKROBİYAL EKOSİSTEM

2.1. Ruminant Sindirim Sistemi ve Rumenin Fonksiyonu

Geviş getiren hayvanlar, tek mideli hayvanlardan farklı olarak dört kompartımandan oluşan özelleşmiş bir mide yapısına sahiptir: rumen, retikulum, omazum ve abomazum (Diao ve ark., 2019). Retikulum, rumenin kranialinde yer alır ve rumenle birlikte retikulorumen kompleksini oluşturur. Omazum, çok sayıda kıvrım içeren yapısıyla özellikle su ve bazı mineral maddelerin emiliminde rol oynar. Abomazum ise tek mideli hayvanlardaki glandüler midenin karşılığı olup enzimatik sindirimin gerçekleştiği son kompartımandır (Ozturk ve ark. 2013; Membrive 2016). Bu kompartımanlar içinde rumen, hem hacim olarak en büyük hem de fizyolojik açıdan en önemli bölmedir. Rumen, bakteri, mantar, protozoon ve arkeleri içeren zengin bir mikrobiyal topluluğa ev sahipliği yaparak tek mideli hayvanla-

rın etkili şekilde sindiremediği selüloz ve hemiselüloz gibi kompleks karbondhidratların fermentasyonunu sağlar (Öztürk ve Gur 2021).

Fermentasyon sonucunda uçucu yağ asitleri (asetat, propiyonat, bütirat, valerat, izobütirat, izovalerat), mikrobiyal protein, vitaminler, metan ve çeşitli azotlu bileşikler açığa çıkar (Malik 1998; Russell ve Hespell 1981). Bu ürünlerden asetat başlıca enerji kaynağı ve süt yağının temel öncülü, propiyonat glukoneogenez için temel substrat, bütirat ise rumen epitelinin başlıca enerji kaynağı ve gelişim faktörü olarak işlev görür. (Annison ve Linzell 1964; Laarman ve ark. 2012; Mavrommatis ve ark. 2021). Metan, yem enerjisinin bir kısmının kaybına neden olmakla birlikte, hidrojeni uzaklaştırarak fermentasyonun sürdürülebilmesini sağlar (Görgülü 2019). Fermentasyon ürünleriyle birlikte sentezlenen azotlu bileşikler de rumen mikrobiyomu gelişimi, yem tüketimi, yemden yararlanma ve verim parametrelerinin şekillenmesinde temel rollere sahiptir (Firkins ve Yu 2015).

2.2. Rumen Mikroorganizmaları

Ruminantlarda rumen, hayvan ile mikroorganizmalar arasında karşılıklı faydaya dayalı bir simbiyotik yaşam alanı görevi üstlenmiştir. Mikroorganizmalar selülozu ve diğer kompleks karbondhidratları parçalayarak konağın sindiremeyeceği bileşenleri fermentasyona uğratar; bunun karşılığında rumen, onlara sabit sıcaklık, nispeten stabil pH, sürekli substrat akışı ve anaerobik bir ortam sunar (Görgülü 2019). Bu mikrobiyal topluluk; bakteriler, protozoonlar, mantarlar, arkeler ve bakteriyofajlardan oluşan son derece karmaşık bir ekosistendir (Nagaraja 2016; Öztürk ve Gur 2021).

Rumen bakterileri, hem sayıca en fazla hem de metabolik açıdan en aktif grubu temsil eder. Selülotik, hemiselülotik, pektinolitik, amilolitik, üreolitik, proteolitik, metanojenik ve asit veya şeker kullanan türler gibi işlevsel alt gruplara ayrılır ve rumen fermentasyonunun hemen her basamağında yer alır (Nagaraja 2016; Qairunnisa ve ark. 2023). Protozoonlar, rumende 10^5 – 10^6 /mL düzeylerinde bulunan, yapısal ve yapısal olmayan polisakkaritleri, şekerleri ve proteinleri fermente edebilme kapasitesine sahip organizmalardır. Bunun yanında bakterileri fagosite ederek önemli miktarda mikrobiyal proteini tekrar parçalar ve total mikrobiyal proteinin %40'ına kadarını temsil edebilirler (Görgülü 2019). Mantarlar, selülozik ve hemiselülozik materyalleri fiziksel olarak parçalayarak bitki dokularına hifleriyle nüfuz eder ve bakteriler için daha geniş bir yüzey alanı oluşturarak kaba yemlerin sindirilebilirliğinin artmasına katkıda bulunur (Nagaraja 2016; Phillips ve Gordon 1988). Arkeler ise başlıca metanojenik aktiviteleriyle fermentasyon sırasında oluşan hidrojenin değerlendirilmesini sağlar. Bu grupların tamamı, rumende azot metabolizması da dâhil olmak üzere çeşitli metabolik süreçlerin sürekliliği için önemlidir (Bölükbaşı 1989).

2.3. Azotlu Bileşiklerin Metabolizması ve Ruminohepatik Azot Dolaşımı

Ruminantların besinsel azotu etkin bir protein kaynağı olarak kullanabilmesi, büyüme, gelişme ve verim açısından kritik öneme sahiptir (Zurak, Kljak, ve Aladrović 2023). Azot, rumene hem rumende parçalanabilir protein (RDP), hem de NPN formunda ulaşır. RDP, rumen mikroorganizmalarının proteaz ve peptidaz enzimleriyle önce peptit ve serbest amino asitlere, daha sonra deaminasyon reaksiyonları ile amonyağa (NH_3) hidrolize edilir (Firkins ve Yu 2015; Schwab ve Broderick 2017). NPN fraksiyonu (amonyak, nitrit, nitrat, küçük peptitler, nükleik asitler, üre, ürik asit vb.) de benzer şekilde enzimatik reaksiyonlarla NH_3 'e dönüştürülür (Vogels ve Van der Drift 1976). Elde edilen amonyak, glutamat dehidrojenaz ve glutamin sentetaz aracılığıyla glutamat ve glutamine çevrilerek mikrobiyal amino asit sentezinde kullanılır ve böylece mikrobiyal protein (MP) oluşur (Yang ve ark. 2016; Wu ve ark. 2024).

Mikrobiyal protein, abomasum ve ince bağırsakta sindirildikten sonra emilerek günlük protein gereksiniminin önemli bir kısmını, bazı durumlarda %40–98'ini karşılayabilir (Stern ve ark. 1994). Mikrobiyal büyümenin optimal düzeyde sürdürülebilmesi için rumen sıvısında yaklaşık 5–8 mg/dL amonyak konsantrasyonu yeterli kabul edilmektedir (Nagaraja 2016). Bu düzeyin altında mikrobiyal büyüme sınırlanırken, üzerinde ve özellikle mikrobiyal kullanım kapasitesini aşan seviyelerde NH_3 , rumen epitelinden emilerek portal dolaşıma geçer (Bölükbaşı 1989).

Rumen epiteli üzerinden emilen amonyak, portal ven aracılığıyla karaciğere taşınır ve burada Ornitin- Üre Döngüsü ile üreye dönüştürülerek detoksifiye edilir. Üre sentezi enerji gerektiren bir dizi reaksiyon içerir ve karaciğerde 1 mol üre sentezi için yaklaşık 4 mol ATP tüketildiği bildirilmektedir (Miranda ve ark. 2024). Sentezlenen ürenin bir bölümü böbrekler yoluyla idrarla atılırken, önemli bir fraksiyonu plazma, tükürük ve rumen epiteli üzerinden yeniden rumene döner. Bu döngüsel süreç, ruminohepatik azot dolaşımı olarak tanımlanır (Bölükbaşı 1989; de Oliveira ve ark. 2025). Epimural bakterilerin yüksek üreaz aktivitesi sayesinde geri dönen üre hızla yeniden amonyağa hidrolize edilir ve mikrobiyal protein sentezinde tekrar kullanılabilir. Özellikle düşük protein içerikli rasyonlarda bu mekanizma, azotun korunması ve sınırlı protein kaynaklarından maksimum fayda sağlanması bakımından hayati bir avantaj sunar (Wu 2017). Bununla birlikte sistemin evrimsel olarak azotu korumaya odaklanmış olması, yüksek NPN alımı ve hızlı üre hidrolizi koşullarında bu döngünün aşırı yüklenmesine, karaciğerin detoksifikasyon kapasitesinin aşılmasına ve hiperamonemi riskinin artmasına zemin hazırlamaktadır (Miranda ve

ark. 2024).

2.4. Azot Metabolizmasının Manipülasyonu ve NPN Kullanımı

Rasyon maliyetini düşürmek ve mikrobiyal protein sentezini artırmak amacıyla ruminant beslemede azot metabolizması manipüle edilmektedir. Bu bağlamda en yaygın uygulamalardan biri, rasyona NPN ilavesidir. NPN kullanımı, RDP miktarının daha öngörülebilir düzeyde ayarlanabilmesi ve bitkisel protein kaynaklarına kıyasla daha düşük maliyetli olması nedeniyle tercih edilmektedir (Cappelozza 2013). Üre, ruminant rasyonlarında protein azotunun %30–35'ine kadarını ikame edebilmekte ve bu nedenle en yaygın kullanılan NPN kaynağı olarak öne çıkmaktadır (Antonelli ve ark., 2007). Bunun yanı sıra amonyak ve amonyum tuzları, nitrat tuzları, biüret ve bazı amino asitler de NPN kaynağı olarak değerlendirilmektedir (Nicholson ve ark. 1992; Zurak ve ark. 2023).

Biüret üreye göre daha yavaş hidrolize olan bir bileşik olup, kontrol-lü ve uzun süreli azot salınımı sağlar; bu özellik, sürekli azot tedarikinin yararlı olduğu rasyonlarda avantaj sunmaktadır (Niazifar ve ark. 2024; Nicholson ve ark. 1992). Bazı amonyum tuzlarının ilavesinin ise, standart üreye kıyasla azot kullanımını iyileştirerek yem verimliliğini artırdığı bildirilmektedir (Sari ve ark. 2024). Tüm bu NPN kaynaklarının güvenli ve etkili kullanımı, rasyonda yeterli düzeyde kolay fermente edilebilir karbonhidrat bulunmasına, rasyonun homojen bir şekilde karıştırılmasına ve hayvanların NPN'e kademeli olarak adapte edilmesine bağlıdır (Elrod ve Butler 1993). Aksi hâlde rumende aşırı ve hızlı amonyak birikimi gelişerek hiperamonemiye yol açabilmektedir (Bartley ve ark. 1981).

3. HİPERAMONYEMİNİN ETİYOLOJİSİ VE GELİŞİM MEKANİZMASI

Amonyak toksikasyonu, ruminantlarda ruminal azot metabolizmasının fizyolojik sınırlarının aşılmasıyla ortaya çıkan ve çoğu zaman kısa sürede ölümle sonuçlanabilen şiddetli bir metabolik krizdir. Fizyolojik koşullarda mikrobiyal protein sentezi için zorunlu bir ara metabolit olan amonyak, üretim hızı mikrobiyal kullanım kapasitesinin ya da karaciğerin detoksifikasyon sınırlarının üzerine çıktığında toksik bir birikim hâline gelir. Bu süreç, rumende NPN hidrolizinden başlayarak merkezi sinir sistemi hasarına uzanan çok aşamalı bir fizyopatolojik zinciri içerir (Bach ve ark. 2005; Miranda ve ark. 2024).

3.1. Rumende Amonyak Birikimi: Hidroliz–Sentez Dengesizliği ve Predispozan Faktörler

Üre ve diğer NPN bileşikleri rumene ulaştığında, yüksek üreaz aktivitesine sahip bakteriler tarafından son derece hızlı bir şekilde amonyaka (NH_3) ve karbondioksite hidrolize edilir; bu hidroliz hızı çoğu zaman

mikrobiyal amonyak kullanım kapasitesinin birkaç kat üzerine çıkararak rumende kısa sürede belirgin amonyak birikimine yol açar (Ma ve Faciola, 2024; Miranda ve ark. 2024). Oysa mikrobiyal protein sentezi yalnızca amonyağın mevcudiyetine değil, aynı zamanda fermente edilebilir karbonhidratlardan sağlanan enerjiye sıkı biçimde bağımlıdır. Enerji yetersizliği koşullarında bakteriler amonyağı glutamat ve glutamin sentezi yönünde yeterince hızlı kullanamaz ve bu “eşleşmemiş fermentasyon” durumunda serbest NH_3 rumende hızla birikmeye başlar (Bach ve ark. 2005). Bu kinetik dengesizlik, çeşitli predispozan faktörlerin bir araya gelmesiyle daha da belirgin hâle gelir: Ürenin veya diğer NPN kaynaklarının aşırı ya da ani tüketimi, rasyonun homojen karıştırılmaması sonucu yemliklerde “üreceplerinin” oluşması, rumen mikrobiyotasının özellikle biüret gibi bazı NPN kaynaklarına adaptasyonunun yetersiz olması (biüret için 15–70 gün arası adaptasyon gereksinimi bildirilmektedir), düşük enerjili–yüksek lifli rasyon kullanımı ile açlık, stres ve dehidrasyon gibi fizyolojik zorlanmalar rumende amonyak yükünü hızla artıran temel etmenlerdir (Miranda ve ark. 2024; Niazifar ve ark. 2024). Bu koşullar altında amonyak üretim hızı mikrobiyal kullanım kapasitesini aşarak hiperamonyemi patogenezinin başlangıç basamağını oluşturur.

3.2. Rumen pH’sı, $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ Dengesi ve “pH Tuzak Mekanizması”

Amonyak, rumen ortamında iyonize olmayan NH_3 ve iyonize NH_4^+ formları arasında pH’ya duyarlı bir denge hâlinde bulunur. Amonyakın pKa değeri 9.02 olduğundan, normal rumen pH aralığında (6.0–6.8) amonyak çoğunlukla NH_4^+ formundadır ve bu formun epitelden emilimi görece sınırlıdır (Visek 1984). Üre hidrolizi sırasında ortaya çıkan NH_3 , proton bağlayarak ortamın alkalileşmesine katkıda bulunur. Rumen pH’sı yükseldikçe ortamda H^+ iyonlarının konsantrasyonu azalır, böylece $\text{NH}_4^+ \rightarrow \text{NH}_3$ dönüşümü hızlanır ve lipofilik NH_3 fraksiyonu artar (Miranda ve ark. 2024). NH_3 formu, rumen epitelini herhangi bir taşıyıcıya ihtiyaç duymadan basit difüzyonla geçerek portal dolaşıma katılır. Bu “pH tuzak mekanizması”, amonyak toksikasyonunun ani ve şiddetli seyrinin başlıca nedenlerinden biridir. Daha asidik koşullarda ise NH_4^+ iyonlarının epitel hücrelerine potasyum kanalları üzerinden sınırlı düzeyde girebildiği bildirilmiştir; ancak bu yol, NH_3 difüzyonuna kıyasla daha yavaş ve sınırlı bir emilim sağladığından klinik toksisite gelişiminde ikincil öneme sahiptir (Abdoun ve ark. 2006).

3.3. Emilimin Artışı, Portal Yük ve Karaciğerin Detoksifikasyon Kapasitesinin Aşılması

Rumen pH’sının yükselmesiyle NH_3 formunun baskın hâle gelmesi, amonyağın rumen epitelinden pasif difüzyonla hızla portal kana geçmesine neden olur. Normal koşullarda portal kandaki amonyak, karaciğer

tarafından Ornitin–Üre Döngüsü aracılığıyla hızla detoksifiye edilir ve periferik kan düzeyleri yaklaşık <0.5 mg/dL düzeyinde tutulur (Miranda ve ark. 2024). Toksikasyon geliştiğinde ise rumen NH_3 konsantrasyonu 80–100 mg/dL seviyelerine ulaşabilir; pH 7'nin üzerinde NH_3 difüzyon hızı geometrik olarak artar ve portal vene taşınan amonyak yükü karaciğerin maksimum detoksifikasyon kapasitesini (V_{max}) aşar. Bu durumda karaciğerden geçen amonyağın tamamı üreye dönüştürülemez ve bir kısmı hepatik venler yoluyla sistemik dolaşıma “kaçar”. Sonuç olarak periferik kanda amonyak düzeyleri 2–4 mg/dL gibi letal sınırlarla uyumlu değerlere yükselir. Bu aşama, hiperamonemisinin sistemik fazının ve merkezi sinir sistemi etkilenmesinin başlangıcını temsil eder. (Miranda ve ark. 2024).

4. HİPERAMONYEMİ FİZYOPATOLOJİSİ

Ruminantlarda hiperamonyemi, kan dolaşımında yüksek amonyak seviyeleri ile karakterize edilen ve hayvan sağlığı için ciddi metabolik sonuçlar doğurabilen bir durumdur. Normal koşullar altında, amonyak rumen mikroorganizmalarınca mikrobiyal protein sentezlemek için hızla kullanılır veya karaciğerde üreye dönüştürülerek atılır. Ancak, amonyak üretim hızı karaciğerin detoksifikasyon kapasitesini aştığında hiperamonyemi ortaya çıkabilmektedir (Lobley ve ark. 1995; Salami ve ark. 2021). Hiperamonyemi gelişme riski, yüksek proteinli diyetlerle, özellikle hızla parçalanabilen protein kaynakları içeren diyetlerle artar. Bu koşullar altında, rumende aşırı amonyak üretilerek rumen epitelinden kan dolaşımına emilim artar (Abdoun ve ark. 2006). Karaciğerin üreye dönüştürerek amonyak temizleme kapasitesi aşılsa, sistemik amonyak seviyeleri yükselir ve toksik etkilere yol açar (Symonds ve ark. 1981; Recktenwald ve ark. 2014). Hiperamonyeminin en yıkıcı etkileri merkezi sinir sistemi üzerinde ortaya çıkmakla birlikte, karaciğer, bağışıklık sistemi ve genel enerji metabolizması da bu süreçten önemli ölçüde etkilenmektedir (Parker ve ark. 1995).

4.1. Merkezi Sinir Sistemi: Glutamin–Amonyak Hipotezi ve Hücresel Hasar

Amonyak lipofilik NH_3 formunda kan–beyin bariyerini kolayca geçebilmektedir. Beyinde fonksiyonel bir üre döngüsü bulunmadığından, amonyağın detoksifikasyonu astrositlerde glutamin sentetaz enzimi aracılığıyla glutamat ile birleşerek glutamin oluşumu üzerinden yürütülmektedir (Wu ve ark. 2024). Bu mekanizma fizyolojik koşullarda koruyucu iken, aşırı amonyak yükünde patolojik bir sürece dönüşmektedir. Glutamin, astrosit içinde güçlü bir ozmotik molekül olarak birikir ve hücre içine su çekilmesine neden olarak sitotoksik ödem meydana getirmektedir. Bu ödem, intrakraniyal basıncın artmasına, serebral perfüzyonun bozulmasına ve sonuçta nörolojik disfonksiyona yol açmaktadır (Braissant ve ark. 2013).

“Trojan Horse Hipotezi”ne göre glutamin, mitokondri içine taşınarak

burada yeniden amonyağa parçalanır ve bu süreç mitokondriyal permeabilitenin artmasına, reaktif oksijen türlerinin üretiminin hızlanmasına ve oksidatif stres ile enerji çöküşüne neden olur (Rama Rao ve Norenberg 2014). Amonyak ayrıca Krebs döngüsünün temel ara ürünü olan α -ketoglutaratı bağlayarak TCA döngüsünü yavaşlatır ve ATP üretimini azaltır. Bu enerji yetersizliği, nörotransmitter dengesinin bozulması, nöronal iletimin aksamasına sebep olmaktadır. Klinikte tetani, konvülsiyon, ataksi, solunum depresyonu ve koma gibi ağır nörolojik bulgularla kendini göstermektedir (Lewis ve ark. 1957; Sharma ve Sharma 2015; Miranda ve ark. 2024).

4.2. Diğer Sistemik Etkiler

Sistemik hiperamonyemi, merkezi sinir sistemi dışında da önemli patofizyolojik sonuçlar doğurabilir. Karaciğerin detoksifikasyon yükü artarak mevcut karaciğer fonksiyon bozukluklarını ağırlaştırabilir ve hepatik ensefalopati benzeri klinik tablolara zemin hazırlayabilir (Bach ve ark. 2005; Recktenwald ve ark. 2014). Yüksek amonyak seviyeleri lökosit fonksiyonunu inhibe ederek bağışıklık sistemini zayıflatır ve hayvanları enfeksiyonlara, özellikle solunum yolu hastalıklarına daha duyarlı hâle getirir (Abdullah ve ark. 1992). Enerji metabolizmasının bozulması, laktat birikimi ve metabolik asidoz gelişimine zemin oluşturabilir; bu durum genel metabolik dengeyi daha da kırılgan hâle getirir (Vakili ve ark. 2007; Río ve ark. 2020). Tüm bu sistemik etkiler, hiperamonyeminin yalnızca akut nörolojik tablolar açısından değil, subklinik ve kronik düzeyde de önemli bir sağlık ve verimlilik sorunu olduğunu göstermektedir.

5. KLİNİK SEYİR, SEMPTOMLAR VE TANI

5.1. Klinik Seyir ve Semptomlar

Akut hiperamonyemi, çoğu zaman NPN alımından 20–60 dakika sonra ortaya çıkan, ruminantlarda görülen en hızlı seyirli metabolik acillerden biridir (Miranda ve ark. 2024). Klinik tablo genellikle hızla ilerler. Erken dönemde huzursuzluk, ajitasyon, kas tremorları (özellikle yüz ve kulak kaslarında fasikülasyonlar), hipersalivasyon ve diş gıcırdatma şeklinde belirtiler gözlenir. Bu bulguları çoğu zaman ilerleyici ataksi, koordinasyon bozukluğu, çevreye çarpma, baş duvara veya cisimlere yaslama (head-pressing) ve ani koşma, panik davranışları izler. Hastalığın terminal fazında tonik–klonik konvülsiyonlar, şiddetli kas rijiditesi, opisthotonos (“star-gazing” pozisyonu), belirgin dispne, solunum felci ve kardiyak kollaps görülebilir ve çoğu olgu kısa sürede ölümle sonuçlanır (Kido ve ark. 2025).

Subklinik hiperamonyemi durumlarında tablo daha silik ancak ekonomik açıdan daha yıkıcıdır. Kan amonyak ve üre düzeylerindeki daha hafif

fakat kalıcı artışlar, üreme performansında azalma, erken embriyonik kayıplar, bağışıklık sisteminde baskılanma, enfeksiyonlara yatkınlık ve metabolik stres bulguları ile ilişkilendirilmiştir (Fernandez ve ark. 1990; Wu ve ark. 2024). Sindirim sistemi açısından timpani, aşırı salivasyon ve rumen motilitesinde bozulma gibi bulgular da tabloya eşlik edebilir (Pinto ve ark. 2023; Siri ve ark. 2025).

5.2. Klinik ve Laboratuvar Tanısı

Hiperamonyemi tanısında ayrıntılı anamnez, klinik muayene ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi esastır. Yüksek proteinli veya NPN içeren yemlere yeni geçiş, üreli bloklara kontrolsüz erişim, yem karışım hataları ya da yağmur sonrası yemliklerde üre çözeltilerinin oluşması gibi öykü unsurları tanıyı destekler (Miranda ve ark. 2024). Rumen pH'sının ölçümünde, çoğu vakada 7.5–8.0 ve üzerine çıkan ruminal alkaloz tespit edilir; bu durum, asidozla seyreden tahıl zehirlenmesinden ayırt edilmesinde önemlidir. Rumen sıvısında amonyak konsantrasyonunun 80 mg/dL'nin üzerinde olması toksisite ile uyumlu kabul edilir. Kan amonyak düzeylerinin güvenli fizyolojik sınırları aşarak örneğin >100 µg/dL veya >0.8–1.0 mg/dL seviyelerine yükselmesi, sistemik hiperamonyemi açısından tanı koydurucudur (Kido ve ark. 2021). Kan gazı ve biyokimyasal analizlerde metabolik asidoz, artmış laktat düzeyleri ve bazı olgularda karaciğer enzimlerinde yükselmeler görülebilir (Rio ve ark. 2020). Nörolojik muayenede refleks değişiklikleri, inkoordinasyon, kürek çekme benzeri istemsiz hareketler ve diğer MSS bozukluğu bulguları hiperamonemi tanısını güçlendirmektedir (Kulkarni ve ark. 2023).

6. PROFİLAKSİ, BESLEME YÖNETİMİ VE YENİ YAKLAŞIMLAR

Hiperamonyeminin önlenmesi, esas olarak besleme stratejilerinin doğru kurgulanmasına ve rasyonel NPN kullanımına dayanmaktadır. Bu çerçevede rasyon formülasyonu, yem değişikliklerinin uygulanışı, sürü yönetimi ve ek teknolojik araçların kullanımı önem taşımaktadır.

Ruminantlarda hiperamonyeminin kontrol altına alınmasında en temel unsur, azot alımının hayvanın fizyolojik gereksinimleri ile uyumlu şekilde dengelenmesidir. Rasyonlar, uygun protein düzeyinde formüle edilmeli; yüksek düzeyde hızla parçalanabilir protein veya kontrolsüz NPN kullanımından kaçınılmalıdır (Qiu ve ark. 2012). NPN içeren yemlere geçişte, rumen mikroflorasının uyum sağlayabilmesi için birkaç günlük bir adaptasyon süresi tanınmalı ve bu geçiş kademeli olarak yapılmalıdır (Shawcross ve ark. 2008; Miranda ve ark. 2024). Rasyonun homojen karıştırılması, üre ceplerinin oluşmasını engellemek için kritik öneme sahiptir. Yem bileşimi, NPN oranları ve hayvan sağlığına ilişkin kayıtların düzenli tutulması, olası sorunların erken tespitine ve müdahaleye olanak verir (Welch ve ark.

2021). Özellikle risk altındaki sürülerde kan amonyak düzeylerinin periyodik ölçümü, rumen pH'sının izlenmesi ve klinik gözlemlerin kayıt altına alınması, hiperamonyemi gelişmeden önce uyarı veren bir izlem sistemi olarak değerlendirilebilir.

Yavaş Salınlı Üre (SRU) teknolojileri, rumende üre hidroliz hızını azaltarak azot salınımını mikrobiyal enerji akışıyla senkronize etmeyi amaçlayan modern besleme araçlarıdır. Polimer kaplı üre formülasyonları, biüret ve nişasta-üre kompleksleri (örneğin Starea), bu kapsamda değerlendirilen başlıca SRU ürünleridir (Ma ve Faciola 2024; Niazifar ve ark. 2024). Bu ürünler, yemleme sonrası rumen NH_3 konsantrasyonundaki ani yükselmeleri “yumuşatarak” daha kontrollü ve uzun süreli bir azot salınımı sağlar. Böylece akut toksisite riski azalırken, mikrobiyal azot kullanım etkinliği ve çevresel azot verimliliği iyileştirilebilir. Doğru formülasyon ve dozaj ile SRU kullanımı hem hayvan sağlığı hem de işletme ekonomisi açısından önemli avantajlar sunmaktadır.

L-glutamat ve L-glutamin gibi fonksiyonel amino asitler, yalnızca protein sentezi açısından değil, aynı zamanda bağırsak bariyer bütünlüğü, immün fonksiyon ve metabolik dayanıklılık üzerinde de önemli rollere sahiptir (Wu ve ark. 2024). Bu amino asitlerin bir kısmının rumen dışı bölümlerde etkisini sürdürebilmesi, onları hiperamonyemiye karşı destekleyici besleme stratejilerinde potansiyel araç hâline getirmektedir. Bunun yanı sıra, amonyak üreten bakterileri selektif olarak baskılayan yem katkı maddeleri ile mikrobiyal protein sentezini artıran veya enerji-azot senkronizasyonunu iyileştiren formülasyonlar da amonyak toksisitesi riskini azaltmada tamamlayıcı araçlar olarak değerlendirilmektedir (Abdullah ve ark. 1992; Elrod ve Butler 1993; Zhou ve ark. 2024).

7. SONUÇ

Ruminantlarda azotlu bileşiklerin metabolizması, yemle alınan gerçek protein ve NPN kaynaklarının rumen mikroorganizmaları aracılığıyla mikrobiyal proteine dönüştürüldüğü, eş zamanlı olarak oluşan amonyakın ruminohepatik azot dolaşımı ile detoksifiye edilip yeniden kullanıldığı karmaşık ama son derece verimli bir biyolojik sistemdir. Bu döngü, özellikle düşük protein içerikli rasyonlarda azotun korunmasını sağlayarak ruminantların sınırlı kaynaklardan yüksek verim elde etmesine imkân tanır. Bununla birlikte, rasyonda yüksek düzeyde hızla parçalanabilir protein veya kontrolsüz NPN kullanımı söz konusu olduğunda, rumende amonyak üretim hızı karaciğerin detoksifikasyon kapasitesini aşarak hiperamonyemi riskini ortaya çıkarır.

Hiperamonyemi, kan amonyak düzeylerindeki artışa bağlı olarak öncelikle merkezi sinir sistemi üzerinde nörotoksik etkiler oluşturmakla birlikte, karaciğer fonksiyon bozukluğu, bağışıklık sisteminde zayıflama,

enerji metabolizmasında bozulma ve metabolik asidoz gibi sistemik sonuçlara da yol açabilen çok boyutlu bir patolojidir. Bu nedenle ruminant beslemesinde hedef, yalnızca azot alımını artırmak değil, azotun rumen mikrobiyal protein sentezi lehine, amonyak birikimi aleyhine olacak şekilde yönetilmesidir.

Pratikte bu amaç; protein ve NPN düzeylerinin hayvanın fizyolojik gereksinimleriyle uyumlu olacak şekilde rasyon formülasyonu, NPN kullanımında kademeli adaptasyon protokollerinin uygulanması, enerji–azot senkronizasyonunun sağlanması, rasyonun homojen karıştırılması ve riskli sürülerde rumen pH'sı ile kan amonyak düzeylerinin izlenmesiyle gerçekleştirilebilir. Mikrobiyal protein sentezini destekleyen veya amonyak üretimini sınırlayan yem katkı maddeleri ile yavaş salınımlı üre (SRU) ve fonksiyonel amino asitlerin rasyonlara entegre edilmesi, hem hiperamonyemi riskini azaltan hem de azot kullanım etkinliğini artıran tamamlayıcı stratejiler olarak öne çıkmaktadır. Sonuç olarak, ruminant beslemesinde sürdürülebilir verimlilik ve hayvan sağlığının korunması, azotlu bileşiklerin dikkatli yönetimi ve hiperamonyemiye karşı proaktif koruyucu yaklaşımların benimsenmesini zorunlu kılan, klinik ve ekonomik açıdan kritik bir gerekliliktir.

KAYNAKLAR

- Abdoun, Khalid A., Friederike Stumpff, ve H. Märten. 2006. "Ammonia and Urea Transport Across the Rumen Epithelium: A Review". *Animal Health Research Reviews* 7(1-2):43-59.
- Abdullah, Norhani, J. V Nolan, M. Mahyuddin, ve S. Jalaludin. 1992. "Digestion and Nitrogen Conservation in Cattle and Buffaloes Given Rice Straw With or Without Molasses". *The Journal of Agricultural Science* 119(2):255-63. doi: 10.1017/s0021859600014180.
- Annisson, E. F., ve J. L. Linzell. 1964. "The Oxidation and Utilization of Glucose and Acetate by the Mammary Gland of the Goat in Relation to Their Over-all Metabolism and to Milk Formation". *The Journal of Physiology* 175(3):372-85. doi: 10.1113/jphysiol.1964.sp007522.
- Bach, À., S. Calsamiglia, M. D. Stern, Yuan Zhou, Xuerong Song, Dabo Fu, Lizbeth E. R. Jimenez, Manuel González-Ronquillo, Navid Ghavipanje, Jang-Kyun Seo, M. H. Kim, Ji-In YANG, H. J. Kim, C. H. Lee, Kyae H. Kim, J. K. Ha, S. M. Reynal, G. A. Broderick, S. Calsamiglia, A. Ferret, C. K. Reynolds, Niels B. Kristensen, ve A. M. v. Vuuren. 2005. "Combined Effects of Feed-Grade Urea and a Urease Inhibitor on Growth Performance, Digestibility, Blood Biochemical Indicators, and Rumen Environment in Beef Cattle". *Journal of Dairy Science* 88(11):E9-21. doi: 10.1017/s1751731110000911.
- Bach, Alex. 2012. "Key indicators for measuring dairy cow performance". Ss. 33-44 içinde *Proceedings of the FAO Symposium: Optimization of feed use efficiency in ruminant production systems*. C. 27.
- Bartley, E. E., T. B. Avery, T. G. Nagaraja, B. R. Watt, A. Davidovich, S. Galitzer, ve B. Lassman. 1981. "Ammonia toxicity in cattle. V. Ammonia concentration of lymph and portal, carotid and jugular blood after the ingestion of urea". *Journal of animal science* 53(2):494-98.
- Bölükbaşı, F. 1989. "Fizyoloji Ders Kitabı (Vücut Isısı ve Sindirim), Cilt I". *AÜ Vet. Fak. Yayınları, AÜ Basımevi, Ankara*.
- Braissant, Olivier, Valérie A. McLin, ve Cristina Cudalbu. 2013. "Ammonia toxicity to the brain". *Journal of inherited metabolic disease* 36(4):595-612.
- Broderick, G. A. 2018. "Optimizing ruminant conversion of feed protein to human food protein". *Animal* 12(8):1722-34.
- Cappellozza, B. I. 2013. "Protein nutrition for cattle". *Oregon State University. Beef103*.
- Diao, Qiyu, Rong Zhang, ve Tong Fu. 2019. "Review of Strategies to Promote Rumen Development in Calves". *Animals* 9(8):490. doi: 10.3390/ani9080490.
- Elrod, Charles C., ve W. R. Butler. 1993. "Reduction of Fertility and Alteration of Uterine pH in Heifers Fed Excess Ruminally Degradable Protein1". *Journal of Animal Science* 71(3):694-701. doi: 10.2527/1993.713694x.

- Fernandez, J. M., W. J. Croom Jr, L. P. Tate Jr, ve A. D. Johnson. 1990. "Subclinical ammonia toxicity in steers: Effects on hepatic and portal-drained visceral flux of metabolites and regulatory hormones". *Journal of animal science* 68(6):1726–42.
- Firkins, J. L., ve Z. Yu. 2015. "Ruminant nutrition symposium: how to use data on the rumen microbiome to improve our understanding of ruminant nutrition". *Journal of animal science* 93(4):1450–70.
- Görgülü, M. 2019. *Pratik ve Teknik Süt Sığırcı Besleme*. Konya: Petekform.
- Kido, Jun, Johannes Häberle, Keishin Sugawara, Seiichi Shimizu, Akinari Fukuda, Koichi Mizuta, Kenji Kikuchi, Shinji Togashi, Takashi Ito, Kenyu Hashimoto, ve Kimitoshi Nakamura. 2025. "The Current Status of Adult Patients With Urea Cycle Disorders in Japan: From the Nation-Wide Study". *Journal of Inherited Metabolic Disease* 48(6). doi: 10.1002/jimd.70099.
- Kido, Jun, Shirou Matsumoto, Johannes Häberle, Yukihiro Inomata, Mureo Kasahara, Seisuke Sakamoto, Reiko Horikawa, Akihiro Tanemura, Hideaki Okajima, Tatsuya Suzuki, ve Kimitoshi Nakamura. 2021. "Role of Liver Transplantation in Urea Cycle Disorders: Report From a Nationwide Study in Japan". *Journal of Inherited Metabolic Disease* 44(6):1311–22. doi: 10.1002/jimd.12415.
- Kulkarni, Ranganath R., Swapna A. Pandurangi, Shanthari Pai R., ve Pavansing U. Tiwari. 2023. "Carbamazepine-Induced Hyperammonemia and Asterixis in Young Adults". *Indian Journal of Psychological Medicine* 47(3):297–300. doi: 10.1177/02537176231205834.
- Laarman, A. H., A. Ruiz-Sanchez, Toshihisa Sugino, Ling Guan, ve M. Oba. 2012. "Effects of Feeding a Calf Starter on Molecular Adaptations in the Ruminal Epithelium and Liver of Holstein Dairy Calves". *Journal of Dairy Science* 95(5):2585–94. doi: 10.3168/jds.2011-4788.
- Lewis, D., K. J. Hill, ve E. F. Annison. 1957. "Studies on the Portal Blood of Sheep. 1. Absorption of Ammonia From the Rumen of the Sheep". *Biochemical Journal* 66(4):587–92. doi: 10.1042/bj0660587.
- Lobley, G. E., Alexmary Connell, M. A. Lomax, D. S. Brown, E. Milne, A. G. Calder, ve David Farningham. 1995. "Hepatic Detoxification of Ammonia in the Ovine Liver: Possible Consequences for Amino Acid Catabolism". *British Journal of Nutrition* 73(5):667–85. doi: 10.1079/bjn19950072.
- Ma, Szu-Wei, ve Antonio P. Faciola. 2024. "Impacts of slow-release urea in ruminant diets: A review". *Fermentation* 10(10):527.
- Malik, B. 1998. "Effects of Excess Nitrogen Intake on Nutrient Utilisation and Partitioning in Lactating Ewes". 86.
- Mavrommatis, Alexandros, Dimitrios Skliros, Emmanouil Fletmetakis, ve Eleni Tsiplakou. 2021. "Changes in the Rumen Bacteriome Structure and Enzymatic Activities of Goats in Response to Dietary Supplementation With *Schizochytrium* Spp." *Microorganisms* 9(7):1528. doi: 10.3390/microor-

- ganisms9071528.
- Membrive, Claudia Maria Bertan. 2016. "Anatomy and Physiology of the Rumen". *Rumenology* 1–38.
- Miranda, Emerson Silva, Yasmim Rodrigues Vilas Boas, Luciano da Silva Cabral, João Carlos Arruda-Oliveira, Diego Pierotti Procópio, Milla Lopes, Lucien Bissi da Freiria, Pedro Ivo José Lopes da Rosa, Alan Andrade Mesquita, ve Amorésio Souza Silva Filho. 2024. "Urea and nitrate poisoning as a source of non-protein nitrogen in ruminant diets: a review". *Caderno Pedagógico* 21(7):e5518–e5518.
- Myer, Phillip R., Brooke A. Clemmons, Liesel G. Schneider, ve Taylor B. Ault. 2019. "Microbiomes in ruminant protein production and food security." *CABI Reviews* (2019):1–11.
- Nagaraja, T. G. 2016. "Microbiology of the Rumen BT - Rumenology". Ss. 39–61 içinde, editör D. D. Millen, M. De Beni Arrigoni, ve R. D. Lauritano Pacheco. Cham: Springer International Publishing.
- Niazifar, Masoumeh, Maghsoud Besharati, Muhammad Jabbar, Shakira Ghazanfar, Muhammad Asad, Valiollah Palangi, Hüseyin Eseceli, ve Maximilian Lackner. 2024. "Slow-release non-protein nitrogen sources in animal nutrition: A review". *Heliyon* 10(13).
- Nicholson, J. W., E. Charmley, ve R. S. Bush. 1992. "The Effect of Supplemental Protein Source on Ammonia Levels in Rumen Fluid and Blood and Intake of Alfalfa Silage by Beef Cattle". *Canadian Journal of Animal Science* 72(4):853–62. doi: 10.4141/cjas92-097.
- de Oliveira, M., C. Costa, ve T. Fernandes. 2025. "Graduate Student Literature Review: Concepts and challenges of amino acid supply and nitrogen metabolism in dairy cattle" *Submitted to the 2026 ADSA Foundation Graduate Student Literature Review Competition (Production, PhD) on April 15, 2025." *Journal of Dairy Science* 108(7):6906–16. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2024-26136>.
- Ozturk A.S., Guzel M., Askar T.K., Aytekin I. Evaluation of the hormones responsible for the gastrointestinal motility in cattle with displacement of the abomasum; ghrelin, motilin and gastrin *The Veterinary Record*, 172 (2013), p. 636
- Öztürk, Hakan, ve Gursel Gur. 2021. "Rumen physiology: Microorganisms, fermentation and manipulation". *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 68(4):423–34.
- Parker, D. S., M. A. Lomax, C. J. Seal, ve J. C. Wilton. 1995. "Metabolic implications of ammonia production in the ruminant". *Proceedings of the Nutrition Society* 54(2):549–63.
- Phillips, Michael W., ve Geoffrey L. R. Gordon. 1988. "Sugar and polysaccharide fermentation by rumen anaerobic fungi from Australia, Britain and New Zealand". *Biosystems* 21(3–4):377–83.

- Pinto, Sérgio G., Patrícia Martins Lima, ve José M. Bioucas-Dias. 2023. “Anesthetic Management of the Surgical Correction of Idiopathic Scoliosis in a Teenager With Ornithine Transcarbamylase Deficiency”. *Cureus*. doi: 10.7759/cureus.45393.
- Qairunnisa, S., G. PURUSHOTHAMAN, P. MOHANAPRIYA, ve POORNIMA K. NAGARAJAN. 2023. “Role of Selenium Supplementation on Antioxidant Changes in Wistar Albino Rats After Chronic Restraint Stress”. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 87–90. doi: 10.22159/ajpcr.2023.v16i2.46906.
- Qiu, Jia, Cynthia Tsien, Samjhana Thapalaya, Arvind S. Narayanan, Conrad Chris Wehl, James Kain Ching, Bijan Eghtesad, Kamini Singh, Xiaoming Fu, George Dubyak, Christine McDonald, Alexandru Almasan, Stanley L. Hazen, Sathyamangla V. Naga Prasad, ve Srinivasan Dasarathy. 2012. “Hyperammonemia-Mediated Autophagy in Skeletal Muscle Contributes to Sarcopenia of Cirrhosis”. *Ajp Endocrinology and Metabolism* 303(8):E983–93. doi: 10.1152/ajpendo.00183.2012.
- Rama Rao, Kakulavarapu V, ve Michael D. Norenberg. 2014. “Glutamine in the pathogenesis of hepatic encephalopathy: the trojan horse hypothesis revisited”. *Neurochemical research* 39(3):593–98.
- Recktenwald, E. B., D. A. Ross, S. W. Fessenden, Chad Wall, ve M. E. Van Amburgh. 2014. “Urea-N Recycling in Lactating Dairy Cows Fed Diets With 2 Different Levels of Dietary Crude Protein and Starch With or Without Monensin”. *Journal of Dairy Science* 97(3):1611–22. doi: 10.3168/jds.2013-7162.
- Río, Cristina del, Elena Martín-Hernández, A. Ortiz Ruiz, Pilar Quijada-Fraile, ve Paloma Rubio. 2020. “Perioperative Management of Children With Urea Cycle Disorders”. *Pediatric Anesthesia* 30(7):780–91. doi: 10.1111/pan.13905.
- Russell, James B., ve Robert B. Hespell. 1981. “Microbial rumen fermentation”. *Journal of dairy science* 64(6):1153–69.
- Salami, Saheed A., M. Devant, J. Apajalahti, Vaughn Holder, Sini Salomaa, Jason D. Keegan, ve Colm A. Moran. 2021. “Slow-Release Urea as a Sustainable Alternative to Soybean Meal in Ruminant Nutrition”. *Sustainability* 13(5):2464. doi: 10.3390/su13052464.
- Sari, Anisa Rachma, Aldila Sagitaning Putri, ve Devy Angga Gunantar. 2024. “Chemical and Antioxidant Characteristics of Fermented Yellow Pumpkin Flour With Variation of Microorganisms and Fermentation Time”. *Jurnal Pangan Dan Agroindustri* 12(1):22–30. doi: 10.21776/ub.jp.a.2024.012.01.3.
- Schwab, C. G., ve G. A. Broderick. 2017. “A 100-Year Review: Protein and Amino Acid Nutrition in Dairy Cows”. *Journal of Dairy Science* 100(12):10094–112. doi: 10.3168/jds.2017-13320.
- Sharma, Praveen, ve Barjesh Chander Sharma. 2015. “Management of Overt He-

- patic Encephalopathy". *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 5:S82–87. doi: 10.1016/j.jceh.2014.04.004.
- Shawcross, Debbie L., Gavin Wright, Vanessa Stadlbauer, Stephen Hodges, Nathan Davies, Caroline Wheeler-Jones, Andrew A. Pitsillides, ve Rajiv Jalan. 2008. "Ammonia Impairs Neutrophil Phagocytic Function in Liver Disease†". *Hepatology* 48(4):1202–12. doi: 10.1002/hep.22474.
- Silva, Fabiano Ferreira da, Jacqueline Firmino de Sá, Alex Resende Schio, Luís Carlos Vínhas Ítavo, Robério Rodrigues Silva, ve Rodrigo Gonçalves Mateus. 2009. "Suplementação a pasto: disponibilidade e qualidade x níveis de suplementação x desempenho". *Revista Brasileira de Zootecnia* 38:371–89.
- Siri, Barbara, Benedetta Greco, Diego Martinelli, Sara Cairoli, Alessia Guarnera, Daniela Longo, Antonio Napolitano, Chiara Parrillo, Lucilla Ravà, Raffaele Simeoli, Gionata Spagnoletti, Roberta Taurisano, Silvio Veraldi, Andrea Pietrobattista, Marco Spada, ve Carlo Dionisi-Vici. 2025. "Positive Clinical, Neuropsychological, and Metabolic Impact of Liver Transplantation in Patients With Argininosuccinate Lyase Deficiency". *Journal of Inherited Metabolic Disease* 48(1). doi: 10.1002/jimd.12843.
- Stern, M. D., G. A. Varga, J. H. Clark, J. L. Firkins, J. T. Huber, ve D. L. Palmquist. 1994. "Evaluation of chemical and physical properties of feeds that affect protein metabolism in the rumen". *Journal of dairy science* 77(9):2762–86.
- Symonds, H. W., Denise L. Mather, ve K. A. Collis. 1981. "The Maximum Capacity of the Liver of the Adult Dairy Cow to Metabolize Ammonia". *British Journal of Nutrition* 46(3):481–86. doi: 10.1079/bjn19810056.
- Vakili, Alireza, Mohsen Danesh Mesgaran, Ėreza Valizadeh, Alireza Heravi Mousavi, Mohammad Reza Nassiry, ve Ayda Hosseinkhani. 2007. "Ruminal Peptide and Ammonia Nitrogen Concentrations in Steers Fed Diets With Different Concentrate to Lucerne Hay Ratios". *Proceedings of the British Society of Animal Science* 2007:214. doi: 10.1017/s1752756200021177.
- Visek, Willard J. 1984. "Ammonia: its effects on biological systems, metabolic hormones, and reproduction". *Journal of Dairy Science* 67(3):481–98.
- Vogels, G. D. van der, ve C. Van der Drift. 1976. "Degradation of purines and pyrimidines by microorganisms". *Bacteriological reviews* 40(2):403–68.
- Welch, Nicole, Shashi Shekhar Singh, Avinash Kumar, Saugato Rahman Dhruba, Saurabh Mishra, Jinendiran Sekar, Annette Bellar, A. Attaway, Aruna Kumar Chelluboyina, Belinda Willard, Ling Li, Zhiguang Huo, Sadashiva S. Karnik, Karyn A. Esser, Michelle S. Longworth, Yatrik M. Shah, Gangarao Davuluri, Ranadip Pal, ve Srinivasan Dasarathy. 2021. "Integrated Multi-omics Analysis Identifies Molecular Landscape Perturbations During Hyperammonemia in Skeletal Muscle and Myotubes". *Journal of Biological Chemistry* 297(3):101023. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101023.
- Wu, Guoyao. 2017. *Principles of animal nutrition*. crc Press.

- Wu, Guoyao, Fuller W. Bazer, Gregory A. Johnson, M. Carey Satterfield, ve Shannon E. Washburn. 2024. "Metabolism and nutrition of L-glutamate and L-glutamine in ruminants". *Animals* 14(12):1788.
- Yang, Chengjian, John A. Rooke, Irene Cabeza, ve Robert J. Wallace. 2016. "Nitrate and inhibition of ruminal methanogenesis: microbial ecology, obstacles, and opportunities for lowering methane emissions from ruminant livestock". *Frontiers in microbiology* 7:132.
- Zhou, Houfu, Daoxue Xiong, Yan Feng, ve Jiang Jian-yu. 2024. "Deferasirox-Induced Hyperammonemia and Fanconi Syndrome: A Case Report". *Frontiers in Pediatrics* 12. doi: 10.3389/fped.2024.1461867.
- Zhou, Leocadia, Mhlangabezi Slayi, Saul Ngarava, Ishmael Festus Jaja, ve Love-more Musemwa. 2022. "A Systematic Review of Climate Change Risks to Communal Livestock Production and Response Strategies in South Africa". *Frontiers in Animal Science* 3. doi: 10.3389/fanim.2022.868468.
- Zurak, Dora, Kristina Kljak, ve Jasna Aladrović. 2023. "Metabolism and Utilisation of Non-Protein Nitrogen Compounds in Ruminants: A Review". *Journal of Central European Agriculture* 24(1):1–14. doi: 10.5513/jcea01/24.1.3645.

GÜNCEL BİLGİLER IŞIĞINDA KEDİ KORONAVİRÜS ENFEKSİYONU (ENFEKSİYÖZ PERİTONİT)

Naci ÖCAL

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, TÜRKİYE

E-mail: drnaciocal@yahoo.com ORCID: 0000-0002-8679-2111

1. GİRİŞ

Kedi koronavirüs enfeksiyonu olan Kedi İnfeksiyöz Peritoniti (FIP) Bonaduce tarafından 1940'lı yıllarda ilk kez tespit edilmiş, daha sonra Holzworth tarafından 1963 yılında kedilerin spesifik bir hastalığı olarak tanımlanmıştır (Holzworth, 1963). FIP ile ilgili olarak belirlenen ilk patolojik bulgular; periton boşluğunda bulunan doku ve organların yaygın inflamatuvar lezyonları ve karın içi sıvı efüzyonudur (Wolfe ve Griesemer, 1966). FIP'in az yaygın olan kuru formu ise 1972 yılında organ paranzimlerinde granülatöz lezyonlar ile tanımlanmıştır (Kuruçay ve Gümüşova Okur, 2021). Koronavirüsler tarafından oluşturulan Ortadoğu solunum sendromu (MERS) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS), bu virüsün farklı konakçılar arasında geçiş ve mutasyon yeteneğinin olduğunu göstermiştir (Zaki ve ark., 2012; Kuruçay ve Gümüşova Okur, 2021).

Koronavirüsler pozitif iplikçikli, linear, poliadenil ribonükleik asit (RNA) içerirler. Blinen en büyük RNA virüsleri bu ailededir (Thiel 2007). *Coronaviridae* üyelerinin membran glikoproteini olan spike proteini, corona ailesine "Corona=Taç" adının verilmesinden sorumludur. Virüsün tür ve doku spesifitesini bu protein belirler (Rottier ve ark., 2005). *Coronaviridae* ailesindeki tüm virüsler ısıya, yağ çözücülere, oksitleyici ajanlar, non-iyonik formaldehit, deterjanlara, ve UV'ye duyarlıdır (Thiel 2007).

Kedi Koronavirüsü (FCoV) ile ilgili yapılan çalışmalar, FCoV'ların birden fazla serotipi (serotip-1 ve serotip-2) ve biyotip/patotipi olduğunu göstermiştir. Bu patotipler Feline İnfeksiyöz Peritonit virüsü (FIPV) ve Feline Enterik Korona virüsü (FECV)'dür. Serotip ayrımı nötralizasyon testi ve spike proteini aminoasit dizi analizleri ile yapılmaktadır. FIPV ve FECV iki patotipin genetik olarak yakından ilişkili iki temsilcisidir. Bu

biyotiplerin genomları %98 ilişkilidir. Ancak benzersiz konakçı hücre tropizmleri ve patojenitesi vardır (Pedersen 2014). FECV'ler olgun bağırsak epitelini enfekte ederken, FIPV'ler bağırsak tropizmini kaybederek monosit ve makrofajlarda çoğalma yeteneği kazanırlar. FECV'deki mutasyonların makrofajların enfeksiyonunu sağlayarak FIP'e neden olduğu düşünülmektedir (Licitra ve ark, 2013).

Kedi koronavirüsü enfekte kedilerin gaita, salya ve idrarları ile oro-nazal yolla bulaşır. Kediler etkeni sürekli, dönem dönem veya sadece enfeksiyon boyunca saçır. Bu saçılım yolunun belirlenmesinde enfekte kedinin yaşı, bağışıklık durumu ve oluşan antikorların titresi gibi faktörler etkili olsa da sebeplerin tümü tam olarak anlaşılamamıştır (Pedersen 2014). Bu bölümde kedi koranavirüs enfeksiyonu olan kedi enfeksiyöz peritonit (FIP) ile ilgili güncel bilgilerin verilmesi amaçlanmaktadır.

2. EPİZOOTİYOLOJİ

Kedi İnfeksiyöz Peritoniti (FIP) kedilerin çok olduğu ortamlarda görülen bir hastalıktır. Kedi ölümlerinin %0.3-%1.4'ünün FIP ile ilişkili olduğu ve bu oranın %3.6 ya kadar yükseldiği belirtilmektedir (Pesteanu Samogyi 2006). Bazı barınak ve kedi evlerinde ise bu oranın daha da yüksek olabileceği tahmin edilmektedir. Yapılan çalışmalar, yaş ve cinsiyetin FIP prevalansı üzerinde etkisinin olduğunu göstermiştir. FIP vakalarının % 80'den fazlasının 3 yaşında veya daha küçük kedilerde, sadece %5 lik bir oranda 7 yaşından büyük kedilerde meydana geldiği, Slovakya ve Çekya'da yapılan bir saha çalışmasıyla doğrulanmıştır. Cinsiyetin etkisine dair yapılan çalışmalarda göstergeler FIP'e erkek kedilerin dişi kedilerden daha yatkın olduğuna işaret etmektedir (Riemer ve ark., 2016)

Tablo 1. Koronavirüslerin alt tipleri ve etkiledikleri türler (ICTV 2009)

ICTV 2009 RAPORU	HASTALIK	TÜR
Alfa Koronavirüs	Köpeklerin Koronavirüs Enfeksiyonu	Köpek
	Feline Enterik Koronavirüs Enfeksiyonu	Kedi
	Feline Enfeksiyöz Peritoniti	Kedi
	Domuzların Solunum Sistemi Hastalığı	Domuz
Beta Koronavirüs	Domuzların Bulaşıcı Gastroenterit Hastalığı	Domuz
	Domuz Hemaglutinasyon Yapan Ensefalomyelit	Domuz
	Sığır Koronavirüsü	Sığır
	İnsan Oc43	İnsan
Gama Koronavirüs	Enfeksiyöz Bronşit Virüsü	Kanatlı

FIP insidensinin safkan kedi ırklarında daha yüksek olduğu ve bazı ırkların diğerlerinden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (Pesteanu-Samogyi ve ark., 2006; Worthing ve ark., 2012). FIP'e yatkınlık İran kedilerinde çalışılmış ve ırk faktörünün hastalık riskinin yarısından sorumlu olduğu tahmin edilmiştir. (Foley ve ark., 1997). Yine yapılan bir çalışmada Birman gibi bazı kedi ırklarının kuru FIP gelişimine, ıslak FIP'ten daha yatkın olduğu ortaya çıkmıştır (Golovko ve ark., 2013). FIP'in enfeksiyon bulunan kedilerin dörtte birinde non-efüziv formda seyrettiği belirlenmiştir. Ancak non-efüziv formun subklinik seyretmesi nedeniyle, bu oranın daha yüksek olabileceği değerlendirilmektedir (Riemer ve ark., 2016).

FIP'e karşı olan genetik duyarlılık ile ilgili bir çalışmada ana risk faktörlerinden birisinin akrabalı (inbreeding) yetiştirme olduğu gösterilmiştir. Yaşlı kediler de genç kediler ile aynı oranda FIP risk faktörlerine karşı hassastır. Ayrıca yaşlılıkla ilişkili ek faktörlere de duyarlıdır. Bunlardan ilki yaşlanmanın immün sistem üzerindeki etkisi ve hücre aracılı bağışıklık sisteminin bozulmasıdır. Daha fazla araştırılması gereken risk faktörleri arasında; maternal antikorların kaybı, erken süten kesilme ile laktojenik bağışıklık kaybı, yetersiz beslenme, yavru kedilerin yaygın bulaşıcı hastalıkları, erken kısırlaştırma, aşılama, doğuştan gelen kalp hastalığı sayılabilir. Yine de en önemli risk faktörü olarak, bir popülasyonda FECV'nin varlığının devam etmesi birinci sıradadır (Pedersen ve ark., 2019).

Retrovirüsler ile ilişkili immün yetmezlikler, FIP duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir. Feline Leukemi Virüsü (FeLV) enfeksiyonu FIP'e karşı koruyucu bağışıklık oluşumunu engelleyebilen T hücre bağışıklığının baskılanmasına neden olur. Feline Immunodeficiency Virüs enfeksiyonunun, FCoV ile enfekte olmuş kedilerde FIP için risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir (Poland ve ark., 1996)

3. PATOGENEZ

Kedi Koronavirüslerin (FCoV) patogenezinde en önemli virülens faktörü makrofajları enfekte edebilmesidir (Theil 2007). FECV, duyarlı bireylere fekal-oral bulaşma ile nakledilir. Gençlerde 3-4 gün süren ishal ile karakterize iken daha yaşlı hayvanlarda asemptomatik olarak seyredir.

Etken ileum, kalın bağırsak, ve rektum epitellerine yerleşir ve bu bölgede 18 ay kadar persiste olarak saçılabilir (Pedersen ve ark.,1981). FECV'lere kan dolaşımında ve lenf nodüllerinde rastlanılmasına rağmen sadece sindirim sistemi semptomları görülür (Vogel ve ark., 2010). Virüs mutasyona uğradıktan sonra, mutant koronavirüsler kan dolaşımındaki monosit ve makrofajları enfekte edebilirler. Makrofajlarda bulunan virüs kan dolaşımı ile vücuda yayılır. Bu durum daha çok antijenik drift mekanizması ile oluşan mutant koronavirüsün birçok sistemi etkileyen FIP hastalığını şekillendirmesi ile sonuçlanmaktadır (Addie ve ark.,2003).

FIP, efüziv (ıslak) ve non-efüziv (kuru) olarak 2 formda görülmektedir ve enfeksiyonun hangi formda seyredeceğini kedinin bağışıklık durumu belirler. Islak form FIP vakaların %80'inini oluşturur. Efüziv terimi vücut boşluklarında toplanan karakteristik sıvı için kullanılır. Islak form FIP lezyonlarında, immün kompleks vaskülitine bağlı olarak; pleura boşluğu, periton boşluğu, perikardiyal aralık ve böbreklerde bulunan subkapsüler aralığa proteince zengin sıvı sızar. Antijen-antikor kompleksinin damarlarda yoğunlaşması ve bu bölgeye enfekte makrofaj, monosit ve trombositlerin birikmesi sonucu şekillenen yangı ve yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) vaskülitin en önemli nedeni olduğu ileri sürülmektedir (Fehr ve Perlman, 2015).

Kuru form FIP lezyonları, enfekte makrofajlardan salınan kemotaktik faktörler aracılığıyla aktiveleşen hücresel yanıt düzeyine bağlı olarak oluşur. Biriken yangı hücreleri lokal doku nekrozuna ve fonksiyonel yetersizliğe neden olur. Bu bölgeler zamanla kronik piyogranulamatöz lezyonlara dönüşerek lokalize olduğu organın görevini yapamamasına ve organ yetmezliğine neden olur. Makroskobik olarak organların parانشim dokularında gri-beyaz nodüller görülmektedir.



Şekil 1. *Kuru FİP formunda barsaklarda görülen pyogranülatöz lezyonlar*

4. KLİNİK BULGULAR

Hastalığın ilk semptomları dalgalı ateş, iştahsızlık, kilo kaybı ve durgunluktur. Bunlara ek olarak etkilenen doku ve organlara özgü semptomlar gelişir (Pedersen 2009). Virüs vücuda girdikten sonra önce farenks, tonsiller ve solunum yollarında çoğalarak üst solunum yolu semptomları oluşturur. Bağırsaklarda virüsün çoğalmasıyla ateş, kusma ve mukoid bir ishal tablosu ortaya çıkar (Pedersen 2014).

4.1. Kuru form FIP

Plöral ve peritoneal dokulardan parankime doğru çeşitli organlarda granülatöz veya piyogranülatöz lezyonlar gelişir (Addie ve ark 2009). Palpasyon veya ultrason ile büyüyen lenf nodülleri görüntülenebilir. Sekum ve kolonun etkilenmesi sonucu bu form için tipik olan ülseratif kolit şekillenir. Dışkı kan ve mukus kaplı olabilir (Marioni-Henry ve ark., 2004). Ateş ve sarılık kuru form FIP'te daha çok görülür (Tasker, 2018). Kuru formda gözlerde oluşan üveit ve koryoretinit sonrasında irisin renk değiştirmesi enfeksiyonun erken bulguları arasındadır (Slausson ve Finn, 1972).

Oküler ve nörolojik bozukluklar, kuru form FIP'in önemli belirtileri olarak dikkat çekmekte ise de, bu bozukluklar kan-göz ve kan-beyin bariyerinin modifiye edici etkilerinden kaynaklı olarak farklı FIP formları şeklinde düşünülebilir.

FIP'in nörolojik klinik belirtileri, hem beyinle hem de omurilik ile ilgilidir. Bulgular arasında; posterior zayıflık ve ataksi, generalize inkoordinasyon, nöbetler, mental donukluk, anizokori, farklı derecelerde fekal ve/veya üriner inkontinens içerir (Dickonson 2020). Beynin koroid tabakasının etkilenmesine bağlı olarak hidrocephalustan karakter değişimine kadar pek çok semptomla rastlanabilir. Serebellar ve vestibular lezyonlar sonucu oluşan nistagmus, kafanın yana yatması, kendi etrafında dönme gibi bulgular şekillenir (Marioni-Henry ve ark 2004).

Okuler tutulum ön ve arka kameraların oftalmoskopik muayenesinde doğrulanır. Virüs iris, korpus siliar, retina ve optik diski değişen derecelerde hedefler ve retina dekolmanına yol açabilir (Andrew 2015). İristeki granulatöz lezyonlar ise pupilde şekil değişikliğine neden olabilir (Pedersen 2009). Anhidrozis, miyosis, enoftalmus ve heterokromi oluşumuna neden olan ve pupil, üst göz kapağı, fascial ter bezleri ve fascial damarlara giden sempatik liflerde lezyon şekillenmesi sonucu gelişen Horner Sendromu gelişir. Bu FIP'li kedilerde önemli bir bulgudur. Erken belirtiler arasında ise duvarları ve yerleri yalama, kum yeme, istemsiz kas seyirmeleri, isteksizlik, yüksek yerlere atlayamama gibi belirtiler vardır. Nörolojik ve okuler belirtili FIP olguları vakaların %10 unu oluşturmaktadır. İki yaş altı kedilerde daha sık görülür (Addie ve ark., 2009).

4.2. Islak form FIP

Islak form FIP vücut boşluklarında sıvı toplanması ile karakterizedir. Plöral sıvı birikimine bağlı olarak nefes almada zorluk ve hırıltı dikkat çekicidir. Erkeklerde scrotal büyüme görülür. Abdominal efüzyon, plöral efüzyondan 4 kat daha yaygındır. Abdominal distansiyon ve dispne ıslak formda daha sık görülen belirtilerdendir. Islak FIP formu kuru formdan daha şiddetli ve ilerleyici olma eğilimindedir (Tasker,2018).



Şekil 2. *Islak FIP’li bir kedinin asitesli görüntüsü*

FIP’li kedilerde klinik forma bakmaksızın en yaygın görülen belirtiler; uyuşukluk ve iştahsızlık, abdominal lenf nodüllerinde büyüme, kilo kaybı ve büyüme geriliği, ateş, tüy yapısında bozulmadır. Bu belirtiler bir hafta içerisinde hızlıca ortaya çıkabileceği gibi haftalar hatta aylar öncesinden sinsice seyrediyor olabileceği de belirtilmektedir (Spencer ve ark., 2017)

5. KORONAVİRÜS VE KEDİ İNFEKSİYÖZ PERİTONİTİN TANISI

FIP’in tanısında kapsamlı bir fiziksel muayene yapılması önemlidir. Bu muayenede vücut ağırlığı, vücut ısısı, kıl örtüsü, abdomen ve abdominal organların durumu değerlendirilmeli, okuler ve nörolojik sistem incelenmelidir.

Tam kan sayımı ve temel serum-biyokimya panelindeki anormallikler FIP tanısı için önemlidir (Tasker 2018; Felten ve Hartmann, 2019). FIP’te kan testi değerleri vakalar arasında farklılık gösterebilir. Tam kan sayımı ve serum biyokimya testine aşırı güven hiçbir anomalinin olmadığı durumlarda tanısız yanılgıya yol açabilir (Tasker 2018). Abdomende veya göğüs boşluğunda efüzyon olması durumunda sıvının analizi kesin tanı için oldukça önemli ve muayenenin önemli bir parçasıdır.(Tasker 2018; Felten ve Hartmann, 2019)

5.1. Laboratuvar İncelemeleri

Tam kan sayımında total lökosit sayısı ıslak FIP’li kedilerde çoğunlukla yüksektir. Ancak ileri derecedeki inflamasyonlarda düşük değerler

görülebilir. Yüksek lökosit sayıları sıklıkla lenfopeni, eozinopeni ve nötrofili ile ilişkilidir. Lökositoz ve lenfopeni kuru fipli kedilerde daha yaygın olarak görülür (Riemer ve ark., 2016). FIP'in her iki formunda da hafiften orta-dereceye kadar değişen non-rejeneratif anemi gözlenir.

5.2. Biyokimyasal testler

Total protein, globülin seviyesindeki artış nedeniyle yüksekten albümin seviyesi düşme eğilimindedir. Serum albumin / globulin oranının 0.6 değerinin altında olması FIP için en tutarlı göstergelerden biri olarak kabul edilir. Ancak hem albümin hem de globülinin referans aralığında olduğu durumlarda da düşük albumin /globulin oranı oluşabilir. Bu nedenle düşük albumin/globulin oranı FIP'in tek göstergesi olmamalı ve her zaman diğer FIP bulgularının bağlamında değerlendirilmesi gereklidir (Tasker 2018; Felten ve Hartmann 2019)

FIP'li hastalarda hiperbilirubinemi yaygındır. Daha çok ıslak FIP'li kedilerde görülür. Sarılık ve bilirubinüri birlikte seyrederek (Tasker 2018). Böbreğin etkilendiği durumlarda üre ve kreatinin, karaciğerin etkilendiği durumlarda ALT, ALP ve GGT hafifçe yükselebilir.

5.2.1. Sistemik İnflamasyon biyobelirteçleri

Yüksek seviyelerdeki Alfa-1-asit glukoprotein (AGP) değeri (Paltrinieri ve ark., 2007) ve kedi Serum Amiloid A (FSAA) FIP'in tanısına yardımcı olabilir (Yuki 2020). Ayrıca bu belirteçler antiviral ilaç tedavisinde yanıtın izlenmesinde yardımcı olabilirler (Krentz ve ark., 2021)

5.2.2. Real-Time PCR (RT-PCR)

RT-PCR, efüzyonlarda veya hastalıklı dokularda FCoV RNA 'sını tanımlamanın birincil yoludur. 7b aksesuar geninin RNA'sı hem FECV hem de FIPV ile enfekte olmuş dokularda, sıvılarda veya salgılarda en yüksek seviyelerde bulunur. Yetersiz enfekte makrofaj içeren örneklerde veya çok düşük virüs seviyelerine sahip kedilerde yanlış negatif RT-PCR sonuçları görülebilir (Felten ve Hartmann 2019). RT-PCR testinin diğer bir önemli yanı da FCoV spike gen mutasyonunu belirleyerek FIPV ve FECV pato tiplerinin ayrımını yapılmasını sağlamasıdır (Felten ve ark., 2017).

5.2.3. İmmunohistokimya

Dokularda koronavirüs nükleokapsid proteinini yüksek sensitivite ve spesifitede kapsar. Fakat RT-PCR kadar popüler değildir. Tipik bir FIP lezyonu ve efüzyonu içindeki bir makrofajda koronavirus antijeni yalnızca FIP'te görülür ve immünohistokimyaya yüksek özgüllük verir. (Ziolkowska ve ark., 2019). Doku örneklerinin immünohistokimyası (IHC), FIP teşhisinde altın standart olarak kabul edilir ve vücut boşluğu efüzyonu olmayan kedilerde IHC, kesin antemortem tanıyı koymak için mevcut tek

yöntemdir. Ancak IHC, invaziv doku örneği toplanmasını gerektirir (Felten ve ark., 2019).

5.2.4. ELİSA

ELİSA kitleri tüm viral glikoproteinleri hedefler şekilde dizayn edilmiştir. Fakat her iki biyotipi birbirinden ayırmada yetersiz kalmaktadır. Araştırmacılar bu durumda antikor varlığından ziyade antikor titrelerini önemsemişlerdir. Düşük titrede antikora sahip kedilerde FECV ile enfeksiyonu ön plana çıkarken, daha yüksek titredeki antikor varlığında asemptomatik-septomatik FIP enfeksiyonun ön plana çıkacağı belirtilmektedir (Pedersen 2009).

5.2.5. Görüntüleme yöntemleri

Tanıda, radyografi torasik ve abdominal efüzyonları belirlemede yardımcı olur. Abdominal ultrasonografi ile büyümüş lenf nodülleri, kolon duvar kalınlaşması, karaciğer, böbrek ve dalak gibi organlardaki lezyonlar belirlenebilir. Aynı zamanda daha küçük miktarlardaki füzyonlar tespit edilebilir. Nörolojik semptomların belirgin olduğu FIP'in tanısında Manyetik Rezonans Görüntüleme ve BOS analizi birlikte değerlendirilerek tanı doğrulanır (Tasker 2018; Dickinson 2020)

5.3. Islak Form FIP'te Efüzyonun Ayırıcı Tanısı

Efüzyonlar kalp yetmezliği, kanser, hipoproteinemi ve bakteriyel enfeksiyonlar gibi çeşitli hastalıklarda ortaya çıkabilmektedir. Bu diğer hastalıklardan kaynaklanan efüzyonlar farklı tanımlayıcı özelliklere sahiptir. Efüzyonların tanısal özelliği hematolojik bulgulardan daha güçlüdür. Efüzyonlu kedilerin yarısından fazlasının FIP olmadığı rapor edilmiştir (Addie ve ark., 2009). Bu yüzden efüzyonun rengi, viskozitesi, presipitatların varlığı, pıhtılaşma yeteneği, lökosit sayısı ayırıcı tanı için önemli kriterlerdir. FIP'e bağlı gelişen efüzyon eksudat olarak sınıflandırılır. Dansitesi 1017-1047 arasındadır. Bu sıvı proteinden zengin, altın sarısı renkte, yapışkan ve pıhtılaşma yeteneği yüksektir. Sıvıda bulunan hücreler; nötrofilleri, küçük ve orta boy mononükleer hücreleri ve büyük vakumlu makrofajları içerir. Serum albumin/globulin oranı 0.4 den küçük ise, FIP olma ihtimalinin yüksek olduğu belirtilmiştir (Marioni-Henry ve ark 2004) .

Rivolta testi efüzyon tanısında kullanılabilecek bir diğer testtir. Ancak, FIP'in diğer klinik bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde önem kazanır. FIP'li bazı kedilerde başka inflamatuvar nedenlere bağlı gelişen efüzyonlarda da test pozitif veya negatif olabilir (Felten ve Hartmann, 2019)

6. Kedi İnfeksiyöz Peritonit Enfeksiyonunun Tedavisi

Son yıllara kadar FIP'in tedavisinde yapılan tedavi uygulamaları hastalığın semptomlarını azaltmaya yönelikti. Bu semptomatik tedaviler;

inflamasyonun kontrol altına alınması (kortikosteroidler), immünmodülatörler (interferonlar, siklofosamid, klorambusil), temel sitokin tepkilerini engellemeye odaklanmış (pentoksifilin, TNF alfa inhibitörleri) uygulamaları içerir. Ayrıca, iyi bakım ve besleme, belirli organları destekleyerek işlevlerine yardımcı olan takviyelerin hayatta kalma süresini uzattığı iddia edilmektedir.

Son yıllarda FIP'in tedavisinde 2016-2019 yılları arasında, replikasyon için gerekli olan spesifik FIPV proteinlerini hedef alan antiviral ilaçların raporlanması ile büyük bir atılım gerçekleşmiştir. Bu ilaçların ilki GC-376'dır. (Pedersen ve ark., 2018). Proteaz inhibitörleri viral proteinlerin oluşmasını engeller. Yapılan bir çalışmada, GC-376 deneysel olarak enfekte olmuş tüm kedilerde ve doğal olarak oluşan ıslak ve kuru FIP'li 21 kediden 7 sinde etkili olduğu ortaya konmuştur. Ancak oküler ya da nörolojik belirtileri olan kediler için daha az etkili olduğu belirtilmektedir (Pedersen ve ark., 2018)

Bu ilaçlardan ikincisi remdesivirin aktif kısmı olan GS-441524'tür (Pedersen ve ark 2019). Bu ilaç FIPV'nin replikasyonunu bloke eden bir nükleotid analogudur. Yapılan bir alışmada, deneysel olarak enfekte olmuş tüm kedilerde ve doğal olarak oluşan ıslak ve kuru FIP'li 31 kediden 25'inde etkili olduğu ortaya konmuştur (Pedersen ve ark., 2019). Bir başka etken madde, mefloquine, sitotoksik etkiler olmaksızın kültürlenmiş kedi hücrelerinde düşük konsantrasyonlarda kullanıldığında bile FIP replikasyonunu inhibe etmiş ve kedilerde yapılan ön farmakokinetik çalışmalar olumlu görülmüştür (Yuki ve ark., 2020).

6.1. Dozun Belirlenmesi Ve Olası Yan Etkiler

Günümüzde, FIP'in tedavisinde en olumlu sonuçlar veren GS-441524 için uygulama dozları aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

Herhangi bir oküler ya da nörolojik belirtisi olmayan ıslak form ve kuru formdaki FIP'li kediler için GS-441524 dozu, saha verilerine göre 4-6 mg/kg, derialtı, her 24 saatte bir ve 84 gün boyunca uygulama şeklinde belirlenmiştir (Pedersen, 2019). Okuler belirtileri olan hastalara başlangıç dozu 24 saatte bir 8 mg/kg ve 84 gün boyunca derialtı olarak önerilmektedir. Nörolojik belirtileri olan kediler için 10-12 mg/kg dozda 24 saatte bir 84 gün boyunca, derialtı olarak uygulanmalıdır

İlacın yan etkileri olarak, deride derin lokalize ülserasyon, enjeksiyon bölgesinde yanma, kalıcı dişlerin küçük boyutlarda kalması gibi belirtiler ortaya çıkabilmektedir (Pedersen ve ark., 2019).

7. Kedi İnfeksiyöz Peritonit Enfeksiyonundan Korunma

FCoV seropozitif olan 12-24 haftalık kedi yavrularının farklı yaşlardaki diğer kedilerle aynı ortamda tutulması durumunda hastalığın görülme oranı %52 olarak belirlenmiştir. FCoV'den temel korunma yolu izolasyon, iyi bakım ve besleme, hijyenin sağlanmasıdır. Kediler için modifiye canlı aşı üretilmiştir. Ancak bu aşılar 16 haftalıktan küçüklere ve immün sistemi zayıf olanlara önerilmemektedir.

8. SONUÇ

İnsan da dahil olmak üzere birçok canlı türünü enfekte edebilen *Coronaviridae* ailesine ait virüslardan biri de kedilerde öldürücü bir enfeksiyona neden olan Feline İnfeksiyöz Peritonit Virüsü'dür. Kedi koronavirüsü enfekte kedilerin gaita, salya ve idrarları ile yayılır. Çoklu ortam hastalığı olarak da bilinen bu hastalık, kedilerin yoğun olduğu ortamlarda oro-nazal yolla bulaşarak yüksek bir prevalansa ulaşır. Enfeksiyonun patogeneğinde, Feline Enterik Koronavirüslerin (FCoV) mutasyona uğrayarak makrofajları enfekte edebilme yeteneğine sahip Feline İnfeksiyöz Peritonit Virüsü'ne dönüşmesi, enfeksiyonun gelişmesinde önemli bir noktadır.

Başlangıçta spesifik olmayan klinik belirtilerle ortaya çıkan FIP, daha sonra ıslak veya kuru FIP formlarından birinin baskın semptomlarıyla kendini gösterir. FIP'li kedilerde tipik olarak iştahsızlık, uyuşukluk, dalgalı ateş, sarılık, lenfadenopati ve kilo kaybı veya yavru kedilerde zayıflık gibi spesifik olmayan klinik belirtiler görülür. Genellikle spesifik belirtilerin görülmediği FIP'in tanısı klinik muayeneden ileri laboratuvar testlerine kadar uzanmaktadır.

FIP'in sağaltımında kısmen etkili etken maddelerle çok sayıda çalışmaların olması umut verici görülmektedir. Ancak, rutinde uygulanacak bir sağaltım protokolü bulunmaması FIP'ten korunmanın önemini daha da artırmaktadır. Kedilerin aşı programına uygun aşılınması koruyucu hekimlik açısından hayati öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

- Addie DD, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosie MJ, Lloret A, Lutz H (2009) Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg* 11:594-604.
- Addie DD, Schaap IAT, Nicolson L, Jarrett O (2003) Persistence and transmission of natural type I feline coronavirus infection. *J Gen Virol* 84:2735-2744.
- Andrew, S. E. (2015). Feline infectious peritonitis. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 30(5), 987.
- Dickinson, K. J., Gronseth, S. L. (2020). Application of universal design for learning (UDL) principles to surgical education during the COVID-19 pandemic. *Journal of surgical education*, 77(5), 1008-1012.
- Felten, S., Weider, K., Doenges, S., Gruendl, S., Matiassek, K., Hermanns, W, Hartmann, K. (2017). Detection of feline coronavirus spike gene mutations as a tool to diagnose feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(4), 321-335.
- Felten, S., Hartmann, K., Doerfelt, S., Sangl, L., Hirschberger, J, Matiassek, K. (2019). Immunocytochemistry of mesenteric lymph node fine-needle aspirates in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 31(2), 210-216.
- Felten, S., Hartmann, K. (2019). Diagnosis of feline infectious peritonitis: a review of the current literature. *Viruses*, 11(11), 1068.
- Fehr, A. R., Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses: methods and protocols*, 1-23.
- Foley, J. E., Poland, A., Carlson, J., & Pedersen, N. C. (1997). Risk factors for feline infectious peritonitis among cats in multiple-cat environments with endemic feline enteric coronavirus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 210(9), 1313-1318.
- Golovko L, Lyons LA, Liu H, Sørensen A, Wehnert S, Pedersen NC, (2013). Genetic susceptibility to feline infectious peritonitis in Birman cats. *Virus Research* 175, 58-63.
- Holzworth J. E. (1963). Some important disorders of cats. *Cornell Veterinarian*, 53, 157-160
- Krentz D, Zenger K, Alberer M, Felten, S, Bergmann M, Dorsch R, Hartmann K. (2021). Curing cats with feline infectious peritonitis with an oral multi-component drug containing GS-441524. *Viruses*, 13(11), 2228.
- Kuruçay HN, Gümüşova Okur S (2021) Feline İnfeksiyöz Peritonitise Genel Bakış ve Antiviral Yaklaşımlar. *Türk Vet J*, 3(1):4-12.
- Licitra, B. N., Millet, J. K., Regan, A. D., Hamilton, B. S., Rinaldi, V. D., Duhamel, G. E., & Whittaker, G. R. (2013) Mutation in spike protein cleavage site and pathogenesis of feline coronavirus. *Emerg Infect Dis*, 19(7), 1066-

1073. <https://doi.org/10.3201/eid1907.121094>

- Marioni-Henry K, Vite CH, Newton AL, Van Winkle TJ.(2004) Prevalence of diseases of the spinal cord of cats. *J Vet Inter Med*, 18, 851-858.
- Paltrinieri S, Crippa A, Comerio T, Angioletti A, Roccabianca P, 2007. Evaluation of inflammation and immunity in cats with spontaneous parvovirus infection: Consequences of recombinant feline interferon- γ administration. *Vet Immunol Immunopathol*, 118:68-74
- Pedersen NC, Boyle, JF, Floyd K, Fudge A., Barker J. (1981) An enteric coronavirus infection of cats and its relationship to feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res* 42, 368-377. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6267960>
- Pedersen, N. C. (2009). A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963–2008. *Journal of feline medicine and surgery*, 11(4), 225-258.
- Pedersen NC (2014) An update on feline infectious peritonitis: Virology and Immunopathogenesis. *The Veterinary Journal*, 201(2): 123-132.
- Pedersen NC, Kim Y, Liu H, Galasiti Kankanamalage AC, Eckstrand C, Groutas WC, Bannasch M, Meadows JM, Chang K (2018) Efficacy of a 3C-like protease inhibitor in treating various forms of acquired feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg* 20(4) 378-392.
- Pedersen NC, Perron M, Bannasch M, Montgomery E, Murakami E, Liepnieks M, Liu H. (2019) Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg* 1-11
- Pesteanu-Somogyi LD, Radzai C, Pressler BM (2006) Prevalence of feline infectious peritonitis in specific cat breeds. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 8, 1-5. doi:10.1016/j.jfms.2005.04.003
- Poland AM, Vennema H, Foley J E, Pedersen N C (1996) Two related strains of feline infectious peritonitis virus isolated from immunocompromised cats infected with a feline enteric coronavirus. *J Clin Microbiol*, 34(12):3180-4. doi: 10.1128/jcm.34.12.3180-3184.1996
- Riemer, F, Kuehner, K.A, Ritz S, Sauter-Louis C, Hartmann, K. (2016). Clinical and laboratory features of cats with feline infectious peritonitis—a retrospective study of 231 confirmed cases (2000–2010). *Journal of feline medicine and surgery*, 18(4): 348-356.
- Rottier, P.J.M. (1995) The coronavirus membrane protein. In, Ed Siddell, S.C. Editor. *The Coronaviridae*. 1st ed. Berlin Germany, Springer, pp. 115–139.
- Slausson DO, Finn JP. (1972) Meningoencephalitis and panophthalmitis in feline infectious peritonitis, *J Am Vet Med Assoc* 160:729.
- Spencer SE, Knowles T, Ramsey IK, et al. (2017) Pyrexia in cats: retrospective analysis of signalment, clinical investigations, diagnosis and influence of prior treatment in 106 referred cases. *J Feline Med Surg*. 19: 1123–1130
- Tasker, S. (2018). Diagnosis of feline infectious peritonitis: Update on evidence

supporting available tests. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20(3), 228-243.

Thiel S (2007) Complement activating soluble pattern recognition molecules with collagen-like regions, mannan-binding lectin, ficolins and associated proteins. *Molecular Immunology*, 44 (16): 3875-3888.

Vogel, C., de Sousa Abreu, R., Ko, D., Le, S. Y., Shapiro, B. A., Burns, S. C., ... & Penalva, L. O. (2010). Sequence signatures and mRNA concentration can explain two-thirds of protein abundance variation in a human cell line. *Molecular systems biology*, 6(1), 400.

Wolfe LG, Griesemer RA. (1966) Feline infectious peritonitis. *Pathol Vet*, 3(3):255–270.

Worthing KA, Wigney DI, Dhand NK, Fawcett A., McDonagh P., Malik R., Norris J.M., (2012). Risk factors for feline infectious peritonitis in Australian cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2012;14(6):405-412

Yuki, K., Fujiogi, M., Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical immunology*, 215, 108427.

Zaki, A M., van Boheemen, S., Bestebroer, T. M. B., & Agnihothram, S. S., Fett, C., Zhao, J., Gale, Jr., M. J., Baric, R. S., Enjuanes, L., Gallagher, T., McCray, Jr. P. B., & Perlmana, S. (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *The New England Journal of Medicine*, 367, 1814-1820.

Ziolkowska N, Pazdzior-Czapula K, Lewczuk B, et al. Feline infectious peritonitis: immunohistochemical features of ocular inflammation and the distribution of viral antigens in structures of the eye. *Vet Pathol* 2017; 54: 933–944.

İNSAN VE HAYVAN SAĞLIĞINDA ENTEROHEMORAJİK *ESCHERICHIA* *COLI* ENFEKSİYONLARI VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Murat KARAHAN

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

E-mail: karahan@mku.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-7024-1649

1. GİRİŞ

Escherichia coli, ilk olarak 1885 yılında Theodor Escherich isimli bir Avusturyalı çocuk doktoru tarafından bir çocuğun dışkılarından izole edilmiş olup “*Bacterium coli commune*” olarak tanımlanmıştır. *E. coli* gram-negatif, sporsuz, fakültatif anaerobik, çomak şeklinde bir bakteridir ve Enterobacteriaceae familyasında yer almaktadır. (Janda ve Abbott 2006; Sousa 2006). Mezofil bir bakteri olan *E. coli* optimum olarak 37 ° C’de üremesine rağmen +7 °C ve +49 °C ısı değerleri arasına uyum sağlayıp üreme yeteneklerini sürdürerek hayatta kalabilir (Sousa 2006). Bakterinin sıcaklık adaptasyonuna ek olarak pH (4,4-9), ozmolarite ve değişik tuz konsantrasyonları ($\leq$ %6,5) gibi diğer çevresel faktörlere karşı adaptasyon yeteneği mevcuttur (Sousa 2006).

Klinik karakteristikleri bakımından *E. coli* üç grup içerisinde tanımlanabilir:

Birinci grup normal bağırsak mikrobiyotasında bulunan avirulent suşları içerir ve aynı zamanda komensal organizmalar olarak bilinir. Bu gruptaki *E. coli*’ler konakçı için herhangi bir yarar sağlamadan onun besin açısından zengin ortamından fayda sağlarlar (Lupp ve Finlay 2005). Bazı literatürlerde bu bakterilerden konakçının da fayda sağladığına dair bildirimler vardır (Janda ve Abbott 2006). İkinci grup ise fırsatçı *E. coli*’leri kapsar. Bu gruptaki bakteriler konakçı olarak çocuklar, immun sistemi baskılanmış olanlar ve yaşlılarda hastalık tablosu meydana getirirler. Son grup ise dünya çapında salgınlar halinde seyreden ve şiddetli hastalık tabloları oluşturan patojenik *E. coli*’lerden oluşmaktadır (Lupp ve Finlay

2005; Beutin 2006).

E. coli'nin intestinal kolonizasyonu; doğum sonrası vajinal flora yoluyla anneden veya gıdalardan alınan fekal bakterilerle kontaminasyon sonucu meydana gelmektedir. Bundan sonra *E. coli* suşları kalın bağırsak mukozasına adhere olurlar (Lupp ve Finlay 2005; Bettelheim 2007;). Hem yeni doğanlar hem de yetişkinler yaşamları boyunca sürekli olarak gıdalardan ve çevreden yeni *E. coli* suşları kazanırlar. Et ve et ürünleri gibi gıdalar insanlar ve diğer memelilerdeki *E. coli* bakterisini de içeren bağırsak mikrobiyotasının sürekli olmasından sorumlu olan en önemli kaynak olarak bilinmektedirler (Bettelheim ve ark., 1977). Sonuç olarak, *E. coli*, insanlarda gastrointestinal bölgede bulunan toplam bakteri popülasyonunun %1'inden fazlasını oluşturmaktadır. (Janda ve Abbott 2006; Bettelheim 2007; Callaway ve ark., 2009).

2. PATOJENİK *E. COLI*

Patojenite; duyarlı bir konakçıdaki hastalığa sebep olan mikroorganizmaların hastalık yapma yetenekleridir (Sousa 2006). Çoğu *E. coli* mikroorganizması sağlıklı bireylerde hastalık meydana getirecek virülans elementler ve genetik faktörler taşımadıkları için patojenik değildir (Kaper ve ark., 2004). Bununla birlikte neonatal meninjitis, üriner sistem enfeksiyonları, gıda kaynaklı hastalıklara neden olarak insanları infekte eden suşlarda mevcuttur (Kaper ve ark., 2004; Nataro ve Kaper 1998). Bu patojenik suşlar konakçıda zarar meydana getiren çoğalma, konakçı savunma sisteminin tahribatı, mukozalara kolonizasyon gibi diğer mukozal sistem patojenleri tarafından da kullanılan farklı patogenezis aşamalarına sahiptirler (Kaper ve ark., 2004).

Patojenik *Escherichia coli*'ler memelilerin ve kuşların bağırsak mikroflorasının bir parçası olup insanlarda ve hayvanlarda gastrointestinal sistem hastalıklarıyla ilişkilidir (Caprioli ve ark., 2005). Patojenik *E. coli*'ler tarafından meydana getirilen ve sindirim sistemi yoluyla alınan besinlerden kaynaklı insan enfeksiyonlarında 1 ile 6 gün içerisinde klinik bulguları ortaya çıkabilir fakat farklı yollarla mikroorganizmaya maruz kalma durumlarında klinik bulguların gözlemlenmesi 13 güne kadar uzayabilmektedir (Janda ve Abbott 2006). *E. coli*, idrar yolu, kan dolaşımı, serebral spinal sıvı, solunum yolu, periton, farinks, karın ve pelvis gibi hemen hemen her organ ve anatomik bölgede enfeksiyonlara neden olabilir (Russo ve Johnson 2003). Patojenik *E. coli*'ler; virülans özellikleri, klinik görünimleri, epidemiyolojik ayrımları ve serolojik özelliklerine göre farklı şekillerde sınıflandırılmışlardır (Russo ve Johnson 2003). Tüm dünyada genel olarak ishal enfeksiyonları ile anılan diyarejenik *E. coli*'ler belirli serotiplerin O:H antijenik yapı ilişkileri, virülans faktörleri, etki şekilleri, sahip oldukları enterotoksin yapısı, ortaya çıkan klinik tablo ve epidemiyolojilerine en

önemlileri olarak altı kategoride sınıflandırılmışlardır (Tablo 1).

Bu patojenler; Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), Enteropatojenik *E. coli* (EPEC), Enterohemorajik *E. coli* (EHEC), Enteroinvasiv *E. coli* (EIEC), Enteroagregatif *E. coli* (EAEC), Diffüz-adherent *E. coli* (DAEC), olarak kategorilendirilmişlerdir (Bettelheim 2007). Adı geçen patojenik grupların herhangi birinde yer alabilen, shiga toksin üretme özelliği olan ve ciddi klinik tablolara neden olan serotipler ise shiga toksijenik *E. coli* (STEC) olarak anılmaktadır (Nataro ve Kaper 1998).

Tablo 1. Diyarejenik *Escherichia coli*'lerin sınıflandırılması (Nataro ve Kaper, 1998).

	ETEC	EPEC	EHEC	EIEC	EAEC
Toksin	LT/ST	-	Stx	-	EAST
İnvazif	-	+	+	+	-
İntimin	-	+	+	-	-
Fimbria	+	-	-	-	-
Enterohemolizin	-	-	+	-	-
Gaita	Sulu	Sulu, kanlı	Sulu, çok kanlı	Mukoid, kanlı	Sulu
Ateş	+	+	-	+	-
Fekal Lökosit	-	-	-	+	-
Bağırsak	İnce bağ.	İnce bağ.	Kolon	Kolon, ince bağ.	İnce bağ.
Enfektif Doz	Yüksek	Yüksek	Düşük	Yüksek	Yüksek

E. coli'lerin bir kısmı konakçıda değişik şekillerde etki gösteren ve ölüme kadar götüren toksinlere sahiptir. Toksin sentezleyen türlere Enterotoksijenik *E. coli* adı verilmektedir. Enterotoksinlerin ısıya dayanıklı olanlarına stabil toksin (ST) ısıya duyarlı olanlarına ise labil toksin (LT) denilmektedir. ETEC suşları ısıya dirençli ST ve ısıya duyarlı LT bir ya da daha fazla toksin oluştururlar (Levine 1987; Boynukara ve ark., 2004).

EPEC suşları daha çok iki yaşın altındaki çocuklardan izole edilmekle beraber sulu ve kanlı bir gaita ile görülen ishallere neden olurlar. Hastalık sırasında ateş yüksektir. Orta derecede invazif olan bu gruptaki suşlar ST ve LT üretmez. Bağlanma ve silinme (attaching and effacing, A/E) özelliğine sahip olup fimbrial adhesin bulunmamaktadır. Bu suşlar bağırsağa tutunma ve kolonizasyonu plazmidler tarafından kodlanan fimbrialarla sağlarlar. Özellikle K88 domuzlarda, K99 buzağı ve kuzularda bulunan bağlanmada görevli fimbriyalardır. İnsanlardan izole edilen suşlarda ise kolonizasyon faktör antijenlerinden (colonization factor antigens) CFA I ve CFA II fimbria-

ları bulunmaktadır. İnvaziv özellikleri bulunmayan ETEC suşları genellikle düşük ateşle seyreden sulu bir diyarenin gözlemlendiği klinik görünümüne sebep olur. Turist ishali (seyahat diyaresi) olarak tanımlanan hastalığa ve özellikle sıcak mevsimlerde bebek ishallerine neden olurlar. Bu bakterilerin hastalığa neden olabilmesi için çok sayıda bakterinin vücuda girmesi gerekir. Başka bir ifadeyle bunlarda enfektif doz yüksektir (Boynukara ve ark., 2004; Viscardi ve ark., 2008).

EIEC suşları genellikle laktozu yavaş fermente etme özelliğine sahiptirler ve *Shigella* türleri ile antijenik olarak yakınlık gösterirler. Diğer enterovirulent tiplerden farklı olarak invaziv özellik taşırlar ve hasta bireylerde kanlı ishale sebep olurlar. Mukoid ve kanlı bir gaitanın görüldüğü hastalıkta yüksek ateş mevcuttur. Bu gruba giren bakterilerde enfektif doz düşük olup LT ve ST üretmezler. Ayrıca invazyon proteinlerinin yapımını kodlayan plazmide sahiptirler (Levine 1987; Boynukara ve ark., 2004;).

EAEC suşları hayvanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda ortaya çıkarılmıştır. Tropik ülkelerde çocuklarda süreklilik gösteren diyareye neden olurlar. Adhesin bulunmayan bu suşlar ST benzeri toksin üretirler ve bu toksin Entero Aggregative Stabil Toxin (EAST) olarak adlandırılır. İnvaziv nitelikte olmayan bu etkenler hemolizin üretebilirler (Savarino ve ark., 1993).

DAEC suşları daha önceden EPEC grubunda yer almasına rağmen Hep-2 hücre kültürlerinde diffuz adhesyon ile karakterize edilmiştir. Bu suşlarda bulunan F1845 ve AIDA-I (Adhesin Involved In Diffuse Adherence) adlı iki adhesin sayesinde epitel hücrelerde diffuz bağlanma gösterirler. Patogenezleri hakkında çok fazla bilgi bulunmayan bu suşlar çocuklarda süreklilik gösteren diyareye neden olurlar (Nataro ve Kaper 1998).

EHEC olarak tanımlanan grubu başlıca *E. coli* O157:H7 serotipi oluşturur. EHEC izolatları shiga toksin 1 (Stx₁) ve shiga toksin 2 (Stx₂) gibi çeşitli toksinler oluşturabilmektedir. LT ve ST üretmeyen bu suşlar A/E özelliğine sahiptir. Hastalık tablosunda sulu ve çok kanlı bir gaita görülürken ateş yoktur. Enfektif doz ise kayda değer ölçüde düşüktür (Ammon 1997; Kehl ve ark., 1997; Boynukara ve ark., 2004). Diyarejenik *Escherichia coli* gruplarında yer alan karakteristik serotipler ve bunlara ait virülans determinantları Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Diyarejenik *Escherichia coli* gruplarında yer alan serotipler (Nataro ve Kaper, 1998).

Kategori	Spesifik Serogruplar	Virülans Determinantları	Teşhis Bölgeleri
STEC	O5, O22, O26, O45, O55, O91, O103, O104, O111, O113, O117, O118, O121, O128, O145, O157	Stx1, Stx2, EAST1, Ehly, A/E, LEE	<i>stx1</i> , <i>stx2</i>
EPEC	O26, O55, O86, O111, O114, O119, O125, O126, O128, O142, O158	EAST1, A/E, EAF, BFP, LEE	<i>eae</i> , EAF-plasmid, <i>bfpA</i> ,
EAEC	O3, O15, O44, O77, O86, O111, O127	EAST1, AA	EA-plasmid
ETEC	O6, O8, O25, O78, O126, O148, O153, O169	LT, ST, EAST1, CFAs	<i>elt</i> , <i>etx</i>

Plazmidler, entegre bakteriyofajlar, transpozonlar veya patojenite adaları gibi bağımsız olarak meydana gelen transfer olayları sonucunda kazanılan farklı virulens gen kümeleri patojenik *E. coli*'lerin virulenslerinin birbirlerinden ayrı olmasına neden olmaktadır (Clarke 2001; Kaper ve ark., 2004).

Hastalıkla ilişkili patotipler arasındaki ayrım için Kauffman tarafından 1947 yılında geliştirilen serotiplendirme sayesinde, aynı biyokimyasal ve ekolojik özellikleri taşıyan patojenik ve patojenik olmayan *E. coli*'lerin ayrımları yapılabilmektedir. *E. coli*'nin çeşitli patotipleri, gram negatif bakterilerin dış zarında bulunan ve eksternal lipopolisakkarite (LPS) karşılık gelen somatik O ve flagellar antijenlerden sorumlu somatik H ile karakterize edilirler. İdentifikasyon amacıyla serogruplar O antijeni tarafından tanımlanmaktadır serotipler ise O ve H antijenlerine bağlıdır. Yaklaşık olarak 200 O tipi ve 53 farklı H tipi mevcuttur. STEC için şimdiye kadar identifiye edilmiş olan ve O-H antijenlerinin kombinasyonu yapılan 300'ün üzerinde *E. coli* suşu bulunmaktadır. O tipleri H tiplerine kıyasla çok daha fazla sayıdadır. Bunun nedeni ise flagellar proteinlerin O antijenlerinin bir parçası olan karbonhidrat yan zincirlerinden daha az heterojen olmasından kaynaklanmaktadır (Jay ve ark., 2005).

E. coli'lerde lipopolisakkarit (LPS) üç ayrı bölgeye ayrılır: Lipit A, çekirdek oligosakkarit ve O-spesifik polisakkarit (O-antijeni). O-antijeni, Gram negatif bakterilerin dış zarının önemli bir yapısı olup, bakteriyofajlar

için bir reseptör olmak ve konakçı-patojen etkileşimlerinde önemli bir rol oynamak gibi birçok işlevi vardır. (Wang ve Reeves 2000). *E. coli* kromozomunda bulunan O-antijen gen kümesi, O-antijen sentezine katılmayan housekeeping genleri *galF* ve *gnd* arasında lokalize olan O-spesifik polisakkarit sentezinde yer alan genlerden oluşur (Reeves 1994). Lipopolisakkaritin yapısal çeşitliliği, O antijen gen kümesindeki DNA dizisinin değişkenliğinden kaynaklanmaktadır. O-antijen gen kümesinin yapılanması üç ana gruba ayrılır:

- i) O-antijeninin şeker öncüllerinin biyosentezinde yer alan proteinler,
- ii) Sitoplazmik bölgeye bakan iç membranlarda konumlanmış olan bir taşıyıcı lipidin oligosakkaritindeki glikosil transferaz vasıtasıyla çeşitli şeker öncüllerinin transferine katılan proteinler,
- iii) O-antijenini uzun bir zincir içerisinde polimerize ederek glikozidik bağlantı yoluyla O ünitelerini bağlamak için işlev gören membran boyunca translokasyonda yer alan O-antijen işleme proteinleri (wzx ve wzy) (Reeves 1994).

O-antijen genleri birbirine çok yakın olduklarından dolayı bir birim olarak kopyalanırlar (Samuel ve Reeves 2003). Gram negatif bakterilerin O-antijen gen kümeleri genellikle, farklı bakteriyel türlerden, lateral olarak nakledildiği bildirilen ortalama bir genomdan daha düşük bir GC içeriğine sahiptir (Paton ve Paton 1999; Wang ve Reeves 2000). O-antijen kümesinin DNA sekansını bilmek, serogrup-spesifik PCR analizlerinin geliştirilmesi ve böylece spesifik tek örnek genlerin veya sekansların tanımlanmasına olanak sağlamaktadır. Bu yöntem, geleneksel serotiplemeye bir alternatif olarak hizmet etme potansiyeline sahiptir. (Fratamico ve ark., 2005).

3. ENTEROHEMORAJİK *E. COLI* - SHİGA TOKSİN ÜRETEN *E. COLI* (EHEC-STEC)

Memelilerin ve kuşların normal mikroflorasının bir parçası olup insanlarda ve hayvanlarda gastrointestinal sistem hastalıklarıyla ilişkili olan *E. coli* suşları virülens özelliklerine göre patojenite gruplarına ayrılırlar (Nataro ve Kaper 1998; Caprioli ve ark., 2005). Bu gruplardan biri olan Enterohemorajik *E. coli* ökaryotik hücrelerde protein sentezini engelleyen güçlü sitotoksin üretimine sahiptir. Vero hücre kültürlerine (Afrika yeşil maymununun böbrek hücreleri) olan sitotoksik etkilerinden dolayı verositotoksijenik *E. coli* (VTEC) olarak veya *Shigella dysenteriae I* toksinine benzerliği nedeniyle (shiga like toxin producing *E. coli*) SLTEC ya da kısaca shiga toksin (Stx) salgılayan *E. coli* anlamına gelen STEC olarak anılırlar (O'Brien ve LaVeck 1983). Uluslararası bir araştırma grubu 1996 yılında etkene ait toksinleri daha basitçe adlandırmaya karar vererek shiga toksin (Stx) olarak nitelendirmiştir (Dunn 2003).

Başta *E. coli* O157 serotipi olmak üzere STEC suşları gıdalarla bulaşan (food-borne) ve halk sağlığı açısından ciddi problemlere neden olan önemli bir bakteridir. STEC ilk olarak 1982 yılında kontamine hamburger tüketen insanlarda görülen Hemorajik Kolitis (HK) ve Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS) vakalarından izole edilmiştir (Riley ve ark., 1983). Bugüne kadar yaklaşık 250 farklı O serotip *E.coli*'nin shiga toksin ürettiği ve 1100 STEC'in insanlarda sporadik ve epidemik ishallere neden olduğu tespit edilmiştir (Goldwater ve Bettelheim, 2002). Neredeyse 30 yılı aşkındır bilinen, en önemli gıda kaynaklı patojenlerden kabul edilen *E. coli* O157:H7'nin epidemiyolojisi ve virölansı iyi bir şekilde ortaya konmuş olmasına rağmen (Paton ve Paton, 2003; Pennington 2010) heterojen bir aileye sahip, O157 olmayan STEC hakkında şüpheler ve tartışmalar devam etmektedir (Beutin ve ark., 1998; Goldwater ve Bettelheim 2002; Johnson ve ark., 2006).

Amerika Birleşik Devletleri Ekonomik Araştırma Servisi (ERS) tarafından yapılan incelemelerde *E. coli* O157:H7 ve O157:H7 olmayan STEC'lerin neden olduğu gıda kaynaklı hastalıkların; işten kaybedilen zaman ve tıbbi bakım için yapılan seyahatlerde dahil olmak üzere toplam maliyetlerinin sırasıyla yaklaşık olarak 660 ve 330 milyon dolar olduğu toplamda ise yaklaşık olarak bu iki etkene bağlı kaybın 1 milyar dolara yakın olduğu tahmin edilmektedir (USDA-ERS 2001).

Enterohemorajik *E. coli* (EHEC), hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve şiddetli kanlı ishal gibi hastalarda görülen benzer klinik, epidemiyolojik ve patojenik özellikleri paylaşan shiga toksin üreten *E. coli* (STEC) veya verositotoksijenik *E. coli*'nin (VTEC) bir alt grubu olarak tanımlanmaktadır. Genel olarak, tüm EHEC'ler STEC'tir, ancak tüm STEC'ler EHEC değildir (Levine 1987). ABD'de ve diğer ülkelerde 200'den fazla virulent O157 olmayan serotip, salgın ve sporadik seyreden HÜS'lu vakalardan ve şiddetli ishalden izole edilmiştir. Serogrup O111, O103 ve O26 en sık tespit edilenler arasındadır (Brooks ve ark., 2005). O157 olmayan STEC enfeksiyonlarının gerçek insidansı muhtemelen göz ardı edilmektedir, çünkü birçok klinik laboratuvarında rutin olarak kullanılan standart dışkı kültürü yöntemleri bu bakterileri tespit edememektedir. Son zamanlarda STEC suşları için geliştirilen analitik yöntemler, stx proteinlerini veya bu proteinleri kodlayan genleri tespit etmektedir. Bununla birlikte, bir numunede stx'in veya bunun genetik determinantlarının varlığı, canlı STEC bakteriyel hücreleri olduğu anlamına gelmemektedir (Beutin ve ark., 2007; Hara-Kudo ve ark., 2008a).

Gıdalardan direkt enfeksiyon, gıda kaynaklı patojenik bakterilere insan maruziyetinin ana yoludur. Diğer potansiyel yollar şunlardır: enfekte hayvanlarla doğrudan temas yoluyla hayvanlardan insanlara bulaşma yolları; gübreleme için kullanılan gübreler ile gıda ürünlerinin kontaminas-

yonu; kontamine olma riski altındaki meyve ve sebzelerin olduğu sulanan tarla bitkilerindeki su kirliliği; kesim ve iç çıkarma süreçlerinde karkasların kontaminasyonu ve kontamine çiğ süt ve bunlardan üretilen çiğ süt ürünlerinin tüketimidir (Bell 2002). Ayrıca, tatlı su kaynaklarına bitişik arazilerde sürüleri otlatmak ya da yoğun yağışlar nehirlerin ve göllerin kazaıyla bulaşmasına neden olabilir (Janda ve Abbott 2006).

E. coli O157:H7 serotipinin kaynağı üzerinde farklı görüşler bulunmaktadır. Çeşitli araştırma sonuçları bu bakterinin başta sığırlar olmak üzere memeli ve kanatlı hayvanların gaitaları ile ete, süte, toprağa, suya ve dolayısıyla tüm çevreye yayıldığını göstermiştir. Dünya çapındaki infeksiyonların çok büyük bir bölümü yetersiz pişirilmiş et ve pastörize edilmemiş süt olmak üzere sığır kaynaklı kontamine gıdalar ile olmuştur. Diğer hayvanlar ve özellikle ruminantlar da *E. coli* O157:H7 kaynağı olarak kabul edilmektedir. Yeterince pişirilmemiş kontamine sığır etlerinin ve daha nadir de olsa çiğ sütlerin tüketilmesiyle insanlarda bu serotipten kaynaklanan pek çok vakanın görülmesi sığırların etkenin başlıca rezervuarı olarak kabul edilmesine sebep olmuştur. Yapılan çalışmalara göre sığırlarda *E. coli* prevalansı %1-15 arasında değişmektedir (Yılmaz ve ark., 2002). Sığır etlerinin yanı sıra, domuz, koyun, tavuk etlerinden hazırlanan hamburger ve köfte gibi kıyma ile hazırlanan et ürünlerinden etken sıklıkla izole edilmektedir. Elazığ'da bulunan kasap, lokanta ve köftecilerden alınan 80 adet kıyma örneklerinden 6'sı (%7,5) O157:H7 yönünden pozitif bulunmuştur (Kalın ve Öngör 2014).

E. coli O157:H7 ve O157 olmayan STEC serotipleri genellikle sığır ve diğer geviş getiren hayvanlarla ilişkilidir ve araştırmalar sığır karkasları, perakende sığır etleri ve çiğ süt örneklerinde bunların varlığını göstermiştir (Hussein ve Bollinger 2005a; Hussein ve Bollinger 2005b; Hussein ve Sakuma 2005a; Cobbold ve ark., 2008). Sığırlar çoğu zaman birden fazla serotip barındırırlar ve bunlardan bazıları bir veya daha fazla önemli virülans faktörü taşımadıklarından dolayı insanlarda ciddi sağlık riskleri oluşturmaları daha az gözlenmektedir. Bununla birlikte, bakterilerin genetik bilgiyi kolayca değiştirebilme özellikleri bulunduğu için gıda üretim ortamlarında herhangi bir STEC'in varlığı önemli bir endişe kaynağı olmaktadır (Imamovic ve ark., 2009).

Sığır kontaminasyonu mezbahalarda kesilen hayvanların özellikle kıyma halindeki etlerinin yetersiz pişirilmesi, saklama sürecinde soğutma ısılarının uygun olmaması gibi işlenme sürecinde ortaya çıkmaktadır. Kanada'da, kıymalarla ilgili araştırmalar, O157 olmayan STEC için %15-40'lık tespit oranlarını ortaya koymuştur, çoğu çalışmada ise STEC O157 saptanmamıştır (Johnson ve ark., 1996). Kontamine sığır et ürünleri yenilmesinden sonra görülen gastroenteritis vakalarını inceledikten sonra 1982 yılında Riley ve ark STEC O157:H7 serotipini karın ağrısı ve sonraları kanlı ishale dönüşen sulu ishalin görüldüğü Hemorajik Kolitis tablosu ile

ilişkilendirmiştir (Riley ve ark., 1983). Karmali ve yardımcıları ise 1985 yılında O157:H7'yi de içeren STEC serotipleri ile HÜS arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (Karmali ve ark., 1985). Bütün bu gelişmelerden sonra etken HK ve HÜS gibi klinik tablolara sebep olduğundan Enterohemorajik *E. coli* adı ile anılmaya başlanmıştır (Nataro ve Kaper 1998).

STEC'in bulaşmasına, kontamine gıdaların alınması, kişiden kişiye temas veya zoonotik bulaşma aracılık etmektedir. Sığırlar STEC'in insan popülasyonuna bulaşmasında birincil rezervuar gibi görülmektedir. Tüm sığırların %30'u kadarı, serogrup O157'nin asemptomatik taşıyıcılarıdır, çünkü sığırlar *E. coli* O157:H7 için vasküler reseptörlerden yoksundur (Pruimboom-Brees ve ark., 2000). Hayvanların fekal kontaminasyonuna direkt veya indirekt olarak maruz kalan et (sucuk, sosis, kıyma vs.), süt, sebzeler (marul vs.), köklü sebzeler, meyveler (kavun, elma suyu) STEC için potansiyel vektörlerdir (Bell 2002). Bu gıdalar arasında kıyma, az pişmiş et, salamura geyik eti, sucuk, salam, çiğ süt, yoğurt, marul, ıspanak, pastörize edilmemiş elma suyu veya sirkesi ve turp gibi filizlenmeye müsait bitkiler bulunmaktadır (Izumiya ve ark., 1997). *E. coli*'nin diğer rezervuar kaynakları arasında; köpekler, kediler, koyunlar, keçiler, atlar, kümes hayvanları, kuzular, sığırlar, domuzlar ve kuşların bulunduğu çok sayıda hayvanın gastrointestinal kanalı, bu hayvanların bulunduğu çevrelerdeki toprak ve su kaynakları sayılabilmektedir (Bell 2002; Janda ve Abbott 2006).

STEC salgınlarının mevsimsel değişimleri incelendiğinde özellikle yaz aylarında ve sonbaharın başlarında pik yaptığı gözlenmiştir. (CDC 2006). STEC ile enfekte olmuş hastalarda kişiden kişiye bulaşmadan ziyade yenilen kontamine gıdalardan kaynaklı hastalık vakaları daha fazladır. Enfeksiyon, kişiden kişiye veya fekal-oral temas yoluyla bir kişiden diğerine geçebilmesine rağmen, bu bulaşma sadece birkaç döngü ile sınırlıdır (Tauxe 1998). Sığır ürünleri değerlendirildiğinde STEC +7 °C 'nin altında üreyememektedir (Rhoades ve ark., 2009).

STEC kalın bağırsığı (domuz yavrusu modellerinde) enfekte edebilir ve insanlardaki trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve hemorajik kolit (HK) vakaları; hafif ateş, sulu ve kanlı ishal, kusma, dizanteri, karın ağrısı gibi semptomlarla seyretmektedir (Clarke 2001; Jay ve ark., 2005). O157 STEC ve O157 olmayan STEC serogrubundaki etkenler yapılarında bulunan virülans genlerinin kombinasyonuna bağlı olarak HÜS'e kadar değişen çok ciddi klinik tablolara neden olabilmektedir (Brooks ve ark., 2005; Hedican ve ark., 2009). HÜS gelişen enfekte bireylerde letalite %2-7 arasında ve çocuklarda daha yaygındır. Mortalite oranı ise yaklaşık olarak %10 civarındadır (Clarke 2001; Rhoades ve ark., 2009). HÜS akut böbrek yetmezliği, trombositopeni ve mikroyanjyopatik hemolitik anemi içeren bir klinik özellik tablosu ile tanımlan-

maktadır. HÜS ile ilişkili STEC ağırlıklı olarak 5 yaşın altındaki çocukları etkilemekte ve böbrek yetmezliğine neden olmaktadır. Patojenik bakteriler çocuklarda daha agresif olabilir. Bunun sebebi olarak çocuklarda yetişkinlere göre kan akımının fazla olması ve daha çok miktarda shiga toksin salınmasından kaynaklanmaktadır (Monnens vd. 1998). 65 yaşın üzerindeki kişilerde %15-23 oranında ölümlere sebep olan etken oldukça yüksek insidense sahiptir (Griffin ve Tauxe 1991).

STEC enfeksiyonlarının bilançosuna bakıldığında en büyük salgın 1996 yılında Japonya'nın Sakai Osaka şehrinde meydana gelmiştir. Bu salgında çoğu öğrenci olan 8000 kişi etkilenmiştir. Etkene maruz kalan 106 çocukta HÜS şekillenmiş ve bunlardan 3 tanesi ölmüştür. Enfeksiyon kaynağı olarak okul yemeğinde servis edilen sebzeler öne sürülmüştür (Watanabe ve ark., 1996). Kuzey Amerikada 1992-1993 yılı kış mevsimi boyunca Washington, Idaho, Nevada, ve Kaliforniya'yı kapsayan 4 batı eyaletinde çoğunluğu çocuk olan 723 kişinin etkilendiği O157:H7 enfeksiyonu gözlemlendi. Çocukların 55'inde HÜS belirlendi ve bu hastalardan 4'ü ölmüştür. Meydana gelen bu salgındaki enfeksiyon nedeni 4 eyalette de bulunan fast-food restoran zincirindeki hamburgerler bulunmuştur (Bell ve ark., 1994). Avrupa'daki en büyük O157:H7 salgını ise 1996 yılında İskoçya'da görülmüş ve yalnızca bir kasaptan alınan eti tüketen 501 kişi hastalanıp ve bu hastalardan 20'si hayatını kaybetmiştir (Cowden ve Christie 1997). Avusturalya da ise O157 olmayan STEC'e bağlı toplumsal bir salgın 1995 yılında meydana gelmiştir (Paton ve ark., 1996). Kuzey Amerika ve İngiltere'de meydana gelen STEC enfeksiyonları, hamburger veya sığır eti ürünlerinin tüketilmesiyle meydana gelmiştir (Griffin ve Tauxe 1991; Bell ve ark., 1994).

Shiga toksinler stx_1 ve stx_2 olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar. Stx_1 *Shigella dysenteriae* shigatoksin tip 1'den bir amino asit farklıdır ve anti-jenik olarak bu toksinden ayırt edilemez (Griffin ve Tauxe 1991; Saunder 1999). Yapılan çalışmalar STEC suşlarının toksinlerden yalnız stx_1 'i veya stx_2 'yi bulundurabildiği gibi her iki toksini birden aynı anda bulundurabildiğini ortaya koymuştur. Bu toksinler diğer virülans genlerinin de katkılarıyla hastalığın seyrinin HK, HÜS veya TTP yönünde değişmesinde çok büyük öneme sahiptirler (Nataro ve Kaper 1998).

E. coli O157:H7, her yıl ABD'de yaklaşık 73.500 vakaya neden olarak STEC suşlarının en ciddiisi olarak bilinmektedir. CDC, O157 olmayan STEC'lerin yıllık 37.000 hastalık vakasından sorumlu olduğunu, ancak O157:H7'ye kıyasla O157 olmayan STEC'ler tarafından daha az HÜS vakası meydana geldiğini bildirmektedir. O157 olmayan STEC'lerin pek çok suşu *E. coli* O157:H7'den daha az virulent olarak bilinmesine rağmen, 2008'de Oklahoma'da STEC suşu O111'in neden olduğu bir salgında en az 314 kişi hastalanmış bunlardan 17 kişide HÜS meydana gelmiş ve bir

kişide ölmüştür. ABD'deki diğer O157 olmayan STEC salgınları, kontamine göl suyu, yeşil salata ve süt kaynaklı olarak ortaya çıkmıştır (OSDH 2009).

Çok sayıda *E. coli* suşu, tek veya her iki Shiga toksini (Stx1 ve Stx2) üretebilmesine rağmen, ancak bunların hepsi önemli insan patojenleri değildirler. STEC suşları 5 seropatotip'e ayrılmıştır (Gyles 2007; Karmali ve ark., 2003). Bunlar;

A Seropatotipi: Birçok ülkede salgınlar ve HÜS'e yaygın olarak neden olan ve O157'yi içeren suşlar;

B Seropatotipi: Seyrek olarak salgınlara neden olan genellikle daha az şekilde HÜS ve sporadik vakalar şeklinde ortaya çıkan O157 olmayan STEC suşları (Örneğin: O26:H11, O103:H2, O111:NM, O121:H19, O145:NM);

C Seropatotipi: Sadece sporadik vakalarla ilişkili O157 olmayan STEC suşları;

D Seropatotipi: Şiddetli olmayan semptomlarla seyreden sadece ishal meydana getiren suşlar;

E Seropatotipi: İnsan hastalık vakalarıyla ilişkili olmayan suşlar.

Stx2 daha güçlü bir toksindir ve bu toksini üreten suşlar genellikle daha akut hastalıklarla ilişkilendirilmişlerdir. Diğer virulens faktörlerinden, intimin, adezyonlar, enterohemolizin ve karakteristik bağırsak lezyonlarının oluşumuna katılan tip III sekresyon sistemiyle ilgili olanlar da oldukça önem arz etmektedirler (Coombes ve ark., 2008; De Sablet ve ark., 2008). O157 ve O157 olmayan STEC insan enfeksiyonlarını en aza indirmek için hangi serotiplerin en ölümcül olduğunu ve insanların bu patojenlere maruz kaldığı tüm yolları bilmek gerekmektedir. STEC serotiplerinin neden olduğu enfeksiyonların epidemiyolojisi hakkında daha kapsamlı bir anlayış, hastalıkların önlenmesi için yeni kontrol metotlarının geliştirilmesine ve gıda üreticilerine ve işleyicilerinin ekonomik kayıplarının azaltılmasını sağlayacak önemli kazanımlara yol açacaktır (Kaspar ve ark., 2011)

3.1 STEC Epidemiyolojisi

3.1.1 STEC'in Rezervuarları

O157:H7 ve O157:H7 olmayan STEC serotiplerinin epidemiyolojisini anlamak, doğada nerede yaşadıklarını ve geliştiklerini (rezervuarlarını) ve insanların onlarla nasıl temasa geçtiklerini bilmek son derece önemlidir. Ruminantlar, *E. coli* O157:H7'nin ana rezervuarı olarak tanımlanmıştır ve ayrıca O157:H7 olmayan STEC suşlarının da rezervuarı olarak görülmektedirler. STEC'ler sığır, koyun, keçi ve geyiklerden izole edilmiştir. STEC'ler nadir olarak diğer vahşi ve evcil hayvanlardan izole edilmiş olmakla

birlikte, bu hayvanların ruminantların fekal materyali ile kontamine olmuş gıda ve sulardan patojeni aldıklarına inanılmaktadır. Yine de bu geçici konakların bazıları, insanlar için enfeksiyon aracı olabilir. O157:H7 olmayan STEC serotipleri birçok hayvan türünde tespit edilmiştir. Avustralya'daki iki O157:H7 olmayan STEC salgınını ruminant olmayan hayvanlarla temas sonucunda meydana gelmiştir (OzFoodNet 2003; Hanna ve ark., 2007). Almanya'da yaban hayatı etiyle ilgili bir araştırmada, geyik, yaban domuzu ve yabani tavşan etlerinde O157:H7 olmayan STEC serotiplerini bulunmuştur. Bu STEC'lerden bazıları, insan hastalıklarında da saptanan serotiplerdir (Miko ve ark., 2009).

3.1.2 Sığır-Birincil Rezervuar

Sığır, muhtemelen insan enfeksiyonlarının en önemli kaynağıdır. 2009 yılına kadar meydana gelen salgınların 16'sı doğrudan sığırlarla ilişkili görünmektedir. Bunların altısı sığır eti, altısı ineklerden elde edilen süt ürünleri, dördü ise hayvanlarla temastan kaynaklanmıştır. Kontamine su ve taze ürünlerle ilişkili diğer salgınlar, dolaylı olarak sığırlarla ilişkili olabilir. Çeşitli ülkelerde O157:H7 ve O157:H7 olmayan STEC prevalans oranları süt ürünleri (%0,4–74) ve sığır eti (%2,1–70,1) olmak üzere çok geniş bir dağılım göstermiştir. Toplamda sığır sütlerinden 193, sığır etinden ise 261 STEC serotipi bildirilmiştir. Bu serotiplerin yaklaşık %12-17'si de insan hastalıkları vakalarından izole edilmiştir. Görünüşte patojenik olmayan suşların çoğunun bir ya da daha fazla virülens faktörden yoksun olduğu görülmüştür (Hussein ve Bollinger 2005a; Hussein ve Sakuma 2005b). Tüm bu çalışmaların sonuçlarını, örnekleme ve saptama yöntemlerindeki farklılıklar nedeniyle karşılaştırmak güç olmakla birlikte, sığırların insan patojeni olan bazı O157:H7 ve O157:H7 olmayan STEC serotiplerini saçtığı gösterilmiştir.

Daha yakın zamanda yayınlanan çalışmalar, sığırların saçtığı çok sayıda serotip olduğunu da göstermektedir: Minnesota'daki organik ve konvansiyonel süt çiftliklerinde 26 serotip (Cho ve ark., 2006), Pasifik kuzeybatısındaki sığır eti karkaslarında en az 10 serotip (Cobbold ve ark., 2008) ve Japonya'da süt sığırlarından 31 serogrup tespit edilmiştir (Kobayashi ve ark., 2009b). Bu çalışmalar, yayınlanan verileri analiz etmede dikkate alınması gereken bir analitik sorunu da göstermektedir. Prevalans tahminleri, STEC bakterilerinin izolasyonundan elde edilen tahminlere (%6-12) kıyasla, shiga toksinlerini veya bu toksinleri kodlayan genleri (%23-30) tespit eden PCR veya immunoassaylerde daha yüksektir. Toksin analizlerinin, canlı veya ölü bakteriyel hücrelerden proteinleri veya DNA'yı tespit edip etmediği belirsizdir.

Birkaç çalışma STEC'in sıcak aylarda sığırlar tarafından daha sık saçıldığını bildirmiştir (Rhoades ve ark., 2009). Kore sığırlarında O26 ve

O111izolatları çoğunlukla Mayıs-Ekim döneminde tespit edilmiştir (Jeon ve ark., 2006). Ortabatı ABD sığır eti işleme tesislerinde O157:H7 olmayan STEC'ler ilkbahar ve sonbaharda daha sık tespit edilmiştir (Barkocy-Gallagher ve ark., 2003). Bu durum ortam sıcaklıkları, sığırların yaşı ve/veya farklı mevsimlerdeki mera veya tüketilen yem türleri ile ilişkili olabilir.

Sığırlar için olası bir enfeksiyon kaynağı, diğer enfekte hayvanların dışkılarıyla kontamine yem ve sulardır. Araştırmalar STEC O26'nın gübrede uzun süreler boyunca hayatta kalabildiğini göstermiştir: bu süre gübre yığınları ve inek bulamacında üç aydan fazladır. Bu patojenlerin gübre ile kontamine bir ortamda kalıcılığı, sadece çiftlik içi bulaşma ve yeniden enfeksiyona yönelik değil, aynı zamanda çocukların maruz kalabileceği şehir fuarları ve hayvanat bahçeleri gibi ortamlar için de bir endişe kaynağıdır (Fremaux ve ark., 2007b).

Birkaç çiftlik çalışmasında STEC'lerin buzağılar tarafından alınabileceğini belgelemiştir. Yeni doğan buzağuların serumları ve annelerin serum ve kolostrumunun, yeni doğan hayvanları enfeksiyondan korumaya yardımcı olabilecek Stx1'e özgü antikorları içerdiği bildirilmiştir. Buzağılarda antikor titreleri ilk 6 haftada hızla azalmış ve 8 haftada çoğu buzağının STEC saçtığı tespit edilmiştir (Froehlich ve ark., 2009). Bir başka çalışmada, çok genç yavruların STEC saçmadığı ve buzağuların yaşları ilerledikçe farklı STEC suşları saçtığı belirlenmiştir (Cho ve ark., 2009; Shaw ve ark., 2004). Buzağı enfeksiyonlarının yaklaşık %40'ının diğer buzağılardan elde edildiği tahmin edilmektedir (Liu ve ark., 2007).

3.1.3 Diğer Ruminantlar

Koyunların çok çeşitli STEC taşıdıkları bulunmuştur, ancak *E. coli* O157:H7 nadiren izole edilmiştir. O157:H7 olmayan STEC'ler, kuzular ve/veya yetişkin koyunlarda Avustralya, Brezilya, Hindistan, Ürdün, Yeni Zelanda, Norveç, İspanya, İsviçre ve ABD'de tespit edilmiştir. Tüm bu araştırmalarda, çoklu STEC suşları tespit edilmiştir, ancak O157:H7, tanımlananların küçük bir kısmını oluşturmuştur. Bazı çalışmalarda insan hastalıklarıyla ilişkilendirilen STEC serotipleri saptanmıştır, ancak koyunlarda bulunan STEC suşlarının çoğu, bazı önemli virülens faktörlerden (intimin, hemolizin, Stx2) yoksun oldukları için, düşük bir virülense sahiptirler (ECDC 2013). ABD'de ticari bir kuzu işleme tesisinde toplanan veriler, *E. coli* O157: H7'nin post ve karkaslar bakımından prevalansını sırasıyla %12,8, %1,6-2.9 olduğunu ortaya koymuştur. O157:H7 olmayan serotipler için, prevalanslar sırasıyla %86,2, %78,6-81,6 olarak bildirilmiştir. Toplam 69 farklı O157:H7 olmayan serotipi tanımlanmıştır. Bu serotiplerin yaklaşık %4'ü daha önce ciddi insan hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir (Kalchayanand 2007).

Keçiler STEC'in bir diğer rezervuarıdır. İrlanda'da incelenen 13 keçi süt sürüsü arasından, STEC'ler üç çiftlikteki süt filtrelerinden izole edilmiştir (Murphy ve ark., 2007). İspanya'daki iki süt keçi çiftliğinde yapılan bir araştırmada, her iki çiftlikte de STEC'in birçok yetişkin hayvan tarafından kronik şekilde saçıldığı fakat yavru oğlaklarda saçılmanın sporadik seyrettiği tespit edilmiştir. Bu çiftliklerde belirlenen serotipler O33, O76, O126, O146 ve O166'dır ve izolatların hiçbirinde intimin üretimi saptanmamıştır (Orden ve ark., 2008).

Mandalar; Bangladeş'teki bir manda mezbahanesindeki mandaların yaklaşık dörtte biri, birkaç serogruptan oluşan O157:H7 olmayan STEC'ler bakımından pozitif bulunmuştur. Bu izolatların çoğu Stx1 bakımından pozitif fakat hemolizin veya başka virülens faktörleri bakımından negatif olarak tespit edilmiştir. *E. coli* O157:H7 ise mandaların %14,4'ünden izole edilmiştir (Islam ve ark., 2008). Vietnam'ın merkezindeki 98 çiftlikte yapılan bir araştırmada ise, çiftliklerin %70'inin STEC-pozitif mandaya sahip olduğu ortaya konulmuştur. Bununla birlikte, tanımlanan serotiplerin yaklaşık %5'i insan hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur (Hung ve Cornick 2008).

Lamalar (*Lama guanicoe*); Arjantin'de STEC O26:H11 şiddetli ishali iki aylık bir lamadan izole edilmiştir (Mercado ve ark., 2004). Geyikler; sığır, koyun ve keçiler tarafından da kullanılan bazı ortamlarda önemli sayıda bulunur ve bunların dışkıları tarla ve yüzey sularındaki taze ürünleri kontamine edebilmektedir. Doğal Idaho geyiklerinin fekal örneklerinden elde edilen kültürlerde yaklaşık %19 oranında stx için pozitiflik saptanmıştır, bu oran eyaletteki sığırlar için bildirilen ile aynı yaygınlıktır (Fischer ve ark., 2001; Gilbreath ve ark., 2009). ABD ve diğer ülkelerde vahşi geyiklerde ve geyik etine atfedilen *E. coli* O157:H7 nedenli birkaç insan hastalığı vakası bildirilmiştir (Henderson 2008). İspanya'daki serbest yabani koyun ve geyiklerin en az 11 farklı O157:H7 olmayan STEC serotipini saçtığı, en sık saptanan serogrup olarak ise O146 olduğu bulunmuştur (Sanchez ve ark., 2009). Arjantin'de bir hayvanat bahçesindeki alpaka, antilop, geyik, afrika antilopu, vahşi koyun ve yak gibi çeşitli ruminantlarda, O157:H7 olmayan STEC saçılımı saptanmıştır (Leotta ve ark., 2006).

3.1.4 Diğer Hayvanlar

Domuzlar; bazı çalışmalarda domuzların hem *E. coli* O157:H7 hem de O157: H7 olmayan STEC suşları ile enfekte olduğu bulunmuştur (Schouten ve ark., 2005). Diğer bazı araştırmalarda ise sadece O157:H7 olmayan STEC'ler tespit edilmiştir (Von Müffling ve ark., 2007). Domuzlardan elde edilen birkaç örnekte virulent STEC suşları saptanmış olsa da birçok araştırmacı, domuzların insan enfeksiyonları için önemli bir kaynak olmadığını, çünkü bu hayvanlardan izole edilen STEC suşlarının genellikle önemli

virülans genlerinden yoksun olduklarını ve genellikle insan hastalık vakalarından izole edilen suşlardan farklılık gösterdikleri sonucuna varmışlardır (Von Müffling ve ark., 2007).

Atlar; STEC için önemli bir rezervuar olarak görünmemektedir. Almanya'daki atlardan alınan 400 fekal örneğinden sadece biri STEC (serotip O113:H21) için pozitif bulunmuş ve test edilen 100 at eti örneğinden yine sadece biri STEC (serotip O87:H16) bakımından pozitif bulunmuştur (Pichner ve ark., 2005).

Tavşanlar hem yabani olarak hem de çiftliklerde ticari olarak yetiştirilen tavşanların da O157:H7 olmayan enterohemorajik *E. coli* bakımından pozitif oldukları bildirilmiştir (Scaife ve ark., 2006).

Kanatlılar; zaman zaman *E. coli* O157:H7 için pozitif olarak test edilmiştir, ancak bugüne kadar kümes hayvanlarında O157:H7 olmayan STEC raporları yoktur (Doyle ve ark., 2006).

Kediler; bir kedi ve kanlı ishali olan iki yaşındaki bir Alman kız çocuğunun aynı STEC serotipini saçtığı bulunmuştur (O145:H-). Kedi hastalık bakımından hiçbir klinik belirti göstermemiştir fakat bu STEC suşunu birkaç ay boyunca salgıladığı bu duruma göre çocuğun orijinal enfeksiyonunun ve/veya reenfeksiyonunun kaynağı olduğu anlaşılmıştır (Busch ve ark., 2007).

Köpekler; Brezilya'daki köpeklerin, ishale neden olan O157:H7 olmayan STEC'leri bulundurdıkları bildirilmiştir (De Paula ve Marin 2008).

Kabuklu Su Canlıları; Kontamine sulardaki kabuklu deniz hayvanlarının *Cryptosporidium* gibi bazı patojenleri yoğun olarak taşıdığı bilinmektedir. İnsanların kanalizasyonda bulunan *E. coli* ile kontamine olmuş göller, nehirler veya kıyı suları veya evcil veya yabani hayvanların dışkılarıyla kontamine olmuş su kaynakları kabuklu deniz hayvanlarında patojenik STEC'lerin olabilme ihtimalini akla getirmektedir. Hindistan'ın kıyı bölgelerinden toplanan kabuklu deniz hayvanlarında O157:H7 olmayan STEC'lerin tespit edildiği bildirilmiştir (Kumar ve ark., 2001).

3.1.5 Transport Konakçılar

Kuşlar STEC için potansiyel bir transport aracıdır çünkü bazı yaban kuşları bu bakterileri barındırır ve onları çiftliklerin çevresine yayabilirler. Şehir merkezi veya kırsal bölgelerdeki hem tutsak (süs, yarış) güvercinlerde hem de vahşi güvercinlerde O157:H7 olmayan STEC raporları vardır (Farooq ve ark., 2008). Orijinal olarak ilk kez güvercin izolatlarında bulunan Stx2f, insan diyare STEC izolatında da tespit edilmiştir (Schmidt ve ark., 2000). O157:H7 olmayan bir serotipin evcil güvercin-insan bulaşma vakası olarak bildirilmesine rağmen, Colorado'da yapılan bir çalışmada,

yabani güvercinlerin STEC'in önemli bir bulaşma yolu olmadığı belirtilmiştir (Pedersen ve ark., 2006).

Diğer vahşi kuşlar da O157:H7 olmayan STEC serotiplerini taşıyabilir. Danimarka da bir çiftlikte sığırcık kuşunun STEC serotip O2:H29'u barındırdığı görülmüştür (Nielsen ve ark., 2004). Üveyik kuşunda STEC serotipi O20, Tokyo Körfezi yakınlarında yaşayan bir kırlangıçta O147 serotipi tespit edilmiştir (Kobayashi ve ark., 2009a).

Kemirgenlerden fareler ve sıçanlar da STEC için potansiyel transport konakçıdırlar. Ancak STEC bu hayvanlarda sıklıkla bildirilmemiştir. Danimarka'da sığır çiftliğindeki bir sıçandan STEC serotip O136:H12'nin bir raporu vardır (Nielsen ve ark., 2004). Arjantin'de bir hayvanat bahçesinde test edilen hayvanlar arasında, STEC serotipi O146:H28 bir kobayda tespit edilmiştir (Leotta ve ark., 2006).

E. coli O157:H7 saçan hayvanların bulunduğu çiftliklerden toplanan sinekler ve böcekler, bu bakterilerin saptanabilir düzeylerde ihtiva ettiği bulunmuştur (Doyle ve ark., 2006). Bu insektler dışkılarıyla bu patojenleri gıdalara, yemlere ve suya aktarabilirler. STEC'ler son zamanlarda domuz ağılı ve sığır ahırlarından toplanan sineklerden izole edilmiş, ancak serotiplendirilmemiştir (Förster ve ark., 2009).

3.1.6 İnsan Enfeksiyon Yolları

Ruminant fekal materyalinin, insanlarda *E. coli* O157 ve O157 olmayan STEC enfeksiyonlarının büyük bir yüzdesinin nihai kaynağı olduğuna inanılmaktadır. Almanya'da yapılan bir çalışmada, O157 ve O157 olmayan STEC serotiplerinin neden olduğu hastalık ve bölgedeki sığır yoğunluğu arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur. 3000'den fazla STEC vakasından elde edilen verilerden elde edilen analizler sonucunda sığır/km² başına artan her 100 ineğin enfeksiyon riskini %68 oranında arttırdığını göstermiştir. Artan risk, farklı serotipler için değişiklik göstermekle birlikte en fazla olarak O111 için bulunmuştur (Frank ve ark., 2008).

Fekal materyal kesim sırasında eti kontamine edebilir, göllere veya içme suyu kaynaklarına taşınabilir veya sulama için kullanılan su, gübreleme veya kanalizasyonla kontaminasyon mevcut ise meyve ve sebzeler üzerine patojeni bulaştırabilmektedir. Böcekler, kuşlar ve kemirgenler gibi bazı hayvanlar, bu bakterileri dışkıdan içme suyuna veya yiyeceklerle taşıyabilir. Ayrıca, O157 olmayan STEC'ler, hayvanlar ile etkileşime giren veya çalışan kişiler tarafından yanlışlıkla alınabilmektedir. Bu nedenle insanlar enfekte olmuş bir kişi veya hayvanla ya da çevreleriyle doğrudan temas yoluyla ya da bir hayvan ya da insandan STEC ile kontamine olmuş dışkıyı içeren yiyecek, içme suyu ya da yüzey suyu yoluyla enfeksiyonlar elde edebilirler (Haus-Cheymol ve ark., 2006).

Direkt Temas: Enterik zoonotik hastalıkların birçok salgını fuarlarda, hayvanat bahçelerinde ve diğer mekanlarda hayvan sergileri ile ilişkilendirilmiştir. *Cryptosporidium*, *Salmonella* spp. ve STEC, bu salgınlarda en sık rastlanan patojenlerdir (Henderson 2008). Çiftlikler ya da hayvanat bahçelerini ziyaret eden çocuklar arasında O157 olmayan STEC salgınları, hayvanlarla ve çevreleriyle doğrudan temasın ardından yetersiz el yıkama sonucunda meydana geldiği bildirilmiştir (OzFoodNet 2003; Hanna ve ark., 2007). *E. coli* O26:H11 ve O111:H- sığır dışkılarında 10-12 hafta boyunca 15°C’de hayatta kalabilir ve yine STEC’ler eğer yeterli nem ve aşırı sıcaklıklar yok ise çiftliklerde ve hayvanların yüzeyleri üzerinde (hayvanlar saçılımını tamamlamış olsalar bile) uzun süre kalabilir (Fukushima ve ark., 1999; Henderson 2008). Minnesota’da bir çiftlik günü kampında meydana gelen O157 olmayan STEC salgını, binaları dezenfekte etme ve el yıkamayı teşvik etmeye rağmen iki yıl üst üste meydana gelmiştir (Smith ve ark., 2004).

Evcil hayvanlarla temas da STEC enfeksiyonunun bir yolu olarak bildirilmiştir. Bir kedi ve kanlı ishali olan iki yaşındaki bir Alman kız çocuğunun aynı STEC serotipini saçtığı bulunmuştur (O145: H-). Kedi hastalık bakımından hiçbir klinik belirti göstermemiştir fakat bu STEC suşunu birkaç ay boyunca salgıladığı bu duruma göre çocuğun orijinal enfeksiyonunun ve/veya reenfeksiyonunun kaynağı olduğu anlaşılmıştır (Busch ve ark., 2007). İshalli başka bir çocuğun ise güvercinler ile aynı STEC O128 suşunu taşıdığı bildirilmiştir (Sonntag ve ark., 2005). Evcil tavşanlarında, O157 ve O157:H7 olmayan enterohemorajik *E. coli* taşıdıkları bildirilmiştir (Garcia ve Fox 2003).

O157 ve O157 olmayan STEC’lerin kişiden kişiye yayılımı, gündüz bakım evleri, okul ve üst düzey bakım merkezlerindeki salgınlarda primer bulaşma yolu olarak saptanmıştır (Combs ve ark., 2003; Brooks ve ark., 2005). Çok sayıda meydana gelen diğer salgınlarda, kontamine gıda veya su tüketen bazı vakalar enfeksiyonu doğrudan arkadaşlarına veya ailesindeki diğer kişilere iletmıştır. Her ne kadar birçok kişi STEC bakterilerini bir hafta içinde ya da hastalıktan kurtulduktan sonra saçmayı kesmeye başlamış olsa da haftalar ya da aylar sonra bakterileri saçmaya devam eden bazı kişiler bulunmaktadır. Almanya’da bir sucuk fabrikasında 21 aylık bir süre boyunca yapılan bir çalışmada, sağlıklı bir çalışanın 7 hafta boyunca aralıklı olarak O157 olmayan STEC’leri saçtığı; başka bir semptomsuz çalışanda ise bu sürenin yaklaşık on ay olarak gerçekleştiği tespit edilmiştir (Gareis ve ark., 2000).

Kontamine Gıdalar: Sığır eti, kuzu eti ve koyun eti, kesim sırasında ve O157 olmayan STEC içeren dışkı veya postlarıyla temas etmek suretiyle kontamine olabilirler. 2007 yılında yayınlanan bir derleme, O157 olmayan STEC seviyelerinin tüm sığır karkası, kıyma, parçalanmış sığır eti

ve sucuklarda sırasıyla %1,7-58, %2,4-30, %11,4-49,6 ve %17-49,2 olduğunu belirtmiştir (Hussein 2007). Hamburger yapmak için kullanılan sığır eti kıymasının önemli bir STEC kontaminasyonu kaynağı olduğuna inanılmaktadır. Diğer araştırmalar STEC prevalansının Fransa'da kıymada %15, Japonya'da sığır etlerinde %1,5, Avustralya'da kuzu kıymasında %14, Almanya'da at etlerinde %1, Hindistan'da manda etlerinde %24 olduğunu bildirmiştir (Hazarika ve ark., 2004; Pichner ve ark., 2005; Barlow ve ark., 2006; Perelle ve ark., 2007; Hara-Kudo ve ark., 2008b). Bu araştırmalarda örneklerin toplanma ve analizlerin yapılması için prosedürlerindeki farklılıklar nedeniyle sonuçlar doğrudan karşılaştırılamamaktadır.

Süt ineklerinden, koyunlardan ve keçilerden elde edilen süt, *E. coli* ve çevreden gelen diğer bakterilerle kontamine olabilir. 2005'te yapılan bir derlemede STEC'i süt ve süt ürünlerinde tespit eden çok sayıda araştırma özetlenmiştir. Sütlerde *E. coli* ile kontaminasyon genellikle düşüktür ve çiğ sütte saptanan STEC suşlarının birçoğu insan hastalıklarıyla ilişkilendirilmemiştir (Hussein ve Sakuma 2005a). Bazı O157 olmayan STEC'ler, sütte *E. coli* O157:H7'den daha yaygın olabilirler. STEC suşlarının peynir yapımında çeşitli basamaklardan sağ kurtulduğu ve çiğ süt peynirlerinin potansiyel olarak STEC enfeksiyonları için bir araç olduğu gösterilmiştir (Baylis 2009). Daha sonraları yapılan araştırmalarda çiğ sütte O157 olmayan STEC prevalansının düşük olduğu bildirilmektedir, ancak süütün işlenerek kullanılmasına gereksinim olduğunu gösteren bazı pozitif örneklerde tespit edilmiştir (Madic ve ark., 2009). STEC suşları, İspanya'daki süt toplama tankı örneklerinden %11, lor peynirlerinden %4 ve peynirlerden %5; Fransa'daki çiğ süt örneklerinden %21 oranında izole edilmiştir (Perelle ve ark., 2007; Prager ve ark., 2009). İsviçre'de yapılan bir çalışmada, O157 olmayan STEC'ler 744 adet çiğ süttten elde edilmiş sert ve yarı sert peynirlerinin 16'sından izole edilmiştir (Stephan ve ark., 2008). Fransa'da çiğ süt ve peynirden izole edilen 40 STEC suşunun analizinde suşların çoğunun, insan hastalığından izole edilen izolatlarda bulunan bazı virülans faktörlerini içermediği gösterilmiştir (Pradel ve ark., 2008). Uygun pastörizasyon *E. coli*'yi öldürür; bu nedenle kontamine süt ürünlerinden kaynaklanan STEC salgınları genellikle pastörize edilmemiş sütle ilişkilidir, ancak pastörizasyon sonrası kontaminasyona bağlı bir salgın da meydana gelmiştir (Allerberger ve ark., 2003).

Saha ve sera deneyleri, *E. coli* O157:H7 ile kontamine olmuş gübre ve sulama suyunun sebze kontaminasyonuna neden olabildiğini göstermiştir ve bu durum muhtemelen O157 olmayan STEC'ler için de geçerlidir. Gübre, mahsuller için değerli bir maddedir ancak STEC içeren gübreler, normal olarak yemek yemeden önce pişirilmeyen sebzeler veya meyveler için bir kontaminasyon kaynağı olabilirler. Bir çalışmada, O157 olmayan STEC'ler, döndürülmüş gübre yığınlarında 42 gün, döndürülmemiş gübre

yıgınlarda ise 90 gün canlı kalabildiği tespit edilmiştir). STEC O26, en az 90 gün boyunca inek altlığında (dışkı, idrar, su, dökülen yem ve yataktan oluşan bir atık) hayatta kalmıştır Serotip O26, gübre ile değiştirilmiş tınlı toprakta 4°C’de 9 aydan fazla ve 20°C’de 6 aydan fazla bir süre sap-
tanabilmiştir (Fremaux ve ark., 2007a; Fremaux ve ark., 2007b; Fremaux ve ark., 2008).

Gıdalar STEC ile, gıda hazırlama sırasında ve iyi hijyen uygulamayan enfekte çalışanlar tarafından çapraz kontaminasyonla kontamine olabilirler. Restoran yemeklerine atfedilen birçok salgın mevcuttur. Gıda hazırlama alanlarında veya enfekte gıda işleyicilerinden kaynaklı çapraz bulaşma bu salgınlara katkıda bulunmuş olabilir. Bir hapishanede meydana gelen salgının kaynağı olarak bir gıda işleyicisine kadar ulaşılabilmiştir (CDC 2006).

Kontamine Sular: İçme ya da eğlence için (havuz vs.) kullanılan sular, birçok salgın için enfeksiyon aracı olarak bildirilmiştir. 1988 yılında Çekoslovakya’da bir salgın musluk suyu ile ilişkili bulunmuştur (Bielaszewska ve ark., 1990). Havuz ya da göl sularında oynayan ya da yüzmekte olan çocuklar arasında da çeşitli salgınlar meydana gelmiştir. Enfekte çocukların havuzu kullanmasının, bu vakalar için bakterilerin kaynağı olabileceklarini akla getirmektedir. Diğer salgınlar yaz kamplarında tüketilen suya kadar izlenmiştir. Evcil ve/veya vahşi geviş getiren hayvanların dışkı materyali, kirlenmiş gölleri, nehirleri ve içme sularını kontamine edebilmektedir.

Bazı yüzey sularının araştırılması neticesinde, Pennsylvania’daki bir parkta akan suda, Michigan, Indiana ve Hindistan’da nehir suyunda stx genlerini içeren patojenler tespit edilmiştir (Smith vd. 2009). Stx genlerinin varlığı mevcut canlı bakteri sayıları ile korelasyon göstermediğinden dolayı bu bulguların önemi çok net şekilde ortaya konulamamıştır. O157 olmayan STEC serotiplerinden O26 ve O111’in bazı suşlarının, işlenmiş kuyu suyunda 10°C’de 56 gün boyunca hayatta kaldığı bildirilmiştir. Bakteriler 22°C’de daha hızlı bir şekilde ölmelerine rağmen yine de dört hafta boyunca önemli sayıda dayanıklı kalmaktadırlar (Watterworth ve ark., 2006).

3.1.7 STEC İçin Bir Rezervuar Olarak Sığır Eti

ABD’de yapılan bir anketin bulgularına dayanarak, tüketilen etler içerisinde sığır eti hayli yüksek bir orandadır ve kişi başına yaklaşık olarak 30 kg bir tüketim mevcuttur. 2004 yılında, ABD’de tüketilen tüm kırmızı etlerin (sığır, domuz, kuzu ve dana eti) %56’sını sığır eti temsil etmiştir. Sığır eti ürünlerinden olan kıyma için ise bir yetişkin tarafından yılda yaklaşık 13 kg tüketilmektedir (USDA 2005). Küresel bir bakış açısıyla değerlendirildiğinde sığır eti dünyadaki tüm etlerin kişi başına tüketimi oranında

üçüncü sıradadır ve dünya çapında tüketicilerin et proteini alımının yüzde 20'sinden fazlası sığır etinden karşılanmaktadır (USDA 2003).

Dünya çapında STEC hastalıklarına katkıda bulunan tüm besinsel vektörler değerlendirildiğinde; sığır eti diğer yiyeceklerden daha fazla olarak saptanmıştır (Rhoades ve ark., 2009). 1996 ve 2000 yıllarında İngiltere ve Galler'de 1,7 milyon gıda kaynaklı hastalık vakasının %7'si sığır eti ürünlerinden kaynaklanmıştır ve bunlardan *E. coli* O157:H7 ve diğer O157 olmayan STEC'lere bağlı olanların 67'si ölümle sonuçlanmıştır (Adak ve ark., 2005). 2007'de Amerika Birleşik Devletleri'nde çok eyaletli bir salgın neticesinde en az 40 kişinin hastalandığı ve 2 kişinin HÜS geliştiği bildirilerek bunun sebebinin yaklaşık 10 bin tonluk dondurulmuş sığır köftesi olduğu ispatlanmıştır (CDC 2007). 2008 yılında, ABD'de, okul öğle yemeği programlarında kullanılan *E. coli* O157:H7 ile kontamine sığır eti geri toplatılmış ve bu 65 bin tonluk bilinen en büyük zarar olarak kayıtlara geçmiştir (USDA-FSIS 2008).

Son zamanlarda, *E. coli* O157:H7 enfeksiyonlarının çok eyaletli bir salgını, yine ABD'de meydana gelmiş ve yaklaşık 19 bin tonluk bir geri toplamaya neden olan bu salgın yine sığır eti ile ilişkilendirilmiştir (CDC 2009). Bu bahsedilen büyük salgınların dışında çok sayıda sığır eti ürününün geri toplatılmasıyla sonuçlanan ve ekonomik olarak ciddi zararları olan durumlar bildirilmiştir. 2007 yılında Kaliforniya'da, 14 kişinin hastalanmasının ardından 2600 ton sığır eti geri toplatılmıştır (USDA-FSIS 2007a). Minnesota'da şüpheli bir O157 enfeksiyonunu takiben 85 ton sığır eti imha edilmiştir (USDA-FSIS 2007b). Wisconsin'de yaklaşık 845 ton donmuş kıyma köftesi (USDA-FSIS 2007c) imha edilmiştir. Son olarak, Ohio, Pennsylvania ve Illinois'de rapor edilen hastalıklar sonucunda *E. coli* O157:H7'nin muhtemel kontaminasyonuna bağlı olarak ülke çapında yaklaşık 44 bin ton kıyma ürünleri imha edilmek üzere geri toplatılmıştır (USDA-FSIS 2009).

3.1.8 Sığır Eti İşleme Süreci Kontaminasyonu

Hem devlet tarafından hem de akademik seviyelerde yapılan çok sayıda çalışmalardan, O157 ile sığır eti karkas kontaminasyonunun başlıca kaynakları arasında, sığır etlerinin kesimi ve yüzülmesi işlemleri sırasında etlerin toynaklar ve gastrointestinal sistem ile kontaminasyonu bulunmaktadır (Bell 1997). Fekal kontaminasyon dışkıyla direkt temas veya dışkıyla temas halinde olan yüzeylerin karkas ile teması sonucu indirekt olarak meydana gelebilmektedir. Karkas ile deri arasındaki temas, fekal, toprak, toz, su veya yem gibi ortamlardan kaynaklanan bakterilerin transferini kolaylaştırabilir. Aynı zamanda taşıyıcı hayvanlar patojeni çevreye saçtıklarında asemptomatik görünebilirler (Gansheroff ve O'Brien 2000).

Sığır postunun ve karkasların yıkanması fiziksel ve mikrobiyal kontaminant maddeleri ortamdan uzaklaştırmada etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Sığır karkaslarının sprey tarzında yıkanması et yüzeylerinde toplam bakteri sayısının 2 log CFU / cm²'ye kadar azaltılmasında etkilidir (Castillo ve ark., 2001).

Karkaslardaki patojen varlığını tespit etmek için svaplama, eksizyon ve süngerleme ile örnek alma şeklinde çeşitli yöntemler tanımlanmıştır. Daha sonra alınan örnekler doğrudan aerobik plaka sayma zenginleştirmeleri, ELISA veya PCR ile test edilerek patojen tespitleri gerçekleştirilmektedir. Örneklem sahaları arasında, derinin çıkarılması esnasında çapraz kontamine olma ihtimali bulunan sağrı, döş ve butlar bulunmaktadır (Reid ve ark., 2002). İngiltere'de yapılan çalışmada O157 serogrubu döş örneklerinden %22, sağrı örneklerinden %4,4 ve but örneklerinden %3,3 oranında tespit edilmiştir (Reid ve ark., 2002). Sığır ve sığır etlerindeki STEC prevalansı mezbaha personeli, mezbaha özellikleri, derinin sıyırılması gibi işleme yöntemleri gibi çok sayıda faktör tarafından etkilenmektedir (Rivera-Betancourt ve ark., 2004).

Kuzey Doğu Amerika Birleşik Devletleri'nde özel olarak beslenen sığır karkas ve dana karkaslarının *E. coli* O157:H7 ile kontaminasyon oranı %10 ve %6,7 olarak saptanmıştır (Flowers 2002). Sığırların *E. coli* O157'yi saçma durumlarının cinsiyet, tür, yetiştirme tarzı ve laktasyonun etkisi olup olmadığı üzerine yapılan çalışmalardan net ve aydınlatıcı sonuçlar elde edilememiştir. Washington ve Seattle'da yapılan iki çalışmada STEC prevalansının %13,3 (sığır kıyma, kuzu ve domuz) ve %16,8 (sığır kıyma) olduğu belirlenmiştir (Samadpour ve ark., 2002).

3.1.9 STEC İnsidensi

Listeria monocytogenes, *E. coli* O157:H7, *Salmonella*, *Clostridium botulinum*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Yersinia*, *Vibrio* gibi mikroorganizmalar gıdalarla bulaşan (food-borne) ve ciddi sağlık problemlerine sebep olan bakteriler olup bunlardan *E. coli* O157:H7 büyük öneme sahiptir. *E. coli* 1977 yılında neredeyse hiç bilinmediği için İngiltere'de bakteriyel gıda zehirlenmelerinin nedeni olarak 4 yıl boyunca *Campylobacter* türleri düşünülmüştü. ABD'de 5 erişkin hastada tespit edilen klinik tablo bilinen barsak hastalıkları ile açıklanamamış ve etiyolojisi belirlenemeyen benzer hastalıkların artmasına bağlı olarak CDC 1973-1982 yılları arasında izole edilen bakterilerden geriye dönük (retrospective survey) olarak 300 *E. coli* suşunu serotiplendirmiştir. Bu tiplendirme sonrasında Kaliforniya'da kanamalı ağır diyare geçiren 50 yaşında bir kadından 1975 yılında izole edilen suşun *E. coli* O157:H7 olduğu bildirilmiştir (Şeker 2005).

Dünya çapında, insan ishal vakaları ile ilişkili 60'ın üzerinde EHEC-STEC serotipi vardır. Bu nedenle, EHEC-STEC, gelişmekte olan ül-

kelerde çok nadir enfeksiyonlara neden olsa dahi, insanlarda komplikasyonları olan gastrointestinal hastalıkların önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir (Janda ve Abbott 2006; Bettelheim 2007). *E. coli* O157:H7 Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Japonya ve Birleşik Krallık'ta predominant serotip olarak tanımlanmaktadır. Diğer O157 serogrupları ise Avrupa, Hindistan, Şili ve Avustralya'da daha yaygındır (Janda ve Abbott 2006). Gıda kaynaklı hastalıklarda rol oynayan diğer STEC serogrupları arasında O26, O45, O103, O104, O111, O121 O91, O118, O166 ve O145 bulunmaktadır (Bell 2002; Kaper ve ark., 2004; Srinivasan ve ark., 2007). Serotip O157:H7, dünyada gözlenen tüm STEC enfeksiyonlarının yaklaşık %50-80'ine neden olmaktadır.

O157:H7 dışında kalan EHEC serotipleri rutin olarak taranmadığı için, EHEC enfeksiyonlarının genel insidensini tahmin etmek oldukça zordur. Bazı araştırmalarda Almanya, İtalya ve Birleşik Krallık'ta HÜS'lu hastaların %10-30'unun O157 olmayan STEC enfeksiyonlarından kaynaklandığını hesaplanırken ABD'de O157 olmayan STEC'lerden kaynaklanan HÜS vakalarının oranı %25 olarak tespit edilmiştir (Johnson ve ark., 1996; Caprioli ve ark., 1997). İtalya ve Fransa'daki hastalarda HÜS'e neden olan serotipin O111 salgınından olduğu tespit edilmiştir (Johnson ve ark., 1996). Keza Almanya ve İtalya'da O103 ve O26'ya bağlı vakalar bildirilmiştir (Beutin ve ark., 1998). 1996 yılında, 89 STEC ile enfekte hastada 15 farklı tipte O157 olmayan serotipte vakalar bildirilmiştir (Beutin ve ark., 1998).

İnsan gastroenteritisinin başlıca nedenleri olan *Salmonella* ve *Campylobacter* ile karşılaştırıldığında, rapor edilen EHEC insidansı genellikle düşüktür. 1999 yılında İngiltere ve Galler'de 100.000 kişide yaklaşık 2 vaka, Danimarka'da ise her 100.000 kişi için bir vaka tespit edilmiştir. Bu oran Amerika Birleşik Devletleri'nde, 1998 yılında 100.000 kişi için 2.8 vaka iken 2007 yılında 100.000 kişi için 1.6 vaka olarak tespit edilmiştir (OSHD 2008). 1996 yılında Kanada'dan 100.000 kişi için 4.1 vaka identifiye edilmiştir (Bell 2002).

Yayımlanan verilere göre, O157 olmayan STEC'ler ilk olarak 1975 yılında Fransa'da sporadik HÜS olgularının olası bir nedeni olarak kabul edilmiştir ve hastane kayıtlarında bazı hastalarda STEC serotip O103'ün mevcut olduğu bildirilmiştir (Karmali ve ark., 1985). İlk salgın şeklindeki durum ise Japonya'da 1984 yılında O145:H- serotipinin neden olmasıyla meydana gelmiştir. Ancak bu salgın için hiçbir enfeksiyon aracı tespit edilememiştir (Johnson ve ark., 1996). *E. coli* O157:H7'nin ise ilk tespiti yaklaşık olarak aynı zamanlara tekabül etmektedir. Sporadik olarak 1975 yılında Kaliforniya'da kanlı ishali olan bir hastada bir insan patojeni olarak, 1982'de ise kıymalarla ilişkili bir hastalık salgını olarak tespit edilmiştir (Riley ve ark., 1983; Wells ve ark., 1983). 1982 yılında Oregan'da 26 ve Michigan'da 21 vaka olmak üzere toplam 47 vakada kanlı diyare tespit edilmiş ve etken ilk

olarak bu iki şehirde ortaya çıkan salgından izole edilmiştir. Her iki salgında da hastalık kaynağı olarak hamburgerler tespit edilmiş ve aynı üretim serisine ait donmuş köftelerde de *E. coli* O157:H7 'ye rastlanmıştır. Benzer vakalar ABD, Kanada ve İngiltere 'de görülmüş, daha sonra Meksika, Çin, Arjantin, Belçika gibi ülkelerde de aynı hastalığa rastlanmıştır (CDC 2006).

CDC, ABD'deki STEC enfeksiyonlarının yaklaşık üçte birinin O157:H7 olmayan serotiplerden kaynaklandığını tahmin etmektedir. Bununla birlikte, bu, O157 olmayan suşların tanımlanmasındaki zorluklardan dolayı bu durum sadece tahminden ibarettir. Farklı serotiplerin tanımlanması için yöntemler olmasına rağmen, bunlar yaygın olarak kullanılmamaktadır. Buna ek olarak, birçok laboratuvar, shiga toksinler için ishelli dışkıları rutin olarak taramaz ve sadece kanlı diyare vakalarında veya şüpheli bir salgın durumunda patojenleri izole etmeye çalışmaktadır (Werber ve ark., 2008). Aynı zamanda daha önceleri O157:H- olarak kabul edilen ve sorbitolü fermente edebilen atipik O157 suşlarının O157 olmayan suşlar olabileceği bildirilmiştir. O157:H- serotipinin izolatları sıklıkla shiga toksinleri üretir ve çocuklarda ciddi hastalıklarla ve sığırlarla ilişkilendirilmiştir (Orth ve ark., 2006).

ABD'de ve başka yerlerde yapılan bazı araştırmalarda, O157 olmayan STEC'lerin, HÜS gibi ağır hastalık vakalarından daha az tanımlanmış olmalarına rağmen, *E. coli* O157:H7 kadar sık bir şekilde ishale neden olabileceklerini göstermişlerdir. 2006 tarihli bir makalede 17 ülkede yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar rapor edilmiş ve izole edilen patojenler bakımından STEC enfeksiyonlarının %19-100'ünden O157 olmayan serotiplerin sorumlu olduğu bildirilmiştir (Johnson ve ark., 2006). Bu çalışmalar 10 yıllık bir dönemi kapsamakta ve farklı hasta gruplarını (belirli yaşlar veya coğrafi bölgeler) incelediğinden, farklı ülkelerde belirli serotiplerin prevalansını yansıtmamaktadır.

Daha yakın zamanda yayınlanan çalışmalarda, O157 olmayan serotiplerin STEC enfeksiyonlarının önemli nedenlerinden olduğu bildirilmiş ve bu durum $\% = \frac{\text{O157 olmayanların sayısı}}{\text{Toplam STEC'in sayısı}}$ formülüyle hesaplanmıştır. Buna göre; Hollanda'da ulusal çapta yapılan bir çalışmada %80 (Van Duynhoven ve ark., 2008), Almanya'da bir laboratuvar sentinel programında %82 (Werber ve ark., 2008), Danimarka'da bir ulusal sürveyans programında %74 (Nielsen ve ark., 2006), Fransa'da HÜS vakalarında %13 (Espie ve ark., 2008), Manitoba'da geniş çaplı bir sürveyans çalışmasında %63 (Thompson ve ark., 2005), 2008 yılında İrlanda'da %28 (Garvey ve ark., 2009), 2004–2006 döneminde Avustralya'da %42–61 (OzFoodnet 2007) oranları ortaya konmuştur.

ABD'deki bildirim zorunlu hastalıkların özetlerinden elde edilen veriler, O157:H7 olmayan serotipler ile ilişkili STEC enfeksiyon vakalarının

artan bir yüzdeye sahip olduğunu göstermektedir. 2002’de, insan hastalıklarından serotiplendirilmiş STEC izolatları sadece %5’i O157:H7 olmayan STEC serotipi olarak tanımlanmıştır. Bu oran 2005 yılında izolatların %16’sına çıkmıştır (CDC 2007a). Virü lent O157:H7 olmayan suşların sayılarının relatif olarak artmasını shiga toksinler ve farklı STEC serogrupları için daha sık yapılan testler ile açıklamaktadır. Idaho’da, devletin “düşük” STEC insidens alanı oluşturmak için gerçekleştirdiği genişletilmiş bir sürveyans programında, daha kapsamlı laboratuvar analizleri ile rapor edilen O157 olmayan STEC insidensi <1’den 11 vaka/yıl/100.000 popülasyona artmış ve serotiplendirilen %56 STEC’in O157 olmayan STEC suşu olduğu tespit edilmiştir (Lockary ve ark., 2007).

2003-2005 döneminde ABD’de saptanan en yaygın O157:H7 olmayan suşlar O26 (%19-25), O103 (%14-18), O111 (%13-17), O45 (%5-13), O121 (%6-7) ve O145 (%3,4-7,5)’tir (CDC 2005; CDC 2007b). İnsan diyare vakalarını gözlemleyen bazı tarama çalışmalarında çok sayıda farklı serogrup tanımlanmış olsa da en sık rastlanan O157 olmayan STEC suşları yukarıda listelenen altı serogruptur. Wisconsin’de 2007-2009 döneminde her yıl dokuz- on serogrup tespit edilmiş ve bunlar arasında en yaygın serogruplar O26 (%24-32), O103 (%21-34), O111 (%10-29), O45 (%2-17) ve O121 (%2-9) olarak bulunmuştur ve O157 olmayan STEC ile ilişkili hiçbir HÜS vakası görülmemiştir, ancak yaygın serogrupların bazı suşları birçok hastanın hastaneye yatırılmasını gerektirecek kadar hastalığa yakalanmasına neden olmuştur. İnsan suşları için önemli olan virülans faktörleri, O157 olmayan STEC suşlarında daha sık taşınır ve daha sık tespit edilirler (CDC 2009a; CDC 2009b). O serogrubunda bulunan O26, O111, O103, O104, O121, O45 ve O145 içeren başlıca yedi non-O157 STEC suşunun halk sağlığı için her geçen gün artan bir tehdit oluşturduğu bildirilmektedir (Scallan ve ark., 2011).

ABD’de 2003-2009 yılları arasında bildirilen 3928 STEC vakasından %78’i altı majör non-O157 *E. coli*’den kaynaklanmıştır (USDA 2012). Dünya genelinde 1984-2009 yılları arasında 59 O157 olmayan STEC salgını ortaya çıktığı bildirilmiştir (Kaspar ve ark., 2011). STEC’in ABD’de yılda yaklaşık 37000 vakaya neden olduğu tahmin edilmekte ve O157 olmayan STEC’e bağlı vakalar STEC kaynaklı enfeksiyonların %20-50’sinden sorumlu tutulmaktadır (Johnson ve ark. 2006).

Dünyada insanlarda identifiye edilen O157 olmayan STEC enfeksiyonlarının STEC enfeksiyonlarına oranı bu etkenlerin ne kadar önemli olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır. Yapılan çalışmalarda bu oranlar (non-O157 STEC / STEC) ABD’de %44 (62/141), Kanada’da %20 (69/341), İngiltere’de %28 (15/53), Almanya’da %44 (327/748), İspanya’da %78 (87/111), İtalya’da %34 (92/264), Çek Cumhuriyeti’nde %57 (16/28), Belçika’da %63 (41/65), Fransa’da %33 (39/118), Danimarka’da

%75 (493/655), Finlandiya’da %53 (57/107), İsveç’de %33 (20/60), Avustalya’da %69 (31/45), Yeni Zellanda’da %100 (16/16), Şili’de %63 (5/8), Arjantin’de %40 (38/96) ve Japonya’da %19 (10/52) olarak tespit edilmiştir. Bu enfeksiyonlardan çoğunlukla O26, O111, O103, O104 O121, O45 ve O145 serotipleri izole edilmiştir (Johnson ve ark., 2006).

3.1.10 Salgınlar ve Sporadik Olgular

Birçok ülkedeki halk sağlığı sürveyans çalışmalarından elde edilen raporlarda, O157 olmayan STEC’lerin sporadik vakalarının sayısı salgın vakalarının sayısından fazla olduğu gösterilmektedir (Rivas ve ark., 2008; Lathrop ve ark., 2009). Bu, *E. coli* O157:H7 için de geçerlidir. 2005 tarihli FoodNet verilerine göre, 473 teyit edilen *E. coli* O157:H7 enfeksiyon vakalarının sadece %23’ü salgınlarla ilişkilendirilmiştir (CDC 2008). 2007-2009 döneminde Wisconsin’de her yıl yaklaşık olarak 50 O157 olmayan STEC vakası tanımlanmıştır ancak bunların neredeyse tamamı sporadik vakalardır.

ABD, Avrupa, Avustralya ve Japonya’dan O157:H7 olmayan STEC’lere atfedilen salgınlar bildirilmiştir. 1984-2009 arasında yaklaşık 80 salgın durumundan bahsedilmektedir. Meydana gelen farklı bazı salgınların varlığından bahsedilse de O157:H7 olmayan STEC serotiplerinin identifiye ve karakterize edilmesindeki zorluklar nedeniyle bunlar tanımlanamamıştır. Aynı zamanda farklı dillerde yayınlanan veya erişilemeyen kaynaklarda bulunan ve bilinmeyen bazı salgınlardan da bahsetmek gerekmektedir. ABD’de, 1990 yılında Ohio’da yaşayan bir ailenin üyeleri arasındaki salgın ilk tanımlanandır. O111:NM serotipinin neden olduğu Oklahoma’daki 2008’deki bir salgında ise, bir restorandaki 341 kişi etkilenmiştir. Bu salgında halk sağlığı yetkililerinin, çeşitli yiyecekleri, gıda işçilerini ve su kaynaklarını hedef alan geniş kapsamlı bir araştırmasına rağmen *E. coli* O111:NM’nin spesifik bir kaynağı tanımlanamamıştır (OSDH 2009).

Önemli uluslararası salgınlar arasında Avustralya’da 1995 yılında meydana gelen ve etkilenen 88 kişi arasında 23 HÜS vakasıyla sonuçlanan, O111:NM serotipinin neden olduğu tespit edilmiştir (Cameron ve ark., 1995). 2006’da Norveç’te özel bir sucuk türünden kaynaklandığı belirlenen O103:H25 serotipinin neden olduğu bir salgın ortaya çıkmıştır. Geniş bir epidemiyolojik araştırmadan sonra tanımlanan 18 vakadan 10’unda HÜS ve 1 ölüm vakası meydana gelmiştir (Sekse ve ark., 2009).

2007 yılında farklı bir sosis çeşidinde bulunan O26:H11 serotipine bağlı Danimarka salgını, HÜS veya ölüm vakası olmaksızın daha hafif bir şekilde atlatılmıştır (Ethelberg ve ark., 2009). O103:H25 suşunun sadece shiga toksin 2 ürettiği, buna karşın O26:H11 suşunun ise sadece shiga toksin 1 ürettiği bildirilmiştir. Danimarka salgınının ilginç bir yönü de epidemiyolojik araştırmadır. Etkilenen çocukların aileleriyle yapılan ilk

görüşmeler, yararlı bir hipotez oluşturmamıştır. Daha sonra, araştırmacılar anne babalara önceki 3 haftada nerede alışveriş yaptıklarını ve gıda için ne kadar harcadıklarını sordu. Bu bilgilerle, mağazaların bilgisayarlarından tam olarak satın alınanları almayı başardılar ve muhtemel bulaşma aracı olarak birkaç aile tarafından satın alınan bir organik fermente bir sucuktan olduğunu tespit ettiler. Salgın suşu, sucuktan izole edilmiş ve sucuklar geri toplatılmıştır (Ethelberg ve ark., 2009).

Türkiye’de gerek hayvanlarda gerekse insanlarda yapılan çalışmalarda STEC serogrubunun en önemli üyesi olan *E. coli* O157:H7 araştırılmıştır. Türkiye’nin farklı bölgelerinde hayvanlarda yapılan çalışmalarda *E. coli* O157 varlığının %1,3 ile %16,6 arasında değiştiği bildirilmiştir (Çabalar ve ark., 2001; Yılmaz ve ark., 2002; Aslantaş ve ark., 2006; Öngör ve ark., 2007). İnsanlarda *E. coli* O157 ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. İnsanlarda gerçekleştirilen çalışmalarda *E. coli* O157 prevalansının %0-4 arasında değiştiği bildirilmektedir (Ekşi ve ark., 2007; Erdoğan ve ark., 2008).

Kişiden-kişiyeye temasın, salgınların yaklaşık %29’unun ve vakaların %20’sinin nedeni olduğu bildirilmiştir. Bunların çoğu Japonya’da okullarda ve gündüz bakım evlerinde meydana gelmiştir. Diğer salgınlar et, süt ürünleri, hem içme suyu hem de havuz veya göl suyu, mahsuller ve diğer gıdalar olarak sıralanmaktadır. Çiftlikler ve hayvanat bahçeleri ziyaretçileri arasında birkaç küçük salgın meydana gelmiştir. “Diğer gıdalar” kategorisi, salgınların yaklaşık %9’unu, vakaların ise %27’sini oluşturmuştur. Salgın ve sporadik vakalardan sorumlu araştırmalarda alınan sonuçlara göre *E. coli* O157:H7 ve O157:H7 olmayan STEC’lerle ilişkili araçların karşılaştırılması Tablo 3’te verilmiştir (Doyle ve ark., 2006).

Tablo 3. *E. coli* O157:H7 ve O157:H7 olmayan STEC’lerle ilişkili araçların karşılaştırılması (Doyle ve ark. 2006)

Araç	O 1 5 7 : H 7	<i>E. coli</i> O157:H7
	Olmayan STEC	
Hayvanlarla Temas	%6,2	%9,2
Su	%10,0	%25,6
Kişiden Kişiyeye Bulaşma	%28,8	%6,8
Süt Ürünleri	%10,0	%12,5
Et	%11,2	%24,6
Meyve ve Sebze Ürünleri	%6,2	%9,2
Diğer Gıdalar	%8,8	%5,8
Bilinmeyen	%18,8	%5,8

3.2 STEC Patogenezi

EHEC-STEC suşları insanlar için enfeksiyöz niteliktedir. Enfeksiyon genellikle insanlarda kontamine gıda ve su ile yayılmaktadır. Hastalıklar çok düşük dozlarda ortaya çıkabilmektedir (Ochoa ve Cleary 2003). Tüm stx ailesinde temel olarak A ve B alt üniteleri bulunur. A ünitesi 32 kDa büyüklüğünde olup, 28 kDa A1 ve 4 kDa A2 peptitlerinden oluşur. Bu peptitler disülfid bağlarıyla bir arada tutulurlar. A1 peptidi enzimatik aktiviteye sahipken A2 ise 7.7 kDa büyüklüğünde pentamer yapıdaki 5 alt birimden oluşan B peptidine bağlanmayı sağlar. B pentameri, toksini ökaryotik hücre yüzeyinde bulunan spesifik glikolipid reseptörü globotriaosylceramide (Gb3) bağlar. Gb3 stx₁ için asıl reseptörken stx₂ ve varyantları Gb4 reseptörlerini kullanır. İnsanların böbrek epitel hücreleri Gb3 yönünden zengin olup, bu reseptöre bağlanan toksin 28S rRNA'yı bloke ederek protein sentezini inhibe eder. Protein sentezindeki bozulma renal endotel hücrelerinin, intestinal epitel hücrelerinin veya Gb3 reseptörüne sahip herhangi bir hücrenin ölmesine sebep olmaktadır. Yapılan çalışmalar stx₁ ve stx₂'nin Gb3'ün farklı kısımlarına bağlandığını ve sitokinlerin (tümör nekroz faktör α ve IL) reseptörün varlığını ve hücrenin stx duyarlılığını kontrol ettiğini göstermektedir (Eisenhauer ve ark., 2001; Itoh ve ark., 2001).

Bu organizmalar hastalığa neden olduklarında HK ve HÜS gibi ciddi klinik tablolar ortaya çıkmaktadır (Griffin ve Tauxe 1991). Stx üretimi EHEC hastalıkları için bir ön koşuldur. Toksin intestinal epitel hücrelerini geçebilme, bağırsak, böbrek ve diğer iç organlara giden kılcal damarların endotel hücrelerine ulaşma yeteneğine sahiptir (Thorpe ve ark., 2003). Glomerul ve beyne ait mikrovasküler endotel hücreleri üzerine etkileri, HÜS ve merkezi sinir sistemi bozukluklarına sebep olan protrombotik ve proinflatuar etkinlikleri nedeniyle stx ishal sonrası komplikasyonları ile hayatı tehdit etmektedir (Paton ve Paton 1998). Stx'in sitotoksik etkisi iyi bilinmesine rağmen vasküler hasara sebep olan patojenik mekanizması tam aydınlatılamamıştır. Bakteriyel lipopolisakkaritler ve pirojenik sitokinlerden tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve interleukin 1 β patogeneze üzerine muhtemel etkiye sahiptir. Buna karşın tüm STEC'ler HK ya da HÜS a neden olmazlar (Caprioli ve ark., 2005).

İnsanlarda toksijenik özelliği olan EHEC suşları sağlıklı evcil hayvanlarda da bulunmaktadır. Yapılan çalışmalara göre EHEC O157:H7 ruminantlarda hastalığa neden olmamaktadır. Özellikle sığırlar O157:H7 ile kolonize olmalarına rağmen herhangi bir hastalık belirtisi tespit edilmemiştir. Bunun nedeni olarak ise sığırlarda Gb3 reseptörlerinin bulunmaması, etkenin invazyona ve sepsise neden olabilecek özellikte olmaması işaret edilmektedir (Cray ve Moon 1995). Ancak non-O157 STEC suşları ile yapılan çalışmalar buzağılarda ishale neden olmuştur. Görülen bu ishal tablosu ve etken A/E lezyonlarıyla ilişkilendirilmiştir (Janke ve ark., 1990). İntimin

geni taşıyan ve taşımayan STEC suşlarının karşılaştırıldığı buzağılarda yapılan bir çalışmada kolonizasyon, A/E lezyonlarının oluşması ve patojenite için intiminin gerekli olduğu gösterilmiştir (Dean-Nystrom ve ark., 1998). Stx insanlarda virülense sahipken hayvanlarda kolonizasyon ve taşınma ile ilgili rolü bilinmemektedir ve deneysel enfeksiyonlarda ortaya konamamıştır (Pruimboom-Brees ve ark., 2000).

E. coli O157:H7'den kaynaklanan hastalıklar oldukça şiddetli geçen Hemorajik Kolitis (HK), Hemolitik Uremik Sendrom (HÜS) ve Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) olarak ortaya çıkmaktadır. Kusma pek fazla görülen bir durum değildir. HK'de birdenbire beliren kramplar ve karın ağrıları kendini gösterir ve bir iki gün içinde sulu diyareye dönüşür. Gaitada görülen kan başlangıçta az olmasına rağmen zamanla artar ve gaita tümüyle kan olur. Hastalık periyodu 2-9 gün arasında değişmekle birlikte ortalama 4 günde hastalık ortaya çıkmaktadır (Karch ve ark., 2005). Böbrek yetersizliği, mikroangiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanan HÜS hastaların bir kısmında ve özellikle gençlerde gelişir. HK vakaları ortalama %0-15 arasında HÜS'a dönüşmekte, bu oran çocuklarda %10'a ulaşmaktadır. Gençlerde kalıcı böbrek fonksiyon kaybına neden olabilen HÜS yaşlılarda ise ateş ve TTP ile üç klinik belirtiyeye sahiptir. Tablonun ağırlaştığı böyle durumlarda yaşlılarda ölüm oranı ortalama %50 'ye kadar çıkmaktadır. TTP klinik ve patolojik özellikler açısından HÜS 'a benzer fakat TTP'de temel özellik merkezi sinir sistemi bozukluğunun görülmesidir. Beyinde kan pıhtısının olduğu hastalık tablosunda genellikle ölüm görülür. Bununla beraber *E. coli* O157:H7 enfeksiyonlarında TTP 'nin nadir olduğu da bildirilmektedir (Nataro ve Kaper 1998).

3.3 STEC Teşhis Yöntemleri

STEC'lerin tipik izolasyonu gıda örneklerinden organizmanın selektif zenginleştirme kültürlerine ekilmesi ve bunu takiben spesifik bir antikor ile kaplanmış bir immünomanyetik yakalama sistemi kullanılarak yapılır (Bell 2002). Yakalanan suşlar daha sonra selektif agar plaklarının yüzeyine aktarılır ve inkübe edilir. Agar plakları üzerinde üreyen koloniler daha sonra organizmanın fenotipik özellikleri yönünden analiz edilen izolatların identifikasyonu amacıyla daha ileri biyokimyasal testler yapılır. O157 olmayan STEC izolatlarının analizi için bu tip bir yöntemde kullanılacak faydalı bir izolasyon ortamı mevcut değildir. Çünkü çoğu STEC izolatu jenerik *E. coli* gibi karakter göstermektedir. O157'nin saptanması ve tanımlanması için geliştirilen yöntemler karşılaştırıldığında, O157 olmayan STEC'i tespit etmek için nispeten daha az sayıda araştırma rutin veya hızlı yöntemleri ele almıştır. Bu nedenle, O157 olmayan STEC'i spesifik olarak izole etmek ve tanımlamak için uygun yöntemlere sahip olmak son derece önemlidir. O157 olmayan STEC'lerin rutin analizlerinin olmayışının bir nedeni de, dünyadaki çoğu laboratuvarın, diğer STEC serotipleri mevcut

olmasına rağmen, sadece O157:H7 suşları için testleri gerçekleştirmeleridir. Genel olarak, STEC'i izole etmek için tasarlanmış olan selektif zenginleştirme ortamlarının çok sayıda olmaması tarama süreçlerinde birçok laboratuvarın sınırlı kalmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte, bu serotiplerin yeni ortaya çıkıp çıkmadığı ya da yıllar boyunca tespit edilmeden var olup olmadıkları gibi soruların cevapları aranmaya devam edecektir (Bell 2002).

E. coli O157:H7, genellikle sorbitolü fermente edememesi veya 24 saat içinde florojenik substrat 4-metilyumbelliferil-Bd-glukuronidi parçalayamaması nedeniyle laboratuvarda çevredeki bakterilerin birçoğundan ve diğer *E. coli*'lerden kolayca çoğundan ayrılır. Neredeyse tüm *E. coli* O157:H7'ler shiga toksinleri veya toksinleri kodlayan genleri (stx) üretirler, böylece kültür pozitif bir sonuç STEC içinde pozitif olarak kabul edilir. Sorbitol fermente edebilen, başlangıçta O157 olmayan suşlar olarak kabul edilen ve O157:H- olarak adlandırılan atipik O157 serogrup suşlarının olduğuna dikkat edilmelidir. O157:H- serotipinin izolatları sıklıkla shiga toksinleri üretir ve çocuklarda ciddi hastalıklarla ve sığırlarla ilişkilendirilmiştirlerdir (Karch ve Bielaszewska 2001; Orth ve ark., 2006).

O157:H7 olmayan STEC serotiplerinin zamanında tespit edilmesi ve tanımlanması çok zordur. Bu suşlar, sorbitol MacConkey agar pleytleri üzerinde algılanamayacak düzeyde sorbitolü fermente ederler. Altı O157 olmayan serogrup (O26, O45, O103, O111, O121, O145), STEC enfeksiyon vakalarının çoğuna neden olsa da 150'den fazla STEC serotipi hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, bu serogrupların tüm suşları stx üretmez. Bu nedenle, CDC son zamanlarda yayınlanan bir raporda laboratuvarların eşzamanlı olarak enzim immunoassays ile toksinleri veya PCR metodları ile stx için test numunelerini test etmesini ve ayrıca bakterileri saf kültürde izole etmesini ve üretmesini önermiştir. Eğer kültürlerde shiga toksin tespit edilmişse daha sonra serotiplendirme ve moleküler karakterizasyon için kullanılabileceği bildirilmiştir (Allerberger ve ark., 2003; Akiba ve ark., 2005; CDC 2007c; Gould ve ark., 2009).

O157:H7 olmayan STEC suşlarını tespit etme prosedürleri, tekli ve multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), hızlı biyosensörler ve enzim immunoassay (EIA) gibi kültür dışı yöntemlere odaklanmıştır. 2003 yılında Bettelheim; bir dizi farklı STEC tespit yöntemini incelemeleri esnasında ticari yöntemlerin çoğunun bilinen serotiplerin birçoğuna hitap etmediğini ve resmi laboratuvar onayı alamadıklarını ortaya koymuştur. Mevcut yöntemler, shiga toksin 1 ve 2 için bilinen spesifite veya karbonhidrat fermentasyonundan spesifik metabolik ürünlerin tanımlanmasına dayanır (Bettelheim 2007).

Piyasada satılan birçok STEC test yöntemi vardır, ancak bunların çoğu sadece *E. coli* O157:H7 için kullanılmaktadır. Örneğin, Rainbow agar O157 (Biolog, Inc.), *E. coli*'nin verotoksin üreten suşlarının izolasyonu ve identifikasyonu için yardımcı olan seçici ve kromojenik bir kültür ortamıdır. Mikrobiyologlar O157 ile O26, O48 ve O111 gibi diğer STEC arasında ayırım yapabilirler. STEC O26'yı izole etmek için ramnoz kullanılarak geliştirilen bir besiyeri mevcuttur fakat bu besiyeri daha fazla geliştirilememiştir (Hiramatsu ve ark., 2002). Sorbitol MacConkey agar (SMAC), *E. coli* üretmek için kullanılabilir, ancak 24 saat içinde sorbitol fermente etme yeteneğine bağlı olarak sadece *E. coli* O157:H7'yi tespit edebilen bir besiyeridir. STEC O26, O103, O111 ve O145 için selektif, diferansiyel bir agar ortamı geliştirilmiştir. Diferansiyel agar ortamı STEC suşları arasında sükröz ve sorboz'un karbonhidrat fermentasyonunu ayırt etmeye dayanan prensiple çalışmaktadır (Posse ve ark., 2008).

Kültür yöntemlerine ek olarak, bazı ticari analiz kitleri de mevcuttur, fakat bunlarda yüksek düzeyde yanlış pozitif ve yanlış negatiflik elde edilen sonuçlarla karşılaşmıştır (Bopp 2008). Bu durumda olan immüno-lojik yöntemlerden biri konumundaki enzim immunoassayler shiga toksinlerinin varlığını tespit etmek suretiyle klinik teşhis için pratik bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Fakat enzim immunoassay metodunun çapraz reaksiyonlardan çapraz kontaminasyona kadar kullanım sınırlamaları vardır (Bopp 2008).

Bir başka tespit yöntemi olarak shiga toksin 1 ve 2'nin varlığını ortaya koymak için kullanılan ELISA'dır. STEC serogruplarının spesifik tespiti için ortaya konulan bir ELISA yönteminde O26 yüzey antijenlerine karşı monoklonal antikorlar geliştirilmiş ve bu yöntem immuno manyetik ayırma (IMS) yöntemiyle kıyaslanmıştır (Neely ve ark., 2004, Finlay ve ark., 2006). Shiga Toksin Koloni İmmünoblot (Roche Diagnostics, ABD), kısa zaman önce ortaya konulmuş olan yeni bir tekniktir ve tek bir STEC kolonisinden tespit ve izolasyon için bir kit olarak ticari olarak kullanılmaktadır. Koloni blotları, primer veya ikincil izolasyon pleytlerinden yapılır ve daha sonra, ya immünolojik veya nükleik asit problemleri ile tespit gerçekleştirilir.

Son zamanlarda O157, O26, O103, O111 ve O145 serogruplarını (Dyna Biotech Ltd) yakalamak için özel olarak tasarlanmış ve ticari olarak temin edilebilen immünomanyetik boncuklar bulunmaktadır. En son olarak ise, Premier-EHEC ELISA (Meridian Bioscience, Inc., ABD) kullanımı ile örneklerden shiga toksini immünolojik olarak tespit edebilir ve bu yöntem sayesinde gıdalardaki STEC varlığının ortaya konulması başarılı bir şekilde gerçekleştirilmektedir (Kirchgatterer ve ark., 2002).

Gıda kaynaklı bakterilerin identifikasyonu ve karakterizasyonu için

moleküler yöntemler kullanılmaktadır ve bu yöntemler her geçen gün daha yaygın olarak kullanılmaya bir kullanım alanı bulmaktadırlar (Jay ve ark., 2005). PCR ve nükleik asit (DNA veya RNA) prob analizleri STEC'i tespit etmek ve stx, eae ve hlyA gibi virülans genlerini tanımlamak için kullanılmıştır (Nataro ve Kaper 1998). Konvansiyonel PCR, spesifik hedef DNA'nın amplifiye edilmesi ve jel elektroforezi ile tespit edilmesi temelinde dayanan bir laboratuvar tekniğidir. PCR klinik vakalardan *E. coli* O26, O145, O103, O91, O104, O111, O113, O121 ve O157 O-antijen gen kümesi sekanslarının saptanması için yaygın olarak kullanılmaktadır. Spesifik olarak, O-ünit flippaz (wzx) ve O-antijen polimerazı (wzy) gibi proteinler için O-antijen gen kümesi kodlarıdır (Wang ve Reeves 2000; Perelle ve ark., 2002; DebRoy ve ark., 2004; Feng ve ark., 2005; Fratomico ve ark., 2005; Kawasaki ve ark., 2009).

Gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) ile ampikon tespiti için jel elektroforez basamağı ortadan kalkmıştır. STEC'in saptanması için çeşitli RT-PCR yöntemleri bildirilmiştir ve bu yöntemler patojene spesifik gen sekanslarının ölçülmesinde hızlı ve güvenilir olmaları bakımından çok daha fazla kullanım alanı bulmaktadırlar (Perelle ve ark., 2004).

E. coli O157:H7'nin eae genini hedef alan ve scorpion prob teknolojisine dayanan bir RT-PCR yöntemi, deneysel olarak inokulasyon yapılmış ve doğal olarak kontamine süt ürünlerinde uygulanmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Yöntem de süte deneysel olarak inokule edilen 3-log CFU/ml ve saf sıvı kültürlerde 2-log CFU/mL hedef patojen tespit edebilecek kadar yüksek bir sensitivite ve spesifite saptanmıştır (Singh ve ark., 2009).

Bir başka RT-PCR yönteminde zenginleştirmeden sonra 10-20 CFU/g *E. coli* O111, O26 ve O157 içeren kıymalardan tespit gerçekleştirilebilmiştir. Suşlarda shiga toksin (stx1 ve stx2) genleri ve serogrup (O157 per geni, O26 fliC-fliA geni ve O111 wzy geni) spesifik primerler kullanılarak RT-PCR ile tespit edilmiştir (O'Hanlon ve ark., 2004).

EHEC O26, O103, O111, O145 ve O157 suşlarının saptanması için bir GeneDisc multipleks RT-PCR sistemi geliştirilmiştir. Bu RT-PCR yönteminde suşlarda; shiga toksinleri (stx), intimin (eae), *E. coli* O157 (rfbEO157), H7 (fliCH7), EHEC O26 (wzxO26), O103 (wzxO103), O111 (wbd1O111), O145 (ihp1O145) ve O157 (ihp1O157) tespit edilebilmiştir (Beutin ve ark., 2009).

4. SONUÇ

Son zamanlarda yayınlanan çalışmalarda, hayvanlarda çok sayıda *E. coli* serotipi bulunabileceğini göstermektedir. Örneğin Pasifik kuzeybatısındaki sığır karkaslarında en az 10 ve Japonya'da süt sığırlarında 31 serogrup tespit edilmiştir (Cobbold ve ark., 2008; Kobayashi ve ark., 2009b).

Prevalans tahminleri, STEC bakterilerinin izolasyonundan elde edilen tahminlere (%6-12) kıyasla shiga toksinlerini veya bu toksinleri kodlayan genleri tespit eden PCR veya immunoassaylerde (%23-30) daha yüksektir (Kobayashi ve ark., 2009b). Bu STEC suşlarının çoğu virulent olmayabilir, ancak bu suşların genetik bilgi alışverişleri ve virulens faktörlerini nasıl kazanabildiklerini bilmek açısından son derece faydalı veriler elde edilmektedir. Her ne kadar izolatlarda virülans genlerinin doğrulanması için multipleks PCR yöntemleri mevcut olsa da klinik, çevresel ve gıda örneklerinde yaygın olarak karşılaşılan *E. coli*'nin farklı popülasyonlarını ayıran ilk tarama yöntemleri, seropatotiplerin saptanmasını ve tanımlanmasını kolaylaştıracaktır. Diferansiyel pleiyt ortamlarının ve moleküler tiplendirme yöntemlerinin etkin seçici ve bir kombinasyonu, doğru ve karşılaştırılabilir prevalans tespitleri yapmak ve çevresel olarak spesifik serotipleri veya suşları izlemek için gereklidir (Kaspar ve ark., 2011).

Birçok çalışma, çeşitli mücadele tekniklerinin *E. coli* O157:H7 üzerindeki etkilerini belgelemiştir. Bazı mücadeleler de patojenik O157 olmayan serotipler üzerinde test edilmelidir. Bu validasyonlara duyulan ihtiyaç, *E. coli* gibi üreme ve hayatta kalma özelliklerinin değişken olmasından kaynaklanmaktadır. O157 olmayan STEC'leri içeren çok sayıdaki serotip ile, *E. coli* O157:H7'nin önemli ölçüde farklı olan üreme veya hayatta kalma özelliklerine sahip olmaları O157 olmayan STEC serotiplerinin doğru tespit edilebilmesi için mevcut yöntemlerden daha fazla çeşitliliğe gereksinim vardır (Kaspar ve ark., 2011).

Çevresel strese karşı dirençlerdeki farklılıklar nedeniyle, *E. coli* O157:H7'yi kontrol etmek için kullanılan mücadeleler ve süreçlerin öldürücü olması mümkün olan O157 olmayan STEC'ler içinde değerlendirilmesi gereklidir. O157 olmayan STEC'lerin epidemiyolojisini tam olarak tanımlamak için hayvan, çevre ve asemptomatik insan konakçıları hakkında ek bilgiye ihtiyaç vardır. Konakçılardaki lokalizasyonun daha iyi anlaşılması kadar çevrede üreme, bulunma ve yayılmaları hakkında da bilgi edinmek yararlı olacaktır (Kaspar ve ark., 2011).

E. coli O157:H7'de olduğu gibi, O157 olmayan STEC'lerin hayvanın içinde ve üzerinde nerede bulunduğunu tanımlamak, çiğ gıda ürünlerinin kontaminasyonunu azaltmak gibi ürün ve işleme stratejilerini daha etkili hale getirebilir. Patojenler tarafından tercih edilen çevresel yerlerin belirlenmesi, çiftlikte olası müdahalelere ve patojen prevalansının azaltılmasına yol açabilir. Son olarak, O157 olmayan STEC'lerin kişiden kişiye bulaşmasının insidensinin daha fazla araştırılması, insanların bu geniş patojen grubunun yayılmasında oynayabileceği rolü tam olarak anlamak için oldukça önemlidir (Kaspar ve ark., 2011).

1982'den beri, O157 olmayan STEC'lerle alakalı çok sayıda salgın-

dan bahsedilmektedir ancak bunlara sadece birkaç laboratuvar bakmaktadır. Sığırlardaki prevalansın artması, sporadik olgular ile salgınlardan sorumlu STEC izolatlarının insidensindeki artışlar, STEC serogruplarını tespit etmek için kullanılan mevcut yöntemlerdeki gelişmeler ile ilişkili olabilir. Şu anda, bu patojenleri izole etmek, identifiye etmek ve karakterize etmek için tam anlamıyla standardize edilmiş güvenilir bir yöntem yoktur. Bu serogruplar ancak donanımı yüksek ve yerleşik laboratuvarlar tarafından bulunabilir ve raporlanabilirler (Karch ve Bielaszewska 2001).

O157 olmayan STEC serogrupları tarafından üretilen shiga toksinler ve diğer virülans faktörleri STEC O157 tarafından üretilenlere çok benzerlik göstermektedirler USDA-FSIS, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki O157 olmayan STEC'lerle ilgili karşılaşılan zorlukları ve olası çözümleri ele alıp değerlendiren bir kurumdur ve politikaları gereği bu patojenlerin tespit edilebilmesine yönelik laboratuvar metodolojisi sorunlarının çözülmesini sağlamaktadırlar (USDA-FSIS 2008). Önemli STEC suşları üzerinde güvenilir tespit stratejileri olduğu zaman, özellikle sığır eti işleme tesisleri gibi yerlerde prevalans doğru bir şekilde belirlenerek STEC ile ilgili problemlerin gıda sektöründeki büyüklüğü değerlendirilebilecektir. Toplanan bu veriler sayesinde, O157 olmayan STEC suşlarının hangi koşullar altında zarar verici olacağı ortaya konulabilecektir.

PFGE gibi epidemiyolojik yöntemler ve PCR gibi moleküler teşhis teknikleri içeren araştırmalar, hastalık insidensinin ve STEC prevalansının belirlenmesine yardımcı olarak daha doğru bir değerlendirme yapılmasını sağlayabilirler. Özellikle *E. coli* O157 serotipi olmak üzere, STEC suşları gıdalarla (food-borne) bulaşan ve halk sağlığı açısından ciddi problemlere neden olan önemli bir bakteridir. Sığırlar başlıca rezervuar olup, sindirim sisteminde bulunan etkenler kesim esnasında et ve et ürünlerinin kontaminasyonuna neden olurlar. Ayrıca etken çevresel yollarla veya karkasın yüzülmesi sırasında deriden ete bulaşabilmektedir.

Günümüzde konvansiyonel PCR yerini Real-time PCR yöntemine bırakmaktadır. Real-time PCR (quantitative PCR) yöntemi, nükleik asit amplifikasyonu ile eş zamanlı olarak artış gösteren floresan sinyalinin ölçülmesiyle, kantitatif sonuç alınabilen bir PCR yöntemidir. Sıcaklık döngüleri ve floresan okunması aynı cihaz içinde ve aynı tüp içinde gerçekleşmektedir. Böylece hedef bölge, elektroforeze gerek kalmadan kısa bir süre içinde saptanabilmektedir. Aynı cihaz içerisinde hem çoğaltma işleminin hem de çoğaltılan ürünleri saptama işleminin yapılabilmesi, bu yöntemi çok pratik bir yöntem haline getirmiştir. Ayrıca tüpler açılmadan test tamamlandığı için kontaminasyon riski de azalmaktadır (Heid ve ark., 1996). Başta *E. coli* O157:H7 olmak üzere farklı örneklerden birçok STEC ve bunlara ait virülans genlerinin saptanmasına yönelik qPCR yöntemleri geliştirilmiştir (Margot ve ark., 2013; Guy ve ark., 2014; Liu ve Mustapha 2014). Rumi-

nantlardan özellikle sığırlar etkenlerin rezervuarı kabul edilmesi nedeniyle hayvanlarda (Guy ve ark., 2014), gıda amaçlı tüketilen hayvansal ürünlerde (Wasilenko ve ark., 2012; Kotzekidou 2013) ve sebzelerde (Tzschoppe ve ark., 2012) STEC identifikasyonunda qPCR çok sık kullanılmaktadır. Multipleks Real-time PCR yöntemleri ise eş zamanlı olarak farklı etken ve virülans genlerinin teşhisinde büyük öneme sahiptir (Fratamico ve ark., 2011; Barletta ve ark., 2013).

Sığır, keçi, koyun ve kanatlılarda STEC'in araştırılmasına yönelik çalışmalar bulunmasına rağmen, en yaygın sekiz STEC (O26, O45, O103, O104, O111, O121, O145 ve O157) ve bunlara ait başlıca virulens faktörlerinin (*stx*₁, *stx*₂, *ehxA*, ve *eae*) teşhisi için kit geliştirilmesine yönelik bir çalışma ülkemizde bulunmamaktadır. Adı geçen STEC serotiplerinin tamamının eş zamanlı olarak teşhis edilebilmesi için Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qPCR) kiti geliştirilmesi, halk sağlığını ilgilendiren klinik ve epidemiyolojik veriler açısından büyük öneme sahiptir. Aynı zamanda ülkemizde O157 olmayan STEC'lerin durumu hakkında herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, gelecekte yapılacak çalışmalarda gıda, çevre veya dışkı örneklerinde STEC'in varlığını belirlemek amacıyla konvansiyonel metotların yerine PCR tabanlı tarama testlerinin daha yaygın kullanımı O157 ve O157 olmayan salgınların daha fazla ve daha güvenilir şekilde saptanmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Akiba Y, Kimura T, Takagi M, Akimoto T, Mitsui Y, Ogasawara Y, Omichi M. Outbreak of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O121 among school children exposed to cattle in a ranch for public education on dairy farming. *Jap J Infect Dis* 2005; 58:190–192.
- Allerberger F, Friedrich AW, Grif K, Dierich MP, Dornbusch HJ, Mache CJ, Nachbaur E, Freilinger M, Rieck P, Wagner M, Caprioli A, Karch H, Zimmerhack LB. Hemolytic uremic syndrome associated with enterohemorrhagic *Escherichia coli* O26:H infection and consumption of unpasteurized cow's milk. *Int J Infect Dis* 2003; 7:42–45.
- Ammon A. Surveillance of enterohaemorrhagic *E coli* (EHEC) infections and haemolytic uraemic syndrome (HUS) in Europe. *Euro Surveill* 1997; 2(12):pii=133. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=133>
- Aslantaş O, Erdogan S, Cantekin Z, Gulacti I, Evrendilek GA. Isolation and Characterization of Verocytotoxin-Producing *Escherichia coli* O157 from Turkish Cattle. *Int J Food Microbiol* 2006; 106:338–342.
- Barkocy-Gallagher GA, Arthur TM, Rivera-Betancourt M, Nou XW, Shackelford SD, Wheeler TL, Koohmaraie M. Seasonal prevalence of shiga toxin-producing *Escherichia coli*, including O157:H7 and non-O157 serotypes, and *Salmonella* in commercial beef processing plants. *J Food Prot* 2003; 66:1978–1986.
- Barletta F, Ochoa TJ, Cleary TG. Multiplex real-time PCR (MRT-PCR) for diarrheagenic. *Methods Mol Biol* 2013; 943:307–314.
- Barlow RS, Gobius KS, Desmarchelier PM. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in ground beef and lamb cuts: results of a one-year study. *Int J Food Microbiol* 2006; 111:1–5.
- Baylis CI. Raw milk and raw milk cheeses as vehicles for infection by verocytotoxin-producing *Escherichia coli*. *Int J Dairy Technol* 2009; 62(3):293–307.
- Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, et al. A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers. The Washington experience. *JAMA* 1994; 272:1349–1353.
- Bell BP, Griffin PM, Lozano P, Christie DL, Kobayashi JM, Tarr PI. Predictors of hemolytic uremic syndrome in children during a large outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *Pediatrics* 1997; 100:E12.
- Bell C. Approach to the control of entero-haemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC). *Int J Food Microbiol* 2002; 78:197–216.
- Bettelheim KA. The non-O157 shiga-toxigenic (verocytotoxigenic) *Escherichia coli*; under-rated pathogens. *Crit Rev Microbiol* 2007; 33:67–87.
- Bettelheim KA, Cooke EM, OFarrell S, Shooter RA. The effect of diet on intesti-

- nal *Escherichia coli*. J Hygiene (Cambridge) 1977; 79:43–45.
- Beutin L, Jahn S, Fach P. Evaluation of the GeneDisc real-time PCR system for detection of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) O26, O103, O111, O145 and O157 strains. J Appl Microbiol 2009; 106:1122–1132.
- Beutin L, Steinrück H, Krause G, Steege K, Haby S, Hultsch G, Appel B. Comparative evaluation of the Ridascreen verotoxin enzyme immunoassay for detection of shiga-toxin producing strains of *Escherichia coli*. J Appl Microbiol 2007; 102:630–639.
- Beutin L. Emerging enterohaemorrhagic *Escherichia coli*, causes and effects of the rise of a human pathogen. J Vet Med Series B Infect Dis Vet Public Health 2006; 53:299–305.
- Beutin L, Zimmermann S, Gleier K. Human infections with Shiga toxin producing *Escherichia coli* other than serogroup O157 in Germany. Emerg Infect Dis 1998; 4:635–639.
- Bielaszewska M, Sramkova L, Janda J, Blahova K, Ambrozova H. Verotoxigenic (enterohaemorrhagic) *Escherichia coli* in infants and toddlers in Czechoslovakia. Infection 1990; 18:352–356.
- Bopp C. Non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: Isolation and detection challenges. USDA 2008. Erişim: <http://www.scribd.com/doc/1496194/USDA-Non0157-STECBopp>
- Boynukara B, Aksu Z, Gülhan T. *Escherichia coli*'nin insanlarda oluşturduğu enfeksiyonlar. Veteriner Hekimler Mikrobiyoloji Dergisi 2004; 4:29–38.
- Brooks JT, Sowers EG, Wells JG, Greene KD, Griffin PM, Hoekstra RM, Strockbine NA. Non-O157 shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in the United States, 1983–2002. J Infect Dis 2005; 192:1422–1429.
- Busch U, Hörmansdorfer S, Schraner S, Huber I, Bogner KH, Sing A. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* excretion by child and her cat. Emerg Infect Dis 2007; 13:348–349.
- Callaway TR, Carr MA, Edrington TS, Anderson RC, Nisbet DJ. Diet, *Escherichia coli* O157:H7, and cattle: A review after 10 years. Curr Issues Mol Biol 2009; 11:67–79.
- Cameron AS, Beers MY, Walker CC, Rose N, Aneer E, Manatakis Z, Kirke K, Calder I, Jenkins F, Goldwater PN, Paton A, Paton J, Jureidini K, Hoffman A, Henning P, Hansman D, Lawrence A, Miller R, Ratcliff R, Doyle R, Murray C, Davos D, Cameron P, Seymour-Murray J, Lim I, Lanser J, Selvey L, Beaton S. Community outbreak of hemolytic uremic syndrome attributable to *Escherichia coli* O111:NM—South Australia, 1995. Morbid Mortal Weekly Rep 1995; 44:550–551, 557–558.
- Caprioli A, Morabito S, Brugère H, Oswald E. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: emerging issues on virulence and modes of transmission. Vet Res 2005; 36:289–311.

- Castillo A, Lucia LM, Roberson DB, Stevenson TH, Mercado I, Acuff GR. Lactic acid sprays reduce bacterial pathogens on cold beef carcass surfaces and in subsequently produced ground beef. *J Food Prot* 2001; 64:58–62.
- CDC. Emerg Infect Dis 2006. Erişim: <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol7no6/breuer.htm>
- CDC. Multistate outbreak of *E coli* O157 infections linked to Topp's Brand ground beef patties. 2007. Erişim: <http://www.cdc.gov/ecoli/2007/october/100207.html>
- CDC. Bacterial foodborne and diarrheal disease national case surveillance. Annual report, 2005. Erişim: <http://www.cdc.gov/foodborneoutbreaks/documents/fbsurvsumm2003.pdf>
- CDC. Bacterial foodborne and diarrheal disease national case surveillance, 2007a. Erişim: <http://www.cdc.gov/foodborneoutbreaks/documents/fbsurvsumm2004.pdf>
- CDC. Bacterial foodborne and diarrheal disease national case surveillance. Annual report, 2007b. Erişim: http://www.cdc.gov/foodnet/annual/2005/2005_AR_Report.pdf
- CDC. Summary of notifiable diseases, United States, 2005. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2007c; 54:76. Erişim: <http://www.cdc.gov/foodborneoutbreaks/documents/fbsurvsumm2005.pdf>
- CDC. FoodNet surveillance report 2008. Erişim: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=8041>
- CDC. Compendium of measures to prevent disease associated with animals in public settings. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2009a; 58:1–21.
- CDC. Outbreak surveillance data. 2009b. Erişim: http://www.cdc.gov/outbreaknet/surveillance_data.html
- Cho S, Diez-Gonzalez F, Fossler CP, Wells SJ, Hedberg CW, Kaneene JB, Ruegg PL, Warnick LD, Bender JB. Prevalence of shiga toxin-encoding bacteria and shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolates from dairy farms and county fairs. *Vet Microbiol* 2006; 118:289–298.
- Clarke SC. Diarrheagenic *Escherichia coli*—an emerging problem? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41:93–98.
- Cobbold RN, Davis MA, Rice DH, Szymanski M, Tarr PI, Besser TE, Hancock DD. Associations between bovine, human, and raw milk and beef isolates of non-O157 shiga toxinogenic *Escherichia coli*. *J Food Prot* 2008; 71:1023–1027.
- Combs BG, Wise RP, Tribe IG, Mwanri L, Raupach JCA. Investigation of two clusters of shiga toxin-producing *Escherichia coli* cases in South Australia. *Commun Dis Intelligence* 2003; 27:517–519.
- Coombs BK, Wickham ME, Mascarenhas M, Gruenheid S, Finlay BB, Karmali MA. Molecular analysis as an aid to assess the public health risk of

- non-O157 shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains. Appl Environ Microbiol 2008; 74:2153–2160.
- Cowden JM, Christie P. Scottish outbreak of *Escherichia coli* O157. Health Bull Edinb 1997; 55:9–10.
- Cray WC Jr, Moon HW. Experimental infection of calves and adult cattle with *Escherichia coli* O157:H7. Appl Environ Microbiol 1995; 61:1586–1590.
- Çabalar M, Boynukara B, Gülhan T, Ekin IH. Van yöresinde sağlıklı görülen süt sığırcılığı işletmelerinde Rotavirus, *E. coli* K99 ve O157:H7'nin varlığı üzerine araştırmalar. Turk J Vet Anim Sci 2011; 25:191–196.
- De Paula CJS, Marin JM. Occurrence of non-O157 shiga toxin-producing *Escherichia coli* in dogs with diarrhea. Ciencia Rural 2008; 38:1682–1686.
- De Sablet T, Bertin Y, Vareille M, Girardeau JP, Garrivier A, Gobert AP, Martin C. Differential expression of Stx(2) variants in shiga toxin-producing *Escherichia coli* belonging to seropathotypes A and C. Microbiology 2008; 154:176–186.
- Dean-Nystrom EA, Bosworth BT, Moon HW, O'Brien AD. *Escherichia coli* O157:H7 requires intimin for enteropathogenicity in calves. Infect Immun 1998; 66:4560–4563.
- DebRoy C, Roberts E, Kundrat J, Davis MA, Briggs CE, Fratamico PM. Detection of *Escherichia coli* serogroups O26 and O113 by PCR amplification of the wzx and wzy genes. Appl Environ Microbiol 2004; 70:1830–1832.
- Doyle ME, Archer J, Kaspar CW, Weiss R. Human illness caused by *E. coli* O157:H7 from food and non-food sources. Fri Wisc 2006. Erişim: http://fri.wisc.edu/briefs/FRIBrief_EcoliO157H7humanillness.pdf
- Dunn JR. The epidemiology of shiga-toxigenic *Escherichia coli* O157:H7 in Louisiana dairy cattle, beef cattle, and white-tailed deer. PhD Dissertation, Louisiana State University, 2003; 1–60.
- ECDC. Erişim: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/escherichia_coli/Pages/index.aspx. 2013.
- Eisenhauer PB, Chaturvedi P, Fine RE, Ritchie AJ, Pober JS, Cleary TG, Newburg DS. Tumor necrosis factor alpha increases human cerebral endothelial cell Gb3 and sensitivity to shiga toxin. Infect Immun 2001; 69:1889–1894.
- Ekşi F, Karslığil T, Bayram A. Çocukluk yaş grubu ishailerinde *Escherichia coli* O157:H7'nin araştırılması. Van Tıp Dergisi 2007; 14:15–18.
- Erdoğan H, Erdoğan A, Levent B, Kayali R, Arslan H. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7: Case report. Turk J Pediatr 2008; 50:488–491.
- Espié E, Grimont F, Mariani-Kurkdjian P, Bouvet P, Haeghebaert S, Filliol I, Loirat C, Decludt B, Minh NNT, Vaillant V, De Valk H. Surveillance of hemolytic uremic syndrome in children less than 15 years of age: a system to monitor O157 and non-O157 shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in France, 1996–2006. Pediatr Infect Dis J 2008; 27:595–601.

- Ethelberg S, Smith B, Torpdahl M, Lisby M, Boel J, Jensen T, Nielsen EM, Mølbak K. Outbreak of non-O157 shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection from consumption of beef sausage. *Clin Infect Dis* 2009; 48:E78–E81.
- Farooq S, Hussain I, Mir MA, Bhat MA, Wani SA. Isolation of atypical enteropathogenic *Escherichia coli* and shiga toxin 1 and 2f-producing *Escherichia coli* from avian species in India. *Lett Appl Microbiol* 2009; 48:692–697.
- Feng L, Senchenkova SN, Tao J, Shashkov AS, Liu B, Shevelev SD, Reeves PR, Xu JG, Knirel YA, Wang L. Structural and genetic characterization of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O145 antigen and development of an O145 serogroup-specific PCR assay. *J Bacteriol* 2005; 187:758–764.
- Finlay D, Bell C, Ball HJ. Comparison of a monoclonal antibody-based capture/enrichment sandwich enzyme-linked immunosorbent assay with immunomagnetic bead separation for the detection of attachment effacement *Escherichia coli* O26 strains from cattle faeces. *J Appl Microbiol* 2006; 100:1141–1146.
- Fischer JR, Zhao T, Doyle MP, Goldberg MR, Brown CA, Sewell CT, Kavanaugh DM, Bauman CD. Experimental and field studies of *Escherichia coli* O157:H7 in white-tailed deer. *Appl Environ Microbiol* 2001; 67:1218–1224.
- Flowers SL. Prevalence of *Escherichia coli* O157:H7 and *Salmonella* spp. in special-fed and bob veal in the northeastern United States. M.S. Thesis, The Pennsylvania State University, University Park, PA, USA, 2002; 1–67.
- Förster M, Sievert K, Messler S, Klimpel S, Feffer K. Comprehensive study on the occurrence and distribution of pathogenic microorganisms carried by synanthropic flies caught at different rural locations in Germany. *J Med Entomol* 2009; 46:1164–1166.
- Frank C, Kapfhammer S, Werber D, Stark K, Held L. Cattle density and shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in Germany: increased risk for most but not all serogroups. *Vector-borne Zoonotic Dis* 2008; 8:635–643.
- Fratamico PM, Bagi LK, Cray WC Jr, Narang N, Yan X, Medina M, Liu Y. Detection by multiplex real-time polymerase chain reaction assays and isolation of shiga toxin-producing *Escherichia coli* serogroups O26, O45, O103, O111, O121, and O145 in ground beef. *Foodborne Pathog Dis* 2011; 8(5):601–607.
- Fratamico PM, DebRoy C, Strobaugh TP, Chen CY. DNA sequence of the *Escherichia coli* O103 O-antigen gene cluster and detection of enterohemorrhagic *E. coli* O103 by PCR amplification of the *wzx* and *wzy* genes. *Can J Microbiol* 2005; 51:515–522.
- Fremaux B, Delignette-Muller ML, Prigent-Combaret C, Gleizal A, Vernozzy-Rozand C. Growth and survival of non-O157:H7 shiga-toxin-producing *Escherichia coli* in cow manure. *J Appl Microbiol* 2007a; 102:89–99.
- Fremaux B, Prigent-Combaret C, Delignette-Muller ML, Dothal M, Vernozzy-Ro-

- zand C. Persistence of shiga toxin-producing *Escherichia coli* O26 in cow slurry. *Lett Appl Microbiol* 2007b; 45:55–61.
- Fremaux B, Prigent-Combaret C, Delignette-Muller ML, Mallen B, Dothal M, Gleizal A, Vernozy-Rozand C. Persistence of shiga toxin-producing *Escherichia coli* O26 in various manure-amended soil types. *J Appl Microbiol* 2008; 104:296–304.
- Froehlich J, Baljer G, Menge C. Maternally and naturally acquired antibodies to shiga toxins in a cohort of calves shedding shiga-toxigenic *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75:3695–3704.
- Gansheroff LJ, O'Brien AD. *Escherichia coli* O157:H7 in beef cattle presented for slaughter in the US: Higher prevalence rates than previously estimated. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:2959–2961.
- Garcia A, Fox JG. The rabbit as a new reservoir host of enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:1592–1597.
- Gareis M, Pichner R, Brey N, Steinrueck H. Shedding of verotoxigenic *E. coli* by healthy staff of a food-producing company. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2000; 43(10):781–787.
- Garvey P, McKeown P, Carroll A, McNamara E. Epidemiology of verotoxigenic *E. coli* in Ireland, 2008. *Epi-Insight* 2009; 10.
- Gilbreath JJ, Shields MS, Smith RL, Farrell LD, Sheridan PP, Spiegel KM. Shiga toxins, and the genes encoding them, in fecal samples from native Idaho ungulates. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75:862–865.
- Goldwater PN, Bettelheim KA. Role of non-O157:H7 *Escherichia coli* in hemolytic uremic syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 35:346–347.
- Gould HL, Bopp C, Strockbine N, Atkinson R, Baselski V, Body B, Carey R, Crandall C, Hurd S, Kaplan RAY, Neill M, Shea S, Somsel P, Tobin-D'Angelo M, Griffin PM, Gerner-Smidt P. Recommendations for diagnosis of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections by clinical laboratories. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58:1–14.
- Griffin PM, Tauxe RV. The epidemiology of infections caused by *Escherichia coli* O157:H7, other enterohemorrhagic *E. coli*, and the associated hemolytic uremic syndrome. *Epidemiol Rev* 1991; 13:60–98.
- Guy RA, Tremblay D, Beausoleil L, Harel J, Champagne MJ. Quantification of *E. coli* O157 and STEC in feces of farm animals using direct multiplex real-time PCR (qPCR) and a modified most probable number assay comprised of immunomagnetic bead separation and qPCR detection. *J Microbiol Methods* 2014; 99C:44–53.
- Gyles CL. Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: an overview. *J Anim Sci* 2007; 85(Suppl 1):E45–E62.
- Hanna JN, Humphreys JL, Ashton SE, Murphy DM. Haemolytic uremic syndrome associated with a family cluster of enterohaemorrhagic *Escherichia*

- coli*. Commun Dis Intelligence 2007; 31:300–303.
- Hara-Kudo Y, Konishi N, Ohtsuka K, Hirramatsu R, Tanaka H, Konum H, Takatori K. Detection of verotoxigenic *Escherichia coli* O157 and O26 in food by plating methods and LAMP method: a collaborative study. Int J Food Microbiol 2008a; 122:156–161.
- Hara-Kudo Y, Niizuma J, Goto I, Iizuka S, Kaji Y, Kamakura K, Suzuki S, Takatori K. Surveillance of shiga toxin-producing *Escherichia coli* in beef with effective procedures, independent of serotype. Foodborne Path Dis 2008b; 5:97–103.
- Haus-Cheymol R, Espié E, Che D, Vaillant V, DeValk H, Desenclos JC. Association between indicators of cattle density and incidence of paediatric haemolytic uraemic syndrome (HUS) in children under 15 years of age in France between 1996 and 2001: an ecological study. Epidemiol Infect 2006; 134:712–718.
- Hazarika RA, Singh DK, Kapoor KN, Agarwal RK, Pandey AB, Rajkumar DN. Detection and characterization of verotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC) isolated from buffalo meat. J Food Safety 2004; 24:281–290.
- Hedican EB, Medus C, Besser JM, Juni BA, Koziol B, Taylor C, Smith KE. Characteristics of O157 versus non-O157 shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in Minnesota, 2000–2006. Clin Infect Dis 2009; 49(3):358–364.
- Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real-time quantitative PCR. Genome Res 1996; 6(10):986–994.
- Henderson H. Direct and indirect zoonotic transmission of shiga toxin-producing *Escherichia coli*. J Am Vet Med Assoc 2008; 232:848–859.
- Hiramatsu R, Matsumoto M, Sakae K, Miyazaki Y. Ability of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. to survive in a desiccation model system and in dry foods. Appl Environ Microbiol 2005; 71:6657–6663.
- Hiramatsu R, Matsumoto M, Miwa Y, Suzuki Y, Saito M, Miyazaki Y. Characterization of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O26 strains and establishment of selective isolation media for these strains. J Clin Microbiol 2002; 40:922–925.
- Hung VK, Cornick NA. Prevalence and genetic profiles of shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains isolated from buffaloes, cattle, and goats in central Vietnam. Vet Microbiol 2008; 126:356–363.
- Hussein HS, Bollinger LM. Prevalence of shiga toxin-producing *Escherichia coli* in beef. Meat Sci 2005a; 71:676–689.
- Hussein HS, Bollinger LM. Prevalence of shiga toxin-producing *Escherichia coli* in beef cattle. J Food Prot 2005b; 68:2224–2241.
- Hussein HS, Sakuma T. Prevalence of shiga toxin-producing *Escherichia coli* in dairy cattle and their products. J Dairy Sci 2005a; 88:450–465.
- Hussein HS, Sakuma T. Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: pre- and posthar-

- vest control measures to ensure safety of dairy cattle products. J Food Prot 2005b; 68:199–207.
- Hussein HS. Prevalence and pathogenicity of shiga toxin-producing *Escherichia coli* in beef cattle and their products. J Anim Sci 2007; 85(Suppl 1):E63–E72.
- Imamovic L, Jofre J, Schmidt H, Serra-Moreno R, Muniesa M. Phage-mediated shiga toxin 2 gene transfer in food and water. Appl Environ Microbiol 2009; 75:1764–1768.
- Islam MA, Mondol AS, De Boer E, Beumer RR, Zwietering MH, Talukder KA, Heuvelink AE. Prevalence and genetic characterization of shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolates from slaughtered animals in Bangladesh. Appl Environ Microbiol 2008; 74:5414–5421.
- Itoh K, Tezuka T, Inoue K, Tada H, Suzuki T. Different binding property of verotoxin-1 and verotoxin-2 against their glycolipid receptor, globotriaosylceramide. Tohoku J Exp Med 2001; 195:237–243.
- Izumiya H, Terajima J, Wada A, Inagaki Y, Itoh K, Tamura K, Watanabe H. Molecular typing of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 isolates in Japan by using pulsed-field gel electrophoresis. J Clin Microbiol 1997; 35:1675–1680.
- Janda JM, Abbott SL. The Enterobacteria. 2nd ed. ASM Press, Washington, D.C. 2006.
- Janke BH, Francis DH, Collins JE, Libal MC, Zeman DH, Johnson DD, Neiger RD. Attaching and effacing *Escherichia coli* infection as a cause of diarrhea in young calves. J Am Vet Med Assoc 1990; 196:897–901.
- Jay JM, Loessner M, Golden DA. Modern Food Microbiology, 7th Edition. Springer Science, New York, NY. 2005.
- Jeon BW, Jeong JM, Won GY, Park H, Eo SK, Kang HY, Hur J, Lee JH. Prevalence and characteristics of *Escherichia coli* O26 and O111 from cattle in Korea. Int J Food Microbiol 2006; 110:123–126.
- Johnson KE, Thorpe CM, Sears CL. The emerging clinical importance of non-O157 shiga toxin-producing *Escherichia coli*. Clin Infect Dis 2006; 43:1587–1595.
- Kalchayanand N, Arthur TM, Bosilevac JM, Brichta-Harhay DM, Guerini MN, Shackelford SD, Wheeler TL, Koohmaraie M. Microbiological characterization of lamb carcasses at commercial processing plants in the United States. J Food Prot 2007; 70:1811–1819.
- Kalın R, Öngör H. Examination of *Escherichia coli* O157:H7 and some virulence genes in marketed minced meat samples. Kafkas Univ Vet Fak Derg 2014; 20(6):957–960.
- Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. Pathogenic *Escherichia coli*. Nature Rev Microbiol 2004; 2:123–140.

- Karch H, Bielaszewska M. Sorbitol-fermenting shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H– strains: epidemiology, phenotypic and molecular characteristics, and microbiological diagnosis. *J Clin Microbiol* 2001; 39:2043–2049.
- Karch H, Tarr PI, Bielaszewska M. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* in human medicine. *IJMM* 2005; 295:405–418.
- Karmali MA, Mascarenhas M, Shen SH, Ziebell K, Johnson S, Reid-Smith R, Isaac-Renton J, Clarks C, Rahn K, Kaper JB. Association of genomic O island 122 of *Escherichia coli* EDL 933 with verocytotoxin-producing *Escherichia coli* seropathotypes that are linked to epidemic and/or serious disease. *J Clin Microbiol* 2003; 41:4930–4940.
- Karmali MA, Petric M, Lim C, Fleming PC, Arbus GS, Lior H. The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1985; 151:775–782.
- Kaspar C, Doyle ME, Archer J. White paper on non-O157:H7 shiga-toxin producing *E. coli* from meat and non-meat sources. 2011; 1-26. http://fri.wisc.edu/docs/pdf/FRI_Bfrief_NonO157STEC_4_10.pdf
- Kawasaki S, Fratamico PM, Horikoshi N, Okada Y, Takeshita K, Sameshima T, Kawamoto S. Evaluation of a multiplex PCR system for simultaneous detection of *Salmonella* spp., *Listeria monocytogenes*, and *Escherichia coli* O157:H7 in foods and in food subjected to freezing. *Foodborne Pathog Dis* 2009; 6:81–89.
- Kehl KS, Havens P, Behnke CE, Acheson DWK. Evaluation of the premier EHEC assay for detection of shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 1997; 35:2051–2054.
- Kirchgatterer A, Weber T, Hinterreiter M, Knoflach P, Allerberger F. Haemorrhagic colitis due to *Escherichia coli* O103:H2 associated with infliximab therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2002; 41:355–356.
- Kobayashi H, Kanazaki M, Hata E, Kubo M. Prevalence and characteristics of eae- and stx-positive strains of *Escherichia coli* from wild birds in the immediate environment of Tokyo Bay. *Appl Environ Microbiol* 2009a; 75:292–295.
- Kobayashi H, Kanazaki M, Ogawa T, Iyoda S, Hara-Kudo Y. Changing prevalence of O-serogroups and antimicrobial susceptibility among STEC strains isolated from healthy dairy cows over a decade in Japan between 1998 and 2007. *J Vet Med Sci* 2009b; 71:363–366.
- Kotzekidou P. Survey of *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* spp. and *Escherichia coli* O157:H7 in raw ingredients and ready-to-eat products by commercial real-time PCR kits. *Food Microbiol* 2013; 35(2):86–91.
- Kumar HS, Otta SK, Karunasagar I, Karunasagar I. Detection of shiga-toxigenic *Escherichia coli* (STEC) in fresh seafood and meat marketed in Mangalore, India by PCR. *Lett Appl Microbiol* 2001; 33:334–338.

- Lathrop S, Edge K, Bareta J. Shiga-toxin producing *Escherichia coli*, New Mexico, USA, 2004–2007. *Emerg Infect Dis* 2009; 15:1289–1291.
- Leotta GA, Deza N, Origlia J, Toma C, Chinen I, Miliwebsky E, Iyoda S, Sosa-Estani S, Rivas M. Detection and characterization of shiga toxin-producing *Escherichia coli* in captive non-domestic mammals. *Vet Microbiol* 2006; 118:151–157.
- Levine MM. *Escherichia coli* that cause diarrhea—enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic, and enteroadherent. *J Infect Dis* 1987; 155:377–389.
- Liu WC, Shaw DJ, Matthews L, Hoyle DV, Pearce MC, Yates CM, Low JC, Amyes SGB, Gunn GJ, Woolhouse MEJ. Modelling the epidemiology and transmission of Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* serogroups O26 and O103 in two different calf cohorts. *Epidemiol Infect* 2007; 135:1316–1323.
- Liu Y, Mustapha A. Detection of viable *Escherichia coli* O157:H7 in ground beef by propidium monoazide real-time PCR. *Int J Food Microbiol* 2014; 170:48–54.
- Lockary VM, Hudson RF, Ball CL. Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, Idaho. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:1262–1264.
- Lupp C, Finlay BB. Intestinal Microbiota. *Curr Biol* 2005; 15:235–236.
- Madic J, Lecureuil C, Dilasser F, Derzelle S, Jamet E, Fach P, Auvray F. Screening of food raw materials for the presence of shiga toxin-producing *Escherichia coli* O91:H21. *Lett Appl Microbiol* 2009; 48:447–451.
- Margot H, Cernela N, Iversen C, Zweifel C, Stephan R. Evaluation of seven different commercially available real-time PCR assays for detection of shiga toxin 1 and 2 gene subtypes. *J Food Prot* 2013; 76(5):871–873.
- Mercado EC, Rodriguez SM, Elizondo AM, Marcoppido G, Parreno V. Isolation of shiga toxin-producing *Escherichia coli* from a South American camelid (*Lama guanicoe*) with diarrhea. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4809–4811.
- Miko A, Pries K, Haby S, Steege K, Albrecht N, Krause G, Beutin L. Assessment of shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolates from wildlife meat as potential pathogens for humans. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75:6462–6470.
- Monnens L, Savage CO, Taylor CM. Pathophysiology of hemolytic uremic syndrome, p. 287–292. In James B. Kaper and Alison D. O’Brien (ed.), *Escherichia coli* O157:H7 and other Shiga toxin-producing *E. coli* strains, ASM Press, Washington, D.C. 1998.
- Murphy M, Buckley JF, Whyte P, O’Mahony M, Anderson W, Wall PG, Fanning S. Surveillance of dairy production holdings supplying raw milk to the farmhouse cheese sector for *Escherichia coli* O157, O26 and O111. *Zoonoses Public Health* 2007; 54:358–365.
- Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1998;

11:142-201.

- Neely E, Bell C, Finlay D, McCappin J, Wilson I, Ball HJ. Development of a capture/enrichment sandwich ELISA for the rapid detection of enteropathogenic and enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O26 strains. *J Appl Microbiol* 2004; 97:1161-1165.
- Nielsen EM, Scheutz F, Torpdahl M. Continuous surveillance of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections by pulsed-field gel electrophoresis shows that most infections are sporadic. *Foodborne Path Dis* 2006; 3:81-87.
- Nielsen EM, Skov MN, Madsen JJ, Lodal J, Jespersen JB, Baggesen DL. Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* in wild birds and rodents in close proximity to farms. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70:6944-6947.
- O'Brien AD, LaVeck GD. Purification and characterization of a Shigella dysenteriae 1-like toxin produced by *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1983; 40:675-683.
- Ochoa TJ, Cleary TG. Epidemiology and spectrum of disease of *Escherichia coli* O157. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:259-263.
- O'Hanlon KA, Catarama TMG, Duffy G, Blair IS, McDowell DA. Rapid detection and quantification of *E. coli* O157, O26, and O111 in minced beef by real-time PCR. *J Appl Microbiol* 2004; 96:1013-1023.
- Orden JA, Cortés C, Horcajo P, De La Fuente R, Blanco JE, Mora A, López C, Blanco J, Contreras A, Sánchez A, Corrales JC, Domínguez-Bernal G. A longitudinal study of verotoxin-producing *Escherichia coli* in two dairy goat herds. *Vet Microbiol* 2008; 132:428-434.
- Orth D, Grif K, Dierich MP, Würzner R. Sorbitol-fermenting shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157: indications for an animal reservoir. *Epidemiol Infect* 2006; 134:719-723.
- OSDH. Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) Surveillance Summary. Erişim: <http://www.ok.gov/health/documents/Shiga%20Toxin%20Producing%20E%20Coli%20%28STE3%29%202008%20Surveillance%20Summary.pdf>.
- OSDH. Epidemiological investigation of restaurant-associated *Escherichia coli* O111:NM outbreak—Mayes County, Oklahoma, 2008. Final report. Erişim: <http://www.ok.gov/health/documents/EcoliO111SummaryReport.pdf>
- OzFoodNet Working Group. OzFoodNet: Enhancing foodborne disease surveillance across Australia: quarterly report, July to September, 2002. *Commun Dis Intelligence* 2003; 27:90.
- OzFoodNet Working Group. Monitoring the incidence and causes of diseases potentially transmitted by food in Australia: Annual report of the OzFoodNet Network, 2006. *Commun Dis Intelligence* 2007; 31:345-365.
- Öngör H, Kalın R, Cetinkaya B. Investigations of *Escherichia coli* O157 and Some Virulence Genes in Samples of Meat and Faeces from Clinically

Healthy Cattle in Turkey. Veterinary Rec 2007; 161:392-394.

Paton AW, Ratcliff RM, Doyle RM, Seymour Murray J, Davos D, Lanser JA, Paton JC. Molecular microbiological investigation of an outbreak of hemolytic-uremic syndrome caused by dry fermented sausage contaminated with Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli*. J Clin Microbiol 1996; 34:1622-1627.

Paton JC, Paton AW. Pathogenesis and diagnosis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections. Clin Microbiol Rev 1998; 11:450-479.

Paton JC, Paton AW. Methods for detection of STEC in humans. An overview. Methods Mol Med 2003; 73:9-26.

Paton AW, Paton JC. Direct detection of Shiga toxigenic *Escherichia coli* strains belonging to serogroups O111, O157, and O113 by multiplex PCR. J Clin Microbiol 1999; 37:3362-3365.

Pedersen K, Clark L, Andelt WF, Salman MD. Prevalence of shiga toxin-producing *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* in rock pigeons captured in Fort Collins, Colorado. J Wildlife Dis 2006; 42:46-55.

Pennington H. *Escherichia coli* O157. Lancet 2010; 376:1428-1435.

Perelle S, Dilasser F, Grout J, Fach P. Screening food raw materials for the presence of the world's most frequent clinical cases of shiga toxin-encoding *Escherichia coli* O26, O103, O111, O145, and O157. Int J Food Microbiol 2007; 113:284-288.

Perelle S, Dilasser F, Grout JL, Fach P. Detection by 5'-nuclease PCR of shiga-toxin producing *Escherichia coli* O26, O55, O91, O103, O111, O113, O145, and O157:H7, associated with the world's most frequent clinical cases. Molec Cell Probes 2004; 18:185-192.

Perelle S, Dilasser F, Grout J, Fach P. Identification of the O-antigen biosynthesis genes of *Escherichia coli* O91 and development of a O91 PCR serotyping test. J Appl Microbiol 2002; 93:758-764.

Pichner R, Sander A, Steinruck H, Gareis M. Occurrence of *Salmonella* spp. and shigatoxin-producing *Escherichia coli* (STEC) in horse faeces and horse meat products. Berlin Munch Tierarzt Wochenschr 2005; 118:321-325.

Possé B, De Zutter L, Heyndrickx M, Herman. Quantitative isolation efficiency of O26, O103, O111, O145, and O157 STEC serotypes from artificially contaminated food and cattle faeces samples using a new isolation protocol. J Appl Microbiol 2008; 105:227-235.

Pradel N, Bertin Y, Martin C, Livrelli V. Molecular analysis of shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains isolated from hemolytic-uremic syndrome patients and dairy samples in France. Appl Environ Microbiol 2008; 74:2118-2128.

Prager R, Fruth A, Siewert U, Strutz U, Tschäpe H. *Escherichia coli* encoding shiga toxin 2f as an emerging human pathogen. Int J Med Microbiol 2009;

299:343–353.

- Pruimboom-Brees IM, Morgan TW, Ackermann MR, Nystrom ED, Samuel JE, Cornick NA, Moon HW. Cattle lack vascular receptors for *Escherichia coli* O157:H7 Shiga toxins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:10325–10329.
- Reeves PR. Biosynthesis and assembly of lipopolysaccharide. In: Neuberger A, Van Deenen LL, editors. *Bacterial cell wall*, vol. 27. Elsevier Science Publishers, New York; 1994. p.281–314.
- Reid CA, Small A, Avery SM, Buncic S. Presence of food-borne pathogens on cattle hides. *Food Control* 2002; 13:411–415.
- Rhoades JR, Duffy G, Koutsoumanis K. Prevalence and concentration of verocytotoxigenic *Escherichia coli*, *Salmonella* Enterica, and *Listeria monocytogenes* in the beef production chain: a review. *Food Microbiol* 2009; 26:357–376.
- Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, McGee HB, Wells JG, Davis BR, Hebert RJ, Olcott ES, Johnson LM, Hargrett NT, Blake PA, Cohen ML. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med* 1983; 308:681–685.
- Rivas M, Sosa-Estani S, Rangel J, Caletti MG, Vallés P, Roldán CD, Balbi L, De Mollar MCM, Amoedo D, Miliwebsky E, Chinen I, Hoekstra RM, Mead P, Griffin PM. Risk factors for sporadic Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in children, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:763–771.
- Rivera-Betancourt M, Shackelford SD, Arthur TM, Westmoreland KE, Bellinger G, Rossman M, Reagan JO, Koohmaraie M. Prevalence of *Escherichia coli* O157:H7, *Listeria monocytogenes*, and *Salmonella* in two geographically distant commercial beef processing plants in the United States. *J Food Prot* 2004; 67:295–302.
- Russo TA, Johnson JR. Medical and economic impact of extraintestinal infections due to *Escherichia coli*: Focus on an increasingly important endemic problem. *Microbes Infect* 2003; 5:449–456.
- Samadpour M, Kubler M, Buck FC, Depavia GA, Mazengia E, Stewart J, Yang P, Alfi D. Prevalence of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in ground beef and cattle feces from King County, Washington. *J Food Prot* 2002; 65:1322–1325.
- Samuel G, Reeves P. Biosynthesis of O-antigens: genes and pathways involved in nucleotide sugar precursor synthesis and O-antigen assembly. *Carb Res* 2003; 338:2503–2519.
- Sánchez S, García-Sánchez A, Martínez R, Blanco J, Blanco JE, Blanco M, Dahbi G, Mora A, Hermoso De Mendoza J, Alonso JM, Rey J. Detection and characterisation of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* other than *Escherichia coli* O157:H7 in wild ruminants. *Vet J* 2009; 180:384–388.
- Saunders JR. Genetics and Molecular Ecology of *Escherichia coli* O157:H7. In:

- Stewart CS, Flint HJ, editors. *Escherichia coli* O157 in Farm Animals. CABI Publishing, New York; 1999. p.1-26.
- Savarino SJ, Fasano A, Watson J, Martin BM, Levine MM, Guandalini S. Enteroreggregative *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin 1 represents another subfamily of *E. coli* heat-stable toxin. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90:3093-3097.
- Scaife HR, Cowan D, Finney J, Kinghorn-Perry SF, Crook B. Wild rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) as potential carriers of verocytotoxin-producing *Escherichia coli*. Vet Rec 2006; 159:175–178.
- Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, Tauxe RV, Widdowson MA, Roy SL, Jones JL, Griffin PM. Foodborne illness acquired in the United States—major pathogens. Emerg Infect Dis 2011; 17:7–15.
- Schmidt H, Scheef J, Morabito S, Caprioli A, Wieler LH, Karch A. A new Shiga toxin 2 variant (Stx2f) from *Escherichia coli* isolated from pigeons. Appl Environ Microbiol 2000; 66:1205–1208.
- Schouten JM, van de Giessen AW, Frankena K, De Jong MCM, Graat EAM. *Escherichia coli* O157 prevalence in Dutch poultry, pig finishing and veal herds and risk factors in Dutch veal herds. Prev Vet Med 2005; 70:1–15.
- Sekse C, O’Sullivan K, Granum PE, Rørvik LM, Wasteson Y, Jørgensen HJ. An outbreak of *Escherichia coli* O103:H25—bacteriological investigations and genotyping of isolates from food. Int J Food Microbiol 2009; 133:259–264.
- Shaw DJ, Jenkins C, Pearce MC, Cheasty T, Gunn GJ, Dougan G, Smith HR, Woolhouse A, Frankel G. Shedding patterns of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* strains in a cohort of calves and their dams on a Scottish beef farm. Appl Environ Microbiol 2004; 70:7456–7465.
- Singh J, Batish VK, Grover S. A scorpion probe-based real-time PCR assay for detection of *E. coli* O157:H7 in dairy products. Foodborne Path Dis 2009; 6:395-400.
- Smith CJ, Olszewski AM, Mauro SA. Correlation of Shiga toxin gene frequency with commonly used microbial indicators of recreational water quality. Appl Environ Microbiol 2009; 75:316–321.
- Sonntag AK, Zenner E, Karch H, Bielaszewska M. Pigeons as a possible reservoir of Shiga toxin 2f-producing *Escherichia coli* pathogenic to humans. Berlin Munch Tierarzt Wochenschr 2005; 118:464–470.
- Sousa CP. The versatile strategies of *Escherichia coli* pathotypes: A mini review. J Venom Anim Toxins incl Trop Dis 2006; 12:363-373.
- Srinivasan V, Gillespie BE, Nguyen LT, Headrick SI, Murinda SE, Oliver SP. Characterization of antimicrobial resistance patterns and class 1 integrons in *Escherichia coli* O26 isolated from humans and animals. Int J Antimicro Agents 2007; 29:254-262.

- Stephan R, Schumacher S, Corti S, Krause G, Danuser J, Beutin L. Prevalence and characteristics of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in Swiss raw milk cheeses collected at producer level. *J Dairy Sci* 2008; 91:2561–2565.
- Şeker E. Afyon Bölgesinde Manda dışkı ve Sütlerinden *Escherichia coli* O157:H7 izolasyonu. Doktora tezi, AÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2005.
- Tauxe RV. Public health perspective on immunoprophylactic strategies for *Escherichia coli* O157:H7: Who or what would we immunize? In: Kaper JB, O'Brien AD, editors. *Escherichia coli* O157:H7 and other Shiga toxin-producing *E. coli* strains. ASM Press, Washington, D.C.; 1998. p.445-452.
- Thompson LH, Giercke S, Beaudoin C, Woodward D, Wylie JL. Enhanced surveillance of non-O157 verotoxin-producing *Escherichia coli* in human stool samples from Manitoba. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005; 16:329–334.
- Thorpe CM, Hurley BP, Acheson DW. Shiga toxin interactions with the intestinal epithelium. *Methods Mol Med* 2003; 73:263–273.
- Tzschoppe M, Martin A, Beutin L. A rapid procedure for the detection and isolation of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) serogroups O26, O103, O111, O118, O121, O145, and O157 strains and the aggregative EHEC O104:H4 strain from ready-to-eat vegetables. *Int J Food Microbiol* 2012; 152(1-2):19-30.
- USDA. The poultry sector in middle-income countries and its feed requirements: The case of Egypt-WRS-03-02. Available from: Erişim: <http://www.ers.usda.gov/publications/WRS03/dec03/wrs0302/wrs0302fm.pdf>, 2003.
- USDA. Factors affecting U.S. Beef consumption. USDA. LDP-M-135-02. Available from: <http://www.ers.usda.gov/Publications/LDP/oct05/ldpm13502/>, 2005.
- USDA. Risk Profile for Pathogenic Non-O157 Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*. Available from: Erişim: http://www.fsis.usda.gov/wps/wcm/connect/92de038dc30e403785a6065c3a709435/Non_O157_STEC_Risk_Profile_May2012.pdf?MOD=AJPERES, 2012.
- USDA-ERS. ERS estimates foodborne disease costs at \$6.9 billion per year. Available from: Erişim: <http://www.ers.usda.gov/publications/aer741/aer741.pdf>, 2001. Accessed 26.12.2017.
- USDA-FSIS. California firm expands recall of ground beef for possible *E. coli* O157:H7 contamination. FSIS-RC-025-2007. Available from: Erişim: http://www.fsis.usda.gov/News_&_Events/Expanded_Recall_025_Release_060907/index.as, 2007a.
- USDA-FSIS. Minnesota firm recalls ground beef products due to possible *E. coli* O157:H7 contamination. FSIS-RC-002-2007. Available from: Erişim: http://www.fsis.usda.gov/news/Recall_002_2008_Release/index.asp, 2007b.

- USDA-FSIS. Wisconsin firm recalls ground beef products due to possible *E. coli* O157:H7 contamination. FSIS-RC-042-2007. Available from: Erişim: http://www.fsis.usda.gov/News_&_Events/Recall_042_2007_Release/index.asp, 2007c.
- USDA-FSIS. Progress on non-O157 STEC. Washington, D.C. Available from: Erişim: http://www.fsis.usda.gov/PDF/Progress_Non-O157_STEC_040908.pdf, 2008.
- USDA-FSIS. Illinois firm recalls ground beef products due to possible *E. coli* O157:H7 contamination. Recall release. Available from: Erişim: http://www.fsis.usda.gov/News_&_Events/Recall_022_2009_Release/index.asp, 2009.
- Van Duynhoven YTHP, Friesema IHM, Schuurman T, Roovers A, Van Zwet AA, Sabbe LJM, Van Der Zwaluw WK, Notermans DW, Mulder B, Van Hannen EJ, Heilmann FGC, Buiting A, Jansen R, Kooistra-Smid AMD. Prevalence, characterisation and clinical profiles of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in the Netherlands. Clin Microbiol Infect 2008; 14:437–445.
- Viscardi M, Perugini AG, Auriemma C, Capuano F, Morabito S, Kim KP, Loesner MJ, Iovane G. Isolation and characterisation of two novel coliphages with high potential to control antibiotic-resistant pathogenic *Escherichia coli* (EHEC and EPEC). Int J Antimicrob Agents 2008; 31:152–157.
- Von Müffling T, Smajilovic M, Nowak B, Sammet K, Bülte M, Klein G. Preliminary study of certain serotypes, genetic and antimicrobial resistance profiles of verotoxigenic *Escherichia coli* (VTEC) isolated in Bosnia and Germany from cattle or pigs and their products. Int J Food Microbiol 2007; 117:185–191.
- Wang L, Reeves PR. The *Escherichia coli* O111 and *Salmonella enterica* O35 gene clusters: Gene clusters encoding the same colitoxin-containing O antigen are highly conserved. J Bacteriol 2000; 182:5256–5261.
- Wasilenko JL, Fratamico PM, Narang N, Tillman GE, Ladely S, Simmons M, Cray WC Jr. Influence of primer sequences and DNA extraction method on detection of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in ground beef by real-time PCR targeting the *eae*, *stx*, and serogroup-specific genes. J Food Prot 2012; 75(11):1939–1950.
- Watanabe H, Wada A, Inagaki Y, Itoh K, Tamura K. Outbreaks of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 infection by two different genotype strains in Japan, 1996. Lancet 1996; 348:831–832.
- Watterworth L, Rosa B, Schraft H, Topp E, Leung KT. Survival of various ERI-C-genotypes of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in well water. Water Air Soil Pollut 2006; 177:367–382.
- Wells JG, Davis BR, Wachsmuth IK, Riley LW, Remis RS, Sokolow R, Morris GK. Laboratory investigation of hemorrhagic colitis outbreaks associated with a rare *Escherichia coli* serotype. J Clin Microbiol 1983; 18:512–520.

Werber D, Beutin L, Pichner R, Stark K, Fruth A. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* serogroups in food and patients, Germany. Emerg Infect Dis 2008; 14:1803–1806.

Yılmaz A, Gün H, Yılmaz H. Frequency of *Escherichia coli* O157:H7 in Turkish Cattle. J Food Prot 2002; 65:1637-1640.

SÜRDÜRÜLEBİLİRLİK PERSPEKTİFİNDEN GIDA ETİĞİ EĞİTİMİNDE AMAÇLAR, İLKELER VE UYGULAMA ÖNERİLERİ

Sevda PEHLİVANLAR ÖNEN

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni
ve Teknolojisi ABD, Hatay Türkiye

E-mail: spehlivanlar@mku.edu.tr ORCID ID: 0004-0002-8582-0598

1. GİRİŞ

Etik ve ahlak kavramları gündelik dilde çoğu zaman birbirinin yerine kullanılsa da, literatürde bu iki kavram farklı düzlemlere işaret eder. Etik, insan eylemlerini ve bu eylemlere ilişkin yargıları ahlaki bakımdan sistematik biçimde inceleyen bir çalışma alanı olarak tanımlanırken; ahlak, değer ve tutumları içeren olgusal bir yaşantı alanına karşılık gelir (Kaplan, 2009; Mahmutoglu, 2009). Bu ayrım, etiği “ahlak üretmek” ten çok, ahlaki olana ilişkin standartları, ilkeleri ve çözümleme dilini kurmaya yönelen felsefi bir disiplin olarak konumlandırır.

Etiğin amacı, “en yüksek iyi” ye yönelme arayışıdır. Bu yönelim, etik düşünmenin yalnız teorik bir tartışma alanı olmadığını; bireyi eylem ve sonuçları üzerinden sorgulamaya sevk eden bir eğitim işlevi de taşıdığını gösterir (Usta, 2010). Bununla birlikte “etik” kavramının gündelik kullanımında çoğu zaman kişinin davranışlarına temel olan ahlak ilkelerinin bütünü olarak anıldığı da belirtilmektedir (Aktaş, 2014). Akademik düzlemde ise etik ilke geliştirme, adalet, insan hakları, faydacılık ve bireysellik gibi ölçütler üzerinden yürütülmekte; değerlendirmede “istenilir iyi” kavramının belirleyici olduğu ve bu iyinin coğrafı, inançsal, etnik ya da cinsel farklılıklardan bağımsız ele alınması gerektiği vurgulanmaktadır (Klavuz, 2004; Usta, 2010). Bu bağlamda “mutlak iyi nedir?” sorusuna yanıt aramak ve bu yanıt özellikle kamu örgütlerinde izlenmesi gereken eylemleri belirlemede temel almak gerektiği ifade edilir (Usta, 2010).

Öte yandan etik tartışmalarının uygulama alanlarına ayrışması, farklı hizmet ve meslek alanlarında ilke ve standartların oluşturulmasına yönelik “meslek etikleri”ni görünür kılmıştır. Etik alanının “meslek etikleri”ne indirgenmesi ve evrensel/küresel etik girişimlerinin normlar üzerinde uzlaşma arayışına odaklanmasını eleştirel biçimde vurgulayan Kuçuradi (2003), “etik” adı altında dolaşıma giren bildirgeler ile meslek etiklerinin ancak

felsefi bilgiyle temellendirilip değerlendirildiklerinde işlevsel olacağını; normların epistemolojik özelliklerinin ihmalinin ise başlı başına bir sorun alanı ürettiğini belirtir. Bu çerçevede, etik alanında kullanılan yaklaşımların da çoğulluğunu gündeme getirir: amaçlanan sonuç etiği, kural etiği, toplumsal sözleşme etiği ve kişisel etik gibi yaklaşımlar, eylemin ahlaki doğruluğunu sırasıyla sonuçlar, standartlar/yasalar, toplumsal normlar/gelecekler ve vicdan ölçütleri üzerinden temellendirerek pratik karar süreçlerine farklı katkılar sunar (Klavuz, 2004).

Sürdürülebilirlik, yalnızca üretim teknikleri ve kaynak kullanımıyla sınırlı olmayıp, tüketicinin doğru bilgilendirilmesini de içerir. Tüketicinin bilinçlendirilmemesi halinde gıda güvenliği ve sürdürülebilirliğin risk altına girebileceği vurgulanır (Shome, 2015). Bu bölüm, gıda alanında ortaya çıkan sorunların yalnız teknik çözümleme ile açıklanamayacağını; bu nedenle etik eğitiminin hangi zeminde ve hangi kapsamda ele alınması gerektiğini temellendirmeyi amaçlamaktadır. Bu çerçevede önce gıda etiği eğitiminin zorunluluğunu ortaya çıkaran yapısal nedenler belirlenmesine; ardından bu eğitimin hangi süreçleri ve hangi tür normatif soruları kapsadığı açıklığa kavuşturulmaya çalışılacaktır.

2. GIDA ETİĞİ

Gıda etiğinin temel başlangıç noktası sürdürülebilirliktir. Dünyanın tüm insanlar için yeterli gıda sağlama kapasitesi ile kaynakların sürdürülebilir kullanımı, iyi bir yaşam kalitesi açısından hayati kabul edilir (McElhatton, 2018). Nüfus artışıyla birlikte gıda üretiminin sürdürülebilirliği küresel bir meseleye dönüşürken, tedarik zincirindeki sürdürülebilirlik eksikliği doğrudan etik bir sorun alanı olarak belirir. Bu bağlamda sürdürülebilirlik, tercihsel bir “iyi olur” ölçütü değil; etik asgari koşul niteliği taşır (Korthals 2015; Lazarides ve Goula, 2018).

Modern gıda sistemlerinde üretim süreçleri yalnızca ekonomik verimlilik ve üretim miktarları üzerinden değerlendirildiğinde; hayvanların ihtiyaçlarının göz ardı edilmesi, çevrede geri dönülmez tahribatın oluşması ve kırılgan grupların sağlıklı gıdaya erişiminin kısıtlanması gibi sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Bu sonuçlar teknik bir mesele olmanın ötesinde, derin bir etik problem alanı yaratır. Bu nedenle gıda etiği, üretim-tüketim kararlarını dar bir “özel sektör verimliliği” anlatısının dışına çıkararak, kararların kamusal maliyetinin kim tarafından üstlenildiği sorusunu merkezi hale getirir. Kamusal sonuçları görünür kılmak, gıda etiğinin belirleyici işlevlerinden biridir (McElhatton, 2018).

Gıda israfı, yalnızca ekonomik kayıp değil, ciddi bir etik sorun olarak ele alınmalıdır. İsrafin azaltılması, sürdürülebilir gıda sisteminin temel hedefleri arasında yer alır. Burada israf, çöpe giden gıdanın ötesinde; su, enerji, emek ve toprağın da boşa harcanması anlamına gelir. Dahası israf

aynı zamanda başkalarının erişebileceği bir kaynağın ortadan kaldırılması nedeniyle adalet ve hak temelli bir sorun alanı üretir. Bu nedenle israfla mücadele, basit bir tasarruf yaklaşımından çok, adalet odaklı bir politika olarak çerçevelenmelidir (FAO, 2001; Lazarides ve Goula, 2018; McElhatton, 2018; Loo 2019; Peerzada 2019)

Sanayileşmiş toplumlarda tüketim alışkanlıklarının aşırı ve israf düzeyinde tüketimi teşvik edebildiği; bunun da gıda sistemleri üzerinde sağlık ve çevre açısından ciddi baskılar oluşturmaktadır (Henschke 2019; Loo 2019). Tüketim etiği, bireysel tercihleri toplumsal, çevresel ve etik boyutlarıyla birlikte değerlendirmeyi gerektirir. Bununla birlikte sorumluluk yalnızca tüketiciye yüklenemez; devlet kurumlarının düzenleyici rolü, sağlıklı beslenmenin teşviki, agresif pazarlamanın denetlenmesi ve kırılgan grupların korunması bakımından belirleyici bir konuma sahiptir (Lazarides ve Goula, 2018; McElhatton, 2018; Debucquois 2019, Hadiprayitno 2019).

Tüketicinin bilinçlendirilmemesi halinde gıda güvenliği ve sürdürülebilirliğin risk altına girebileceği vurgulanmaktadır. Bu çerçevede tüketici, yalnızca bireysel tercih yapan pasif bir özne değil; sistemin yönelimini etkileyen bir kamusal aktör olarak değerlendirilmelidir. Ne var ki bu durum, ancak bilgilenme ve şeffaf bilgiye erişim koşullarında anlamlı hale gelir; aksi durumda “özgür seçim” söylemi biçimsel bir iddia olarak kalır (Yavuz-Düzgün ve ark., 2018; Schrempf-Stirling, 2018).

Gıda zincirinde etik sorumluluğun sıklıkla ihmal edilen halkalarından biri taşımacılıktır. Oysa taşımacılık, çiftlikten sofraya uzanan süreçte enerji tüketiminin önemli bir bölümünü oluşturur ve bu nedenle enerji ile maliyet tasarrufu gerektiren bir alan olarak değerlendirilmelidir. Sistemi yalnızca maliyet/verimlilik ekseninde optimize etmek, kısa vadede fiyat düşüşü üretiyor görünse de; enerji tüketimi, emisyon ve kaynak tahribatı üzerinden bedelin topluma ve çevreye aktarılması sonucunu doğurabilir. Bu durum, etik açıdan maliyetlerin dışsallaştırılması olarak kavramsallaştırılabilir (McElhatton, 2018).

Gıda etiği, “tek bir doğru davranışlar listesi” olarak değil; üretici–işleyici–taşıyıcı–perakendeci–tüketici–kamu aktörlerinin her birinde işleyen çok katmanlı bir sorumluluk mimarisi olarak ele alınmalıdır. Zira gıda sistemi yalnızca “ne kadar üretildiği” ile açıklanamaz; aynı zamanda üretimin hangi maliyetlerle, kimin üzerine yük bindirilerek ve hangi kaynakların tüketilmesi pahasına gerçekleştiği sorularını da zorunlu olarak gündeme getirir (Ingensiep ve Meinhardt 2010, Pehlivanlar Önen ve Doğruer 2024).

Tablo 1: Gıda Sisteminde Aktörlere Göre Etik Riskler, İlkeler ve Örnek Önlemler

Halka / Aktör	Başlıca Etik Risk	Dayandığı İlke	Somut Uygulama/Önlem (Örnek)
Birincil üretici (çiftçi/çiftlik)	Sürdürülebilir olmayan üretim; küçük üreticinin zarar görmesi (örn. bazı uygulamaların küçük çiftçiye olumsuz etkilemesi)	Sürdürülebilirlik + adalet	Doğayı tahrip etmeyen uygulamalar; yerel/küçük üreticiyi güçlendiren modeller; dayanıklı tedarik zincirleri
Gıda sanayisi/işleme	“Verim–miktar” odaklı üretimde hayvan ihtiyaçlarının göz ardı edilmesi; çevresel tahribat; kırılğan grupların sağlıklı gıdaya erişiminin kısıtlanması	Zarar vermeme + insan onuru/erişim hakkı	Üretim kararlarına çevresel etki ve halk sağlığı kriterlerini zorunlu olarak ekleme; erişilebilir/sağlıklı ürün portföyünü artırma
Endüstriyel hayvancılık	Dar yaşam alanları; yüksek antibiyotik kullanımı; aşırı kaynak tüketimi; çevreyi kirleten atık yönetimi	Hayvan refahı + çevresel sürdürülebilirlik	Antibiyotik kalıntısı kontrolü; atık yönetimi; biyolojik çeşitliliğin korunması
Lojistik/taşımacılık	Taşımacılığın enerji yükü ve buna bağlı çevresel maliyet	Kaynak verimliliği + sürdürülebilirlik	Rota/soğuk zincir optimizasyonu; enerji tasarrufu; geri dönüştürülebilir ambalajın yaygınlaştırılması
Perakende/servis (market, restoran vb.)	İsrafi besleyen satış/servis pratikleri; tüketiciyi eksik/yanlış bilgilendirme	Şeffaflık + israfi azaltma sorumluluğu	Raf ömrü yönetimi; bağış/kurtarma kanalları; doğru bilgilendirme; gıda kurtarma uygulamalarının yaygınlaştırılması
Tüketici	Bilinç eksikliği nedeniyle gıda güvenliği ve sürdürülebilirliğin tehlikeye girmesi; israfi büyüten tüketim	Sorumluluk + bilinçli seçim	İhtiyaç kadar satın alma; israfi azaltma; bilgi talep etme ve hesap sorulabilirlik oluşturma
Devlet/düzenleyici kurumlar	Sağlıksız beslenmeyi artıran agresif pazarlama; düşük gelirli toplulukların daha yüksek risk altında kalması	Kamu yararı + adalet	Gıda reklamlarını denetleme; sağlıklı beslenmeyi teşvik; sosyal duyarlılık temelli politikalar
VHS/denetim (veteriner halk sağlığı ve sistem aktörleri)	Gıdanın adil dağıtılmaması; kırılğan grupların güvenilir gıdaya erişiminde eşitsizlik	Adil erişim (etik zorunluluk / insan hakkı)	Yerel üretimi ve küçük ölçekli üreticiyi destekleme; dayanıklı tedarik zincirleri; verim kaybı ve israfi azaltma

3. GIDA ETİĞİ EĞİTİMİ

Gıda etiği eğitimi, gıda alanında karşılaşılan sorunların yalnızca teknik yeterlilikle çözülemeyeceği; bu sorunların önemli bir kısmının normatif gerilimler (değer çatışmaları, hak iddiaları, riskin dağılımı, adalet ve sorumluluk tartışmaları) içerdiği kabulünden hareket eder. Bu kabulün dayanağı, gıdanın “yalnızca tüketim anı” değil, üretimden işleme ve dağıtım; taşımacılık, hazırlama, tüketim ve bertaraf aşamalarına kadar uzanan bir yaşam döngüsü içinde ele alınmasıdır (Hadiprayitno 2019; Henschke 2019; Peerzada 2019). Sandler (2015), gıda meselelerinin bu yaşam döngüsü boyunca ortaya çıktığını ve bu meselelerin doğası gereği “ne yapmalıyız?” türünden etik sorular ürettiğini vurgulamaktadır. Dolayısıyla gıda etiği eğitimi, bir “ek konu” veya yalnızca duyarlılık kazandıran bir yan bileşen değil; gıda sisteminin tamamını kavrayan ve bu sistem içinde gerekçeli karar üretebilen profesyoneller yetiştirmeyi hedefleyen temel bir eğitim alanıdır (İşgüden ve Çabuk 2006; Demirdöven 2011; Evren ve Ataman 2020).

Bu noktada iki tamamlayıcı olgu öne çıkar. Birincisi, gıda sisteminin karmaşıklığıdır. Modern gıda zinciri; tarımsal üretim, endüstriyel işleme, kalite ve güvenlik yönetimi, lojistik, pazarlama, tüketici bilgilendirmesi ve düzenleyici denetim gibi çok sayıda alt sistemin eşzamanlı işleyişine dayanır. Bu çok katmanlı yapı, kararların etkilerini genişletir ve tek bir aktörün niyetine indirgenemeyen sonuçlar üretir (Yetişken 2005). İkincisi ise gıda alanında karar veren aktörlerin “kamusal güven” boyutudur. Seebauer, gıda çalışmaları ve üretimi içinde yer alanların toplum için kritik kararlar aldığını ve bu nedenle kamusal güven bakımından ağır bir sorumluluk taşıdığını belirtir (Seebauer, 2013). Bu değerlendirme, gıda etiği eğitiminin hedefini netleştirir: yalnızca doğru prosedürü uygulayan değil, kamusal etkileri okuyabilen ve etik gerekçe kurabilen uzman yetiştirmek.

Gıda etiği eğitimini zorunlu kılan bir başka yapısal gerekçe, piyasa mekanizmalarının etik açıdan kendiliğinden “iyi” sonuç üretme garantisinin bulunmamasıdır. FAO, piyasaların insan eliyle kurulmuş kurumlar olduğunu; kendi başına adalet, fırsat eşitliği ve merhamet gibi değerleri güvence altına almayacağını; etik yükümlülüklerin piyasa idaresine indirgenemeyeceğini vurgular (Gingras ve Duchon 2019; Hadiprayitno 2019; Henschke 2019; FAO, 2001). Bu çerçevede, gıda etiği eğitimini yalnızca bireysel davranış etiğiyle sınırlamayı yetersiz kılar; eğitim, öğrenciyi kurumsal tasarım, yönetim, denetim, şeffaflık ve hesap verebilirlik gibi sistem düzeyi etik başlıklara da hazırlamalıdır. Benzer biçimde FAO, “verimlilik” kavramının salt maliyet hesabına indirgenemeyeceğini; verimlilik söyleminin haklar, ayrıcalıklar ve kurumsal düzenlemelerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ifade eder (Hadiprayitno 2019; Peerzada 2019; FAO, 2001). Bu tespit, gıda etiği eğitiminde en kritik yetkinliklerden birine işa-

ret eder: görünür maliyetlerin yanında dışsallaştırılan maliyetleri (çevresel yük, sağlık etkisi, kırılgan gruplara yansıyan sonuçlar) analitik biçimde değerlendirebilme.

3.1. Gıda Etiği Eğitiminde Kurumsallaşma İhtiyacı

Etik eğitiminin yalnızca ilkesel olarak savunulması yeterli değildir; gıda etiğinin program tasarımına nasıl yerleşeceği ve kurumsal olarak hangi araçlarla sürdürülebilir kılınacağı sorusu öne çıkar.

Literatürde müfredat ve öğretim kaynakları alanında olan boşluğun, gıda etiği eğitiminin kurumsallaşmasına yönelik güçlü bir motivasyon kaynağı olduğu bildirilmektedir. Costa ve Pittia (2018), gıda bilimi ve teknolojisi programlarında etik içeriklerin önemine rağmen uzun süre sınırlı kaldığını; etik zihniyet geliştirmeye yönelik ders ve içeriklere düşük düzeyde yer verildiğini ve gıda etiği eğitimi için açık kılavuzlar ile destekleyici öğretim materyallerinin eksik olduğunu belirtmiştir. Bu boşluk, gıda etiği eğitimi iki açıdan kritik hale getirir: (i) program düzeyinde yapılandırılmış bir etik öğretim mimarisi geliştirmek, (ii) sahada karşılaşılan ikilemleri yalnız sezgisel değil, sistematik muhakemeye ele alabilecek yöntemsel kapasiteyi kazandırmak. Gıda profesyonellerinin gündelik uygulamalarda çocuk işçiliği, GDO kullanımı, mevzuat-zarar ilişkisi, tüketici algısı ve risk yönetimi gibi başlıklarda doğrudan ahlaki kararlar vermek zorunda kaldığı; bu nedenle etik karar verme gereksiniminin mesleki pratikte erelenemez olduğu görülmektedir (Costa, 2018; Evren ve Ataman 2020).

3.2. Gıda Sistemi Etik Okuryazarlığı ve Gereksinimleri

Gıda etiği eğitimi “gıda sisteminin etik okuryazarlığı” nı da içeren beş madde ile ele alınmaktadır. Bu maddeler: (i) kamusal güvenin tesisi ile mesleki sorumlulukların temellendirilmesi, (ii) adalet, haklar ve yönetim ilişkilerinin değerlendirilmesi, (iii) sürdürülebilirlik çerçevesinde dışsallaştırılan maliyetlerin görünür kılınması, (iv) bilgi/şeffaflık koşulları altında tüketici özerkliğinin güçlendirilmesi ve (v) etik yargı ile teknik bilginin kesişiminde disiplinler arası öğretim gerekliliğidir. Böylelikle gıda etiği eğitimi, yalnızca bireysel düzeyde “etik farkındalık” üretmeye indirgenmeyen; aynı zamanda gıda sistemlerinde gerekçeli karar verme kapasitesini kurumsal, toplumsal ve yönetsel bağlamlarıyla birlikte geliştirmeyi hedeflemektedir (Costa, 2018; Schrempf-Stirling, 2018; Evren & Ataman, 2020; Yavuz-Düzgün et al., 2018).

3.2.1. Kamusal Güven ve Mesleki Sorumluluk

Gıda alanında çalışan profesyonellerin etik eğitim ihtiyacı, öncelikle verdikleri kararların toplumun tamamını etkilemesinden kaynaklanır. Gıda güvenliği, ürün bütünlüğü, etiketleme, üretim koşulları, denetim uygulamaları ve risk iletişimi gibi alanlarda yapılacak küçük bir hata dahi geniş

ölçekte sağlık, ekonomi ve güven kaybı doğurabilmektedir. Bu nedenle gıda profesyonelleri, yalnız teknik uzmanlık taşımakla kalmaz; aynı zamanda kamusal güvenin sürdürülmesinde kurucu rol üstlenir. Seebauer (2013), gıda üretimi ve gıda çalışmaları içinde yer alanların “toplum için kritik kararlar” aldığını ve bu nedenle “kamu güveninin büyük yükünü” taşıdığını belirtmektedir. Bu tespit, gıda etiği eğitimi “mesleğe ek bir içerik” olmaktan çıkararak mesleğin kamuya karşı sorumluluk boyutunun asli unsuru haline getirir.

Kamusal güven, yalnızca kriz anlarında gündeme gelen bir sorun değildir; süreklilik gösteren bir yönetim meselesidir. Etik eğitim bu noktada iki işlev görür: Birincisi, profesyonelin kararlarını şeffaflık ve hesap verebilirlik ilkeleriyle uyumlu biçimde gerekçelendirmesini sağlar. İkincisi, kurum içi baskı, zaman ve maliyet kısıtları altında etik tutarlılığın nasıl korunacağına dair pratik muhakeme becerisini geliştirir. Özellikle gıda sistemlerinde “uygunluk” ile “doğruluk” arasındaki fark (yani mevzuata uygun olmanın her zaman etik açıdan yeterli olmayabileceği) etik eğitimin temel gündemlerinden biri olmalıdır (Korthals,2015; Costa, 2018; Yavuz-Düzgün ve ark., 2018; Schrempf-Stirling, 2018).

3.2.2. Piyasa Düzeni ve Yönetim

Gıda etiği eğitiminin ikinci temel gerekçesi, piyasa mekanizmalarının etik açıdan kendiliğinden adil sonuç üretme garantisine sahip olmamasıdır. FAO, piyasaların “insan kurumu” olduğunu; bu nedenle adalet, merhamet ve fırsat eşitliği gibi değerleri otomatik olarak üretmediğini vurgular. Bu yaklaşım, gıda etiği eğitiminde kritik bir yön değişimini gerektirir: Etik değerlendirme yalnızca bireyin niyeti ya da bireysel tüketici seçimlerine indirgenemez; kurumsal tasarımın, yönetim biçimlerinin ve düzenleyici çerçevelerin etik sonuçları ayrıca ele alınmalıdır (FAO, 2001; Olsen ve Banati, 2014; Çokuysal 2020). Bu bağlamda eğitim, “sorumluluk zinciri” nin her halkasını kapsayacak biçimde tasarlanmalıdır. Çünkü gıda sistemindeki etik sorunlar çoğu zaman güç ilişkilerinin ve bilgi asimetrisinin ürünüdür: büyük alıcıların fiyat baskısı, standartların kime göre belirlendiği, küçük üreticinin pazarlık gücü, emeğin göz ardı edilmesi, tüketicinin eksik/yanıltıcı bilgilendirilmesi gibi olgular etik problemleri sistematik olarak yeniden üretir. Bu nedenle gıda etiği eğitimi, öğrencinin “etik sorunu” yalnızca olay düzeyinde değil, kurumsal düzeyde okuyabilmesini; politika ve yönetim araçlarını etik amaçlarla ilişkilendirebilmesini hedeflemelidir (Costa, 2018; Yavuz-Düzgün ve ark., 2018; Schrempf-Stirling, 2018).

3.2.3. Verimlilik, Maliyet ve Dışsallıklar

Gıda sistemini yalnızca “verim” ve “maliyet” kriterleriyle değerlendiren yaklaşımlar, çoğu zaman çevreye, kamu sağlığına ve kırılgan toplumsal

gruplara aktarılan maliyetleri görünmez kılar. FAO, verimliliğin yalnızca belirli bir ekonomik sistem içindeki göreceli maliyet hesabıyla ölçülemeyeceğini; verimlilik söyleminin haklar, ayrıcalıklar ve kurumsal düzenlemelerle birlikte ele alınması gerektiğini ifade eder (FAO, 2001). Bu tespit, gıda etiği eğitimine doğrudan metodolojik bir hedef yükler: öğrencinin yalnız görünür maliyetleri değil, “dışsallaştırılmış maliyetleri” de analitik biçimde değerlendirebilmesini öngörür. Bu amaç doğrultusunda gıda etiği eğitimi, “maliyet” kavramını genişletilmiş bir değerlendirme çerçevesiyle ele almalıdır: fakat genelde ekonomik verimlilik açısından çevresel zarar, emisyon, biyoçeşitlilik kaybı, atık yükü, halk sağlığına yansıyan uzun vadeli etkiler, gıda güvencesizliği riskleri ve eşitsizliklerin derinleşmesi gibi sonuçlar pek dikkate alınmaz. Oysa etik eğitim, bu sonuçları karar verme sürecinde dikkate almalıdır (Olsen ve Banati, 2014; Costa, 2018; Yavuz-Düzgün ve ark., 2018; Schrempf-Stirling, 2018).

3.2.4. Sürdürülebilirlik

Gıda etiği eğitiminin üçüncü ana gerekçesi sürdürülebilirliktir. Sürdürülebilirlik, gıda etiğinde yalnız çevreyi korumaya ilişkin bir hedef değil; kuşaklar arası adalet ve uzun vadeli gıda güvenliğiyle doğrudan bağlantılı bir zorunluluktur. Tedarik zinciri boyunca sürdürülebilirliğin zayıf olduğu durumlarda, üretim ve tüketim pratikleri etik açıdan “şüpheli” sonuçlar doğurabilmekte ve ciddi sosyoekonomik etkiler üretebilmektedir (Lazarides ve Goula, 2018). Bu nedenle gıda etiği eğitimi, sürdürülebilirliği etik, yönetim ve adalet boyutlarıyla birlikte ele almalıdır. Bu noktada lojistik ve taşımacılık gibi sıklıkla gözden kaçan alanlar eğitim gündemine dahil edilmelidir. Gıda taşımacılığı, tedarik zincirinin her aşamasında gerçekleşir ve soğutma gibi zorunlu süreçler üzerinden enerji tüketimi ve emisyon üretir; bu nedenle etik değerlendirmede önemli bir yere sahiptir (Schrempf-Stirling, 2018; Maurice, 2019). Eğitim açısından bu bulgu önemlidir: Öğrencinin sürdürülebilirliği yalnız üretim teknikleriyle değil, tedarik zincirinin tamamındaki kararlarla ilişkilendirmesi hedeflenmelidir.

3.2.5. Bilgilendirme, Şeffaflık ve Tüketici Özerkliği

Gıda etiği eğitimi gerekli kılan bir diğer boyut, tüketicinin doğru bilgilendirilmesi ve risk iletişimidir. Tüketici bilgilendirmesi tüketici özerkliği ve kamusal güvenle bağlantılı etik bir alandır. Risk oluşturma bağlamında, doğru bilginin sağlanmasının yanında bilginin miktarı ve sunuluş biçimi de etik sorun doğurabilir. Nitekim “çok fazla bilginin” tüketici seçimlerini zorlaştırabileceği ve bu durumun etik açıdan tartışılması gerektiği belirtilmektedir (Yavuz-Düzgün ve ark. 2018). Bu yaklaşım, gıda etiği eğitiminde şeffaflık ilkesinin uygulamada nasıl dengeleneceğine ilişkin analitik tartışmalar yapılmasını zorunlu kılar. Dolayısıyla eğitim, tüketiciye bilgi vermeyi salt bir “uyum” meselesi olarak değil; özerkliği güç-

lendiren, yanıltmayı engelleyen, güven inşa eden ve riskleri makul şekilde açıklayan bir etik sorumluluk alanı olarak ele alınmalıdır. Bu alanda başarı, yalnızca daha fazla bilgiyle değil; anlaşılabilirlik, uygunluk ve karar destekleyicilik ile mümkündür (Yavuz-Düzgün ve ark., 2018).

3.2.6. Müfredat Boşluğu ve Disiplinlerarası Olma

Gıda etiği eğitiminin gerekliliğini artıran bir diğer unsur, gıda bilimi ve teknolojisi programlarında etik içeriklerin sınırlı kalmış olmasıdır. (Costa ve Pittia, 2018). Bu tespit, etik eğitimin “tek derslik” bir ekleme ile çözülemeyeceğini; program boyunca yatay ve dikey entegrasyon gerektirdiğini gösterir. Eğitim, öğrenciye yalnız normları öğretmekle kalmamalı; pratik karar verme becerisini düzenli aralıklarla geliştiren bir öğrenme mimarisi kurmalıdır.

3.2.7. Akademik Hat ve Kamusal Hareket Dili

Gıda etiği eğitimi, yalnızca “iyi niyetli tüketici davranışı” üretmeyi amaçlayan dar bir bilinçlendirme faaliyeti olarak düşünülürse, hem akademik niteliğini hem de kamusal etkisini yitirir (Thompson, 2016).

Dersin hedefi, öğrenciyi belirli bir “doğruya” ikna etmekten çok, gıda sistemindeki çatışan değerleri gören ve gerekçelendirebilmesini sağlayan bir öğrenme düzeni kurmaktır. Nitekim gıda etiği alanının olgunlaşma sürecinde, “etik” kavramının sadece doğruyu söyleyen bir öğüt olarak değil, kurumlar ve teşvikler dahil olmak üzere etik durumların nasıl oluştuğunu analiz eden bir araştırma hedefi olarak algılanması gerektiği vurgulanmaktadır (Thompson ve Kaplan, 2014). Gıda sorunları, gıdanın hayat döngüsünün her aşamasında (üretim, işleme, dağıtım, tüketim ve atık), değer, hak, adalet, güç, sürdürülebilirlik ve refah gibi kavramlarla karşı karşıya geldiği alandır (Sandler, 2015).

Gıda etiğinin “yeni bir akademik disiplin” olarak ortaya çıkışı, özellikle gıda ve tarım bilimlerindeki gelişmelerin toplumsal ve çevresel etkilerinin teknoloji değerlendirmesinin standart bir bileşeni haline gelmesi ile ilişkilidir (Mephram, 2000). Disiplinleşme ihtiyacı, iki gerekçeye dayanır:

1. Gıdanın yaşamsal ve kamusal niteliği: Gıda, diğer endüstriyel ürünlere kıyasla doğrudan yaşamla bağlantılıdır; ayrıca canlı kaynakların kullanımını ve ekolojik döngülerle iç içedir (Mephram, 2000).

2. Süreç bütünlüğü ve “bütünsel sorumluluk” problemi: Modern endüstriyel uzmanlaşma, verimlilik sağlarken tüm sürece ilişkin sorumluluğun parçalanması riskini taşır; bu durum, sadece güvenlik düzenlemeleriyle çözülemeyen etik boşluklar doğurabilir (Mephram, 2000). Bu çerçevede gıda etiği eğitimi, “etik”i yalnız bireysel olmaktan çıkarıp, kurumsal tasarım, düzenleme, sorumluluk dağılımı ve kamusal hesap vere-

birliklik eksenlerine taşır. FAO'nun etik tartışmayı “demokratik müzakere, diyalog ve söylem” ihtiyacıyla birlikte düşünmesi, gıda etiği eğitiminde katılımcı ve çoğulcu akıl yürütme becerilerinin neden merkezde olması gerektiğini güçlendirir (FAO, 2001). Başka bir deyişle, gıda etiği eğitimi “etik yargı” kadar “etik yönetim” okuryazarlığı da üretmelidir (Erol, 2017).

Gıda etiğinin popüler/aktivist biçimi, çoğu zaman doğru davranış, sosyal adalet, sürdürülebilirlik amaçları için, hızlı çözümler ve tüketim odaklı reçeteler üretme eğilimindedir (Thompson, 2016). Bu durum eğitim için iki risk taşır:

- Aşırı ahlâkileştirme: Karmaşık sistem sorunlarını tek bir “bireysel erdem” meselesine indirgeme.
- İç çelişkileri görünmez kılma: Aynı anda birden çok değeri gerçekleştirilmeye çalışan gıda politikalarının kaçınılmaz takaslarını pedagojik olarak işleyememe (Costa, 2018; Costa ve Pittia, 2018).

Bu noktada eğitim, hareketin enerjisini yok saymadan, onu eleştirel düşünme ile dengeler: Öğrenciye yalnızca “neye karşı çıkacağını” değil, hangi gerekçelerle, hangi koşullarda, hangi bedellerle ve hangi alternatif kurum tasarımlarıyla dönüşüm aranması gerektiğini gösterir (Thompson, 2016).

3.3. Gıda Etiği Eğitiminin Amaçları ve Yetkinlik Kümeleri

Gıda etiği eğitiminin amaçlarını belirlerken karşılaşılan temel sorun şudur: Gıda sistemlerinde ortaya çıkan meseleler, çoğu zaman yalnızca “teknik olarak doğru” çözümlerle ele alınamayacak; değer çatışmaları, hak iddiaları, riskin dağılımı ve kamusal meşruiyet gibi normatif boyutlar içeren sorunlardır. Sandler’ın (2015), gıda meselelerini gıdanın yaşam döngüsü boyunca ortaya çıkan ve kaçınılmaz olarak “ne yapmalıyız?” sorusunu gündeme getiren problemler olarak tanımlaması, gıda etiği eğitiminde hedeflerin neden salt “bilgi aktarımı”nın ötesine geçmesi gerektiğini açık biçimde ortaya koymaktadır.

Bu nedenle gıda etiği eğitiminin amacı, öğrenciyi yalnızca etik kavramlara aşına kılmakla sınırlı değildir; aynı zamanda onu, gıda sisteminin çok aktörlü yapısı içerisinde gerekçeli, tutarlı ve savunulabilir kararlar üretebilecek bir yurttaş olarak yetiştirmeyi hedefler (Hekimci, 2010; Henscheke, 2019; Peerzada, 2019).

Gıda etiği eğitiminin amaçları üç ana yetkinlik kümesi altında ele alınmaktadır:

- (i) etik okuryazarlık ve normatif muhakeme,
- (ii) sistem okuryazarlığı ve paydaş analizi,

(iii) kamusal gerekçelendirme, yönetim ve profesyonel bütünlük (Costa, 2018; Costa ve Pittia, 2018).

(i) Etik Okuryazarlık ve Normatif Muhakeme Kapasitesi

Gıda etiği eğitiminin temel amaçlarından biri, öğrencinin etik tartışma dilini doğru ve tutarlı biçimde kullanabilmesini sağlamaktır. Bu hedef, yalnızca bir “etik sorun”un tanınmasıyla sınırlı değildir; aynı zamanda etik iddiaların hangi gerekçelere dayandığını, hangi ilkelerin birbiriyle çatıştığını ve aynı olgunun farklı etik kuramlar çerçevesinde nasıl farklı biçimlerde değerlendirilebileceğini kavramayı da içerir. Bu tür bir kavramsal açıklık, etik alanını yalnızca “doğruyu söyleme” pratiği olarak değil, kurumlar, teşvik mekanizmaları ve yapısal koşullar dâhil olmak üzere etik durumların nasıl oluştuğunu analiz eden bir düşünme alanı olarak ele almayı gerektirir (Thompson ve Kaplan, 2014).

Bu bağlamda etik okuryazarlık, üç temel alt hedef etrafında şekillenir:

• Değer çatışmalarını teşhis etme:

“Uygun fiyat” ile “çevresel sürdürülebilirlik”, “yenilik” ile “ihtiyat” veya “gıda arzı” ile “hayvan refahı” gibi değerlerin aynı problem bağlamı içinde eş zamanlı olarak çatışabileceğini fark edebilme becerisi (Lazarides ve Goula, 2018; McElhatton, 2018; FAO, 2001).

• İlke temelli gerekçelendirme:

Etik kararların yalnızca sezgiye dayandırılmayıp; adalet, özerklik, zarar vermeme ve kamusal yarar gibi normatif ilkeler çerçevesinde temellendirilmesi. FAO’nun, piyasaların kendiliğinden adalet üretmeyeceğini ve etik yükümlülüklerin demokratik süreçler ile kamusal tartışma yoluyla inşa edilmesi gerektiğini vurgulaması, ilke temelli gerekçelendirmenin önemini güçlendirmektedir (FAO, 2001).

• Belirsizlik altında muhakeme:

Gıda sistemine ilişkin kararların çoğu zaman belirsizlik koşulları altında alındığı (örneğin yeni teknolojilerin uzun dönemli etkileri, risk iletimi veya düzenleyici sınırlar) göz önünde bulundurulduğunda, etik eğitimin öğrenciyi “tam bilgi yokluğunda” da gerekçeli ve sorumlu biçimde düşünebilecek şekilde hazırlaması gerekmektedir (Hekimci, 2010; Costa, 2018; Yavuz-Düzgün ve ark., 2018; Schrempf-Stirling, 2018). Etik okuryazarlık, “etik konuşabilme” becerisini değil; etik akıl yürütebilme becerisini hedefler.

(ii) Sistem Okuryazarlığı

Gıda etiği eğitiminin ikinci temel amacı, öğrencinin etik sorunları tekil olaylar olarak değil, sistemin ürettiği yapısal örüntüler olarak değerlendi-

rebilmesini sağlamaktır. Sandler'ın, gıdanın yaşam döngüsünü (üretim-işleme-dağıtım-taşıma-tüketim-bertaraf) etik tartışmanın doğal sahası olarak tanımlaması, eğitim hedeflerinin neden “zincir boyunca” kurgulanması gerektiğini açık biçimde ortaya koymaktadır (Sandler, 2015). Bu yaklaşımın eğitimsel karşılığı, öğrencinin aşağıdaki yetkinlikleri kazanmasıdır:

- **Paydaş analizi ve etki haritalama:**

Bir kararın üretici, işçi, tüketici, kırılgan gruplar, çevre ve kamusal kurumlar üzerindeki etkilerini birlikte ve ilişkisel biçimde değerlendirebilme.

- **Dışsallaştırılan maliyetleri görünür kılma:**

“Ucuz” olarak sunulan bir ürünün gerçek bedelinin çevreye, halk sağlığına ya da kırılgan toplumsal gruplara aktarılabilceğini analitik olarak ortaya koyabilme. FAO'nun, verimliliğin yalnızca maliyet hesabına indirgenemeyeceği; haklar, ayrıcalıklar ve kurumsal düzenlemelerle birlikte ele alınması gerektiğine ilişkin vurgusu, bu hedefi doğrudan desteklemektedir (FAO, 2001).

- **Sürdürülebilirlik ile tedarik zinciri etiğini bütünleştirme:**

Tedarik zinciri sürdürülebilirliğindeki zayıflıkların, üretim ve tüketim etiğinde sorunlu sonuçlar doğurabileceğine ilişkin vurgu, sistem okuryazarlığını gıda etiği eğitiminin merkezine taşımaktadır (Lazarides ve Goula, 2018). Sistem okuryazarlığı, öğrencinin “etik sorumluluk” kavramını yalnızca bireysel tercihler düzeyinde değil, aynı zamanda kurumların ve politika araçlarının tasarımı bağlamında da tartışabilmesini mümkün kılar. Bu sayede etik eğitim, kişisel erdem çağrılarının ötesine geçerek yapısal analiz ve eleştirel muhakeme kapasitesine dönüşür (Costa, 2018; Costa ve Pittia, 2018).

(iii) Kamusal Gerekçelendirme

Gıda etiği eğitiminin üçüncü temel amacı, kararların yalnızca içerik bakımından değil, aynı zamanda kamusal gerekçelendirme biçimi açısından da etik olmasını öğretmektir. Zira gıda alanındaki birçok karar (etiketleme, risk iletişimi, denetim stratejileri, geri çağırma süreçleri, reklam ve pazarlama sınırları) kaçınılmaz olarak toplumla iletişim kurmayı gerektirir. Bu bağlamda etik sorun, yalnızca “bilgi vermek”le sınırlı değildir; bilginin miktarı, anlaşılabilirliği ve bireylerin karar süreçlerini destekleyip desteklemediği de belirleyici öneme sahiptir. Risk iletişimi literatüründe, “aşırı bilgi yükü”nün tüketici seçimlerini zorlaştırabileceğine ilişkin vurgular, şeffaflık ilkesinin pratikte nasıl dengelenmesi gerektiğini etik eğitimin gündemine taşımaktadır (Yavuz-Düzgün ve ark., 2018).

Bu nedenle gıda etiği eğitimi, öğrenciyi aşağıdaki kamusal yeterliklerle donatmayı amaçlamalıdır:

- **Şeffaflık–anlaşılabilirlik dengesi kurma:** Bilgiyi hem doğru hem de karar süreçlerini destekleyici biçimde sunabilme (Yavuz-Düzgün ve ark., 2018; Schrempf-Stirling, 2018).

- **Hesap verebilirlik ve gerekçe dili:** Alınan kararların hangi değerleri önceliklendirdiğini açık, tutarlı ve izlenebilir biçimde ifade edebilme (FAO, 2001).

- **Belirsizliği yönetme:** Bilinmezlikleri gizlemeden; panik üretmeden ve toplumsal güveni aşındırmadan iletişim kurabilme.

Bu yeterlikler, gıda etiğini yalnızca “doğru karar” arayışı olmaktan çıkarak, meşru ve savunulabilir karar üretme süreçlerine dönüştürür. FAO’nun etik sorunlarda tartışma, diyalog ve demokratik söylemin önemine yaptığı vurgu, gıda etiği eğitiminin neden kamusal akıl yürütme kapasitesini geliştirmesi gerektiğini desteklemektedir (FAO, 2001).

Gıda etiği eğitiminin amaçları yalnızca bilişsel becerilerle sınırlı değildir; aynı zamanda profesyonel bütünlük ve etik kimlik geliştirme boyutlarını da kapsar. Gıda alanında çalışan profesyonellerin toplum açısından kritik kararlar aldığı ve bu nedenle kamu güveni bakımından özel bir sorumluluk taşıdığına ilişkin vurgu, etik kimliğin neden mesleki yeterliliğin ayrılmaz bir parçası olduğunu ortaya koymaktadır (Seebauer, 2013).

Bu doğrultuda etik eğitimin aşağıdaki hedefleri de içermesi gerekmektedir:

- Çıkar çatışmalarını tanıma ve yönetme
- Kurumsal baskı altında etik tutarlılığı koruma
- Mesleki standartların etik gerekçesini anlama (yalnız “uyum” değil, “neden” sorusu)

Burada amaç, öğrenciyi “etik kusursuzluk” iddiasına yöneltmek değil; etik gerilimlerin kaçınılmaz olduğu bir alanda tutarlı muhakeme, şeffaf gerekçe ve sorumluluk bilinci kazandırmaktır (Costa, 2018; Yavuz-Düzgün ve ark., 2018; Schrempf-Stirling, 2018; Campisi, 2019).

3.4. Program Düzeyinde Kurumsallaştırma

Gıda etiği eğitiminin amaçları, yalnızca kuramsal bir çerçeve olarak metinde ifade edilmekle sınırlı kalmamalı; program tasarımına somut ve izlenebilir biçimde yansıtılmalıdır. Costa ve Pittia (2018), gıda bilimi ve teknolojisi programlarında etik içeriklerin uzun süre marjinal bir konumda kaldığını ve etik muhakeme ile “etik zihniyet” geliştirmeye dönük öğretim kaynaklarının yetersizliğini vurgulayarak, bu alanın kurumsallaştırılmasına yönelik ihtiyacı görünür kılmışlardır. Bu bağlamda etik eğitiminin “ek

ders” niteliğine indirgenmesi yerine, programın bütününe eklemlenen ve öğrenme çıktılarıyla ilişkilendirilen bir yapı içinde ele alınması gerekir. Böyle bir yaklaşım, etik amaçların ölçülebilir yeterliklere dönüştürülmesini; süreklilik taşıyan değerlendirme mekanizmalarıyla desteklenmesini ve disiplinlerarası içerik ile pedagojik yöntemlerin sistematik biçimde bütünleştirilmesini zorunlu kılar.

3. SONUÇ

Bu çalışma, etik–ahlak ayrımını kavramsal bir zemin olarak kurduktan sonra, gıda etiğini gıda zincirinin her halkasında ortaya çıkan sorunları görünür kılan bir “sorumluluk mimarisi” çerçevesinde ele almıştır. Bu yaklaşım, gıda alanındaki kararların yalnızca teknik doğruluk ölçütleriyle değil; adalet, haklar, özerklik, kamusal yarar, zarar vermeme ve sürdürülebilirlik gibi etik ilkeler temelinde gerekçelendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (Klavuz, 2004; Usta, 2010). Aynı zamanda, gıda etiği eğitiminin içerik ve yöntem bakımından disiplinli bir kurumsallaşmaya ihtiyaç duyduğu görülmektedir (Kuçuradi, 2003; Özmen ve Güngör 2008). Bu nedenle gıda etiği eğitimi, bireysel duyarlılık üretmekle sınırlı kalmayan; çok aktörlü bir sistem içinde alınan kararların kamusal gerekçesini kurabilen ve etik iddiaları ilke temelli bir dil içinde sınavabilen bir yetkinlik alanı olarak tasarlanmalıdır.

Bu çerçevede ilk öneri, gıda etiği eğitiminde hedefin “etik bilgi biriktirmek” yerine, kararların gerekçelendirme kalitesini yükseltmek biçiminde tanımlanmasıdır. Etik eğitimin “en yüksek iyi”ye yönelen amaç boyutu, öğrenciyi yalnızca neyin doğru olduğuna değil, hangi gerekçeyle doğru sayılabileceğine odaklayan bir muhakeme disiplinini gerekli kılar (Usta, 2010). Bu disiplin, farklı etik yaklaşımların (sonuç temelli, kural temelli, toplumsal sözleşme ve kişisel etik) pratik karar süreçlerine nasıl farklı katkılar sunduğunu gösterecek karşılaştırmalı bir çerçeveye desteklenmelidir (Klavuz, 2004). Böylece eğitim, tekil bir “doğru” arayışı yerine, çatışan değerler arasında tutarlı ve savunulabilir seçimler yapabilme kapasitesini geliştirmeyi hedefler.

İkinci öneri, gıda etiği öğretiminin içerik mimarisinin, gıdanın yaşam döngüsü boyunca ilerleyen bir “etik sorun haritası” üzerinden yapılandırılması ve her başlığın sistematik bir paydaş–etki analizi ile ilişkilendirilmesidir. Bu yaklaşım, gıda etiğinin üretim, lojistik, perakende, tüketim ve düzenleme gibi farklı alanlarda ortaya çıkan sorumluluk biçimlerinin birlikte ele alınmasını sağlayarak, riskin ve maliyetin kimlere ve nasıl aktarıldığını tartışmayı eğitimin pedagojik merkezine yerleştirir. Bu bağlamda sürdürülebilirlik, şeffaflık, israf ve kırılgan grupların gıdaya erişimi gibi başlıklar; yalnızca teknik standartlar olarak değil, normatif gerekçelendirme alanları olarak ele alınmalıdır (Costa, 2018; Yavuz-Düzgün ve ark., 2018; Schrem-

pf-Stirling, 2018; Edwards, 2019).

Üçüncü öneri, öğretim yöntemlerinin “anlatım” merkezli yapıdan çıkarılarak, kamusal gerekçelendirme pratiklerini üreten bir sınıf düzenine dönüştürülmesidir. Gıda etiği eğitiminin etkililiği, öğrencinin yalnızca kavramları öğrenmesiyle değil; farklı paydaş konumlarından argüman üretebilmesi ve bu argümanları ilke temelli biçimde sınavabilmesiyle değerlendirilmelidir. Bu amaçla rol temelli tartışmalar, yapılandırılmış müzakere oturumları, politika analiz çalışmaları ve yansıtıcı yazma uygulamaları, öğrencinin etik iddiaları “kanaat” düzeyinden çıkararak gerekçelendirilmiş muhakeme düzeyine taşır. Bu yaklaşım, etik eğitimin bireyi eylemleri ve bu eylemlerin sonuçları üzerinden sorgulamaya yönelttiği yönündeki vurguyla da uyumludur (Usta, 2010).

Dördüncü öneri, ölçme ve değerlendirme sisteminin sonuç odaklı değil, muhakeme odaklı biçimde yapılandırılmasıdır. Değerlendirme süreci; sorunun doğru çerçevelenmesi, paydaşların ve etkilerin görünür kılınması, seçilen etik ilkenin tutarlı biçimde gerekçelendirilmesi, belirsizlik ve risklerin açıkça ifade edilmesi ve alınan kararın kamusal bir gerekçe diliyle savunulabilmesi gibi ölçütlere dayanmalıdır. Bu tür bir ölçme yaklaşımı, “etik” kavramını pratikte davranış reçeteleri üretmekten ziyade, ahlaki olana ilişkin çözümleme dilini kuran sistematik bir düşünme alanı olarak ele alan anlayışla örtüşmektedir (Kaplan, 2009).

Beşinci öneri ise, gıda etiği eğitiminin kurumsal düzeyde bir “etik iklim” ile desteklenmesi gereğidir. Meslek etik kodları ve bildirgeler, yalnızca metin düzeyinde kaldıklarında sınırlı bir işlevselliğe sahiptir; etik kapasitenin sürdürülebilirliği, kurumların hesap verebilirlik, şeffaflık ve gerekçeli itirazı cezalandırmayan yönetim yapılarıyla doğrudan ilişkilidir. Kuçuradi’nin, felsefi bilgiyle temellendirilip eleştirel olarak değerlendirilmeyen meslek etiklerinin kavramsal içeriğinin boşaltılabileceğine yönelik eleştirisi, kurumsal düzeyde “etik” etiketinin vitrinleşmesini önleyecek bir kalite güvencesi ihtiyacına işaret etmektedir (Kuçuradi, 2003). Bu nedenle etik eğitim, yalnızca bireysel yeterlikleri değil; aynı zamanda kurumsal karar alma mekanizmalarını ve sorumluluk dağılımını etik açıdan okunabilir kılan bütüncül bir perspektifle tamamlanmalıdır.

Gıda etiği eğitimi, gıda sistemlerinin karmaşık yapısı içinde etik karar kalitesini yükseltmeyi amaçlayan bir “etik yönetim kapasitesi” olarak ele alınmalıdır. Yaşam döngüsü perspektifi (Sandler, 2015), piyasanın adalet üretme konusundaki yapısal sınırları ve verimlilik söyleminin etik boyutu (FAO, 2001), bu eğitimin neden yalnızca bireysel tutum ve duyarlılıklarla sınırlı kalamayacağını; kurumsal düzeneklere ve kamusal gerekçelendirme süreçlerine yönelmesi gerektiğini açık biçimde ortaya koymaktadır.

Gıda etiği alanının akademik disiplin haline gelme süreci (Mephram, 2000) ile gıda etiğinin sosyal hareket boyutu (Thompson, 2016) birlikte değerlendirildiğinde, eğitimin slogan üretmeye değil; tartışılabilir, eleştirilebilir ve savunulabilir gerekçeler geliştirmeye odaklanan, çoğulcu ve sistem temelli bir yetkinlik mimarisi üzerine inşa edilmesi gerektiği görülmektedir. Bu dönüşüm sağlandığında gıda etiği eğitimi, yalnızca “etikten söz eden” bir alan olmaktan çıkarak, gıda sistemlerinde sorumluluk üreten ve kamusal güveni besleyen işlevsel bir çerçeveye kavuşacaktır.

KAYNAKLAR

- Aktaş, K. (2014). Etik Ahlak İlişkisi ve Etiğin Gelişim Süreci, *Journal of International Management and Social Researches (Uluslararası Yönetim ve Sosyal Araştırmalar Dergisi)*,1(2), 22-32.
- Campisi, J. (2019). Slow food. In D. M. Kaplan & P. B. Thompson (Eds.), *Encyclopedia of food and agricultural ethics* (pp. 2205–2210). Springer.
- Costa, R., & Pittia, P. (2018). Teaching food ethics. In R. Costa & P. Pittia (Eds.), *Food ethics education: Integrating food science and engineering knowledge into the food chain* (pp. 3–21). Springer.
- Çokuysal, B. (2020). Sürdürülebilir tarım ve gıda üretiminde etik ikilemleri anlama ve tartışmanın önemi. *Türkiye Biyoetik Dergisi*, 7(2), 114–123.
- Debucquois, C. (2019). Access to land and the right to food. In D. M. Kaplan & P. B. Thompson (Eds.), *Encyclopedia of food and agricultural ethics* (pp. 15–19). Springer.
- Demirdöven, İ. H. (2011). Meslek etiklerindeki sorunların kaynağı üzerine. *Kaygı*, (16), 47–52.
- Önen Pehlivanlar, S., Doğruer, Y. (2025), Gıda Etiği. In Y. Doğruer, *Veteriner Halk Sağlığı*, pp.273-286). Akademisyen Yayınevi.
- Edwards, F. (2019). Alternative food networks. In D. M. Kaplan & P. B. Thompson (Eds.), *Encyclopedia of food and agricultural ethics* (pp. 151–157). Springer.
- Erol, F. (2017). Bir etik tüketim aracı olarak adil ticaret. *AKÜ İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 19(2), 143–154.
- Evren, M., Ataman, R. P. (2020). Gıda güvenliği ve etik. *Türkiye Biyoetik Dergisi*, 7(4), 169–177.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2001). *Ethical issues in food and agriculture* (pp. iii, 22–23, 27). FAO.
- Gingras, J., Duchon, R. (2019). Ethics of dietitians. In D. M. Kaplan & P. B. Thompson (Eds.), *Encyclopedia of food and agricultural ethics* (pp. 805–812). Springer.
- Hadiprayitno, I. (2019). Food security. In D. M. Kaplan & P. B. Thompson (Eds.), *Encyclopedia of food and agricultural ethics* (pp. 1235–1242). Springer.
- Hekimci, F. (2010). Ekonominin yükselen değerleri: “Etik tüketicilik” ve “etik ticaret”. in M. Babaoğlu & A. Şener (Eds.), *Tüketiciler Yazıları II* (pp. 47–66). TÜPADEM.
- Henschke, A. (2019). Biosecurity and food systems. In D. M. Kaplan & P. B. Thompson (Eds.), *Encyclopedia of food and agricultural ethics* (pp. 289–295). Springer.
- İşgüden, B., Çabuk, A. (2006). Meslek etiği ve meslek etiğinin meslek yaşamı

- üzerindeki etkileri. *Balıkesir Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 9(16), 59–86.
- Ingensiep, H. W., Meinhardt, M. (2010). Introduction: Food ethics in a globalized world—Reality and utopia. in, Franz-Theo Gottwald, Hans Werner Ingensiep, Marc Meinhardt (Eds.) *Food ethics* (pp. 1–4). Springer.
- Kaplan, Ç. (2009). Kamu yönetiminde etik ve kamu çalışanlarının etik kavramını algılayışları. *SDÜ İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 14(3), 343–355.
- Klavuz, R. (2004). Etik sistemler ve kamu yönetimi etiği açısından görünüşleri. *İstanbul Üniversitesi Siyasal Bilgiler Fakültesi Dergisi*, (30), 15–29.
- Korthals, M. (2015). Ethics of food production and consumption. In R. J. Herring (Ed.), *The Oxford handbook of food, politics, and society* (pp. 231–250). Oxford University Press.
- Kuçuradi, İ. (2003). Etik ve etikler. *Türkiye Mühendislik Haberleri*, 423 (1), 7-9..
- Lazarides, H. N., & Goula, A. M. (2018). Sustainability and ethics along the food supply chain. In R. Costa & P. Pittia (Eds.), *Food ethics education: Integrating food science and engineering knowledge into the food chain* (pp. 41-61). Springer.
- Loo, C. (2019). Access to food. In D. M. Kaplan & P. B. Thompson (Eds.), *Encyclopedia of food and agricultural ethics* (pp. 9–15). Springer.
- Mahmutoğlu, A. (2009). Etik ve ahlak: Benzerlikler, farklılıklar ve ilişkiler. *Türk İdare Dergisi*, 81(463–464), 225–249.
- Maurice, G. D. S. (2019). Cooking, food consumption, and globalization: Ethical considerations. In D. M. Kaplan & P. B. Thompson (Eds.), *Encyclopedia of food and agricultural ethics* (pp. 498–506). Springer.
- McElhatton, A. (2018). The ethics of consumption. In R. Costa & P. Pittia (Eds.), *Food ethics education: Integrating food science and engineering knowledge into the food chain* (pp. 63–84). Springer.
- Mephram, T. B. (2000). The role of food ethics in food policy. *Proceedings of the Nutrition Society*, 59, 609–618.
- Olsen, N. V., Banati, D. (2014). Ethics in food safety management. in *Food Safety Management A Practical Guide for the Food Industry*, pp.1115-1125.
- Özmen, F., Güngör, A. (2008). Ethics in education supervision. *İnönü Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 9(15), 137–155.
- Peerzada, R. İ. (2019). Uluslararası hukukta gıda hakkı (Yayımlanmış doktora tezi). İhsan Doğramacı Bilkent Üniversitesi, Ekonomi ve Sosyal Bilimler Enstitüsü, Hukuk Ana Bilim Dalı, Kamu Hukuku Bilim Dalı. Sandler, R. L. (2015). *Food ethics: The basics*. Routledge.
- Schrempf-Stirling, J. (2018). Ethical issues in the food supply chain. In R. Costa & P. Pittia (Eds.), *Food ethics education: Integrating food science and engine-*

ering knowledge into the food chain (pp. 85-103) Springer.

- Seebauer, E. G. (2013). Fundamentals of ethics: The use of virtues. In J. P. Clark & C. Ritson (Eds.), *Practical ethics for food professionals: Ethics in research, education and the workplace*. Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781118506394.ch1>
- Shome, S. (2015). The social vision of the alternative food movement. In R. J. Herring (Ed.), *The Oxford handbook of food, politics, and society* (pp. 523–542). Oxford University Press.
- Thompson, P. B. (2016). The emergence of food ethics. *Food Ethics*, 1, 61–74.
- Thompson, P. B., Kaplan, D. M. (Eds.). (2014). *Encyclopedia of food and agricultural ethics* (pp. v–vi). Springer.
- Usta, A. (2010). Kamu görevlisinin etik amaç ve ahlaki yükümlülüğüne yönelik bir değerlendirme. *Türk İdare Dergisi*, (Eylül, Sayı:468), 159-181.
- Yavuz-Düzgün, M., Altuntaş, U., Gültekin-Özgüven, M., & Ozcelik, B. A. (2018). Communicating food safety: Ethical issues in risk communication. In R. Costa & P. Pittia (Eds.), *Food ethics education: Integrating food science and engineering knowledge into the food chain* (pp.157-166). Springer.
- Yetişken, H. (2005). Meslek normlarının etik imkân ve sınırları. *Hacettepe Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Dergisi*, 22(1), 73-78.