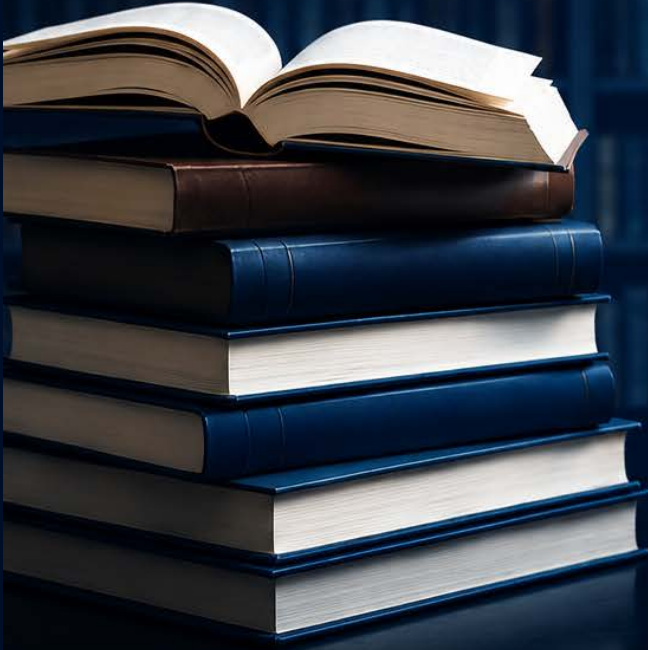


VETERİNER HEKİMLİK ALANINDA
GÜNCEL KONULAR VE
AKADEMİK DEĞERLENDİRMELER

Editör: Prof.Dr. Mehmet Şükrü GÜLAY



yaz
yayınları

Veteriner Hekimlik Alanında
Güncel Konular ve Akademik Değerlendirmeler

Editör

Prof.Dr. Mehmet Şükrü GÜLAY

yaz
yayınları

2026

**Veteriner Hekimlik Alanında Güncel
Konular ve Akademik Değerlendirmeler**

Editör: Prof.Dr. Mehmet Şükrü GÜLAY

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-5450-38-8

Ekim 2026 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Kedi ve Köpeklerde Katarakt ve Lens Luksasyonu: Tanı ve Tedavi Yaklaşımları	1
<i>Aynur DEMİR</i>	
Köpeklerde Nazolakrimal Kanal Hastalıkları ve Tedavisi	18
<i>Aynur DEMİR, Mehtap Tuğba ÖZDEMİR</i>	
Veteriner Hekimlikte ROC Analizi	35
<i>Merve AYYILDIZ AKIN</i>	
Assessment of the Normality Assumption in Veterinary Research: Importance, Methods, and Common Errors.....	53
<i>Merve AYYILDIZ AKIN</i>	
Pelleted Total Mixed Ration (PTMR): A Contemporary Approach to Ruminant Nutrition.....	70
<i>Yahya IŞIK</i>	
Civa Toksisitesinin Testis Üzerindeki Etkileri ve Flavonoidlerin Koruyucu Rolü	91
<i>Merve KAHRAMANOĞULLARI, Mine ERİŞİR</i>	
Küresel İklim Krizi Sonucu Tropikal Zoonotik Hastalıkların Ülkemizde Halk Sağlığına Etkisi.....	118
<i>Alp Emre YILDIZ</i>	
Bacterial Respiratory Diseases in Guinea Pigs.....	133
<i>Deha Ali DENİZ, Çağatay NUHAY, Oğuzhan AYAR</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

KEDİ VE KÖPEKLERDE KATARAKT VE LENS LUKSASYONU: TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Aynur DEMİR¹

1. GİRİŞ

Lens, gözün optik sisteminin temel bileşenlerinden biri olup ışığın retina üzerine odaklanmasına katkıda bulunan şeffaf, bikonveks ve avasküler bir yapıdır. İrisin posteriorunda yer alan lens, ekvator bölgesinden kapsüle tutunan zonüler lifler aracılığıyla normal anatomik pozisyonunda tutulur. Köpek ve kedilerde lens yaklaşık 9–12 mm çapında ve 6–8 mm kalınlığındadır. Yapısının yaklaşık %65'ini su, %35'ini proteinler oluştururken mineraller, karbonhidratlar ve lipidler daha küçük bir bölümünü meydana getirir.

Lens, yaşamın ilerleyen dönemlerinde kan damarı ve innervasyon içermediğinden metabolik gereksinimlerini büyük ölçüde aköz hümmör aracılığıyla karşılar. Lens proteinlerinin fizyolojik yapısının ve lens içerisindeki su-elektrolit dengesinin korunması, saydamlığın devamı açısından büyük önem taşır. Lens proteinlerinin yapısında meydana gelen bozulmalar ve lens liflerinin şeffaflığını kaybetmesi katarakt oluşumuyla sonuçlanırken, zonüler yapıların gelişimsel veya dejeneratif bozuklukları lens instabilitesi, subluksasyonu veya luksasyonuna yol açabilir.

¹ Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-5471-1655.

Kedi ve köpeklerde lens hastalıklarına klinik yaklaşım yalnızca lens opasitesinin veya pozisyon değişikliğinin saptanmasıyla sınırlı değildir. Hastanın görme fonksiyonu, lens değişikliğinin primer veya sekonder niteliği, eşlik eden üveit veya glokomun varlığı, vitreus ve retinanın durumu ile olası cerrahi tedaviye uygunluk birlikte değerlendirilmelidir. Bu nedenle sistematik lens muayenesi, doğru tanı ve tedavi planlamasının temelini oluşturur.

2. LENSİN KLİNİK MUAYENESİ

Lens muayenesinde iki temel özellik değerlendirilmelidir: optik saydamlık ve anatomik pozisyon. Normal lens optik olarak şeffaftır ve irisin posteriorunda merkezi konumunu korur. Lensin saydamlığındaki bozulmalar başlıca kataraktı düşündürürken, lens pozisyonundaki değişiklikler zonüler instabilite, subluksasyon veya luksasyon açısından değerlendirilmelidir.

Lens muayenesinin pupilla dilatasyonundan hem önce hem de sonra gerçekleştirilmesi önemlidir. Farmakolojik midriyazis öncesinde pupiller ışık refleksleri kaydedilmelidir. Bununla birlikte glokomdan şüphelenilen veya glokom tanısı konmuş gözlerde ve özellikle lens instabilitesi şüphesinde farmakolojik midriyazis genellikle uygun değildir. Bu olgularda loş ortamda gelişen fizyolojik midriyazisten yararlanılması tercih edilebilir.

Uzaktan direkt oftalmoskopi, lensin optik saydamlığının ilk değerlendirilmesinde yararlı bir yöntemdir. Fundustan elde edilen tapetal refle üzerinde kornea, aköz hümör, lens veya vitreusta bulunan opasiteler koyu gölgeler şeklinde izlenebilir. Paralaks tekniği ise opasitenin lens içerisindeki lokalizasyonunun belirlenmesine yardımcı olur. Gözlemcinin hareketi sırasında lens merkezinin anteriorundaki opasitelerin ters, posteriorundaki opasitelerin aynı yönde hareket ediyor gibi görülmesi; nükleer

opasitelerin ise nispeten sabit kalması lokalizasyon açısından yararlıdır.

Lensin ayrıntılı değerlendirilmesinde yarıık lamba biyomikroskopisi daha yüksek doğruluk sağlar. Oblik yarıık ışık demeti yardımıyla kapsül, korteks ve nükleustaki değişiklikler ile lensin göz içerisindeki pozisyonu değerlendirilebilir. Direkt oftalmoskopi de lensin büyütülerek incelenmesine olanak sağlar. Oküler ultrasonografi ise özellikle yoğun katarakt veya anterior segment opasitesi nedeniyle lensin ve posterior segmentin doğrudan görüntülenemediği durumlarda önem kazanır. Ultrasonografi ile katarakt, kapsül rüptürü, subluksasyon/luksasyon, persistan hiyaloid arter ve bazı gelişimsel lens anomalileri değerlendirilebilir.

3. KATARAKT

Katarakt, lens lifleri ve/veya lens kapsülünde gelişen fizyolojik olmayan opasifikasyon olarak tanımlanır. Opasitenin büyüklüğü, yoğunluğu ve görme ekseninde yerleştiği lokalizasyonuna bağlı olarak görme fonksiyonu değişen derecelerde etkilenebilir. Kataraktlar lokalizasyon, gelişim evresi, morfolojik özellik ve etiyoloji gibi farklı kriterlere göre sınıflandırılabilir. Klinik uygulamada özellikle kataraktın gelişim evresi ve tipi, hastalığın progresyonunun ve cerrahi tedavi olasılığının değerlendirilmesinde önemlidir.

Katarakt, yaşla birlikte gelişen fizyolojik nükleer sklerozdan ayrılmalıdır. Nükleer skleroz lens çekirdeğinin yaşa bağlı yoğunlaşmasıdır ve genellikle bilateral ve simetriktrir. Kataraktan farklı olarak belirgin görme kaybına yol açmaz ve fundusun görüntülenmesine çoğunlukla izin verir.

3.1. Sınıflandırma

Kataraktlar başlangıç yaşına göre konjenital, juvenil ve senil olarak sınıflandırılabilir. Köpek ve kedilerde yaşamın yaklaşık 6–8. haftasından önce mevcut olan kataraktlar konjenital, daha sonra ortaya çıkanlar ise edinsel olarak değerlendirilir. Konjenital kataraktlara mikroftalmi, persiste pupiller membran, persiste hiyaloid arter ve persiste hiperplastik tunika vasküloza lentis/persiste hiperplastik primer vitreus gibi gelişimsel anomaliler eşlik edebilir.

Juvenil kataraktlar genç hayvanlarda ortaya çıkar ve diabetes mellitus, travma, intoksikasyon veya radyasyon gibi belirlenebilir bir neden bulunmadığında kalıtsal köken göz önünde bulundurulmalıdır. Kalıtsal kataraktlar sıklıkla bilateral ve progresif seyir gösterir ve çoğunlukla lens korteksinde, özellikle posterior kutup çevresinde başlar.

Senil kataraktlar ileri yaştaki hayvanlarda görülür ve genellikle yavaş progresyon gösterir. Bu olgularda nükleer skleroz ile gerçek lens opasifikasyonunun birbirinden ayrılması önem taşır.

Kataraktlar gelişim evresine göre ise insipient, immatür, matür ve hipermatür olarak değerlendirilebilir. Bu sınıflandırma yalnızca opasitenin tanımlanması açısından değil, görme fonksiyonunun değerlendirilmesi, lens kaynaklı komplikasyonların öngörülmesi ve cerrahi zamanlamanın belirlenmesi açısından da klinik öneme sahiptir.

3.2. Etiyoloji ve Patogenezi

Katarakt gelişiminin temelinde lensin normal saydamlığının bozulması yer alır. Lens saydamlığının sürdürülebilmesi, lens proteinlerinin fizyolojik yapısının ve lens içi metabolik dengenin korunmasına bağlıdır. Lens avasküler bir yapı olduğundan metabolizması için gerekli maddelerin alınması

ve metabolik ürünlerin uzaklaştırılması aköz hümör ve lens kapsülü aracılığıyla gerçekleşir. Glukoz lensin başlıca enerji kaynağıdır. Lens proteinlerinde meydana gelen yapısal değişiklikler ve lens liflerinin saydamlığını kaybetmesi sonucunda katarakt gelişir. Bu değişiklikler kalıtsal defektler, metabolik bozukluklar, beslenme yetersizlikleri, toksik maddeler ve radyasyon, elektriksel hasar veya travma gibi fiziksel etkenlerle ilişkili olabilir.

Etiyolojik açıdan kataraktlar primer ve sekonder olarak değerlendirilebilir. Primer kataraktlarda lens opasifikasyonu temel patolojik değişiklik iken, sekonder kataraktlar sistemik veya başka bir intraoküler hastalığın sonucu olarak gelişebilir. Primer ve sekonder kataraktların birbirinden ayrılması her zaman kolay olmamakla birlikte, bu ayrım tedavi planlaması, cerrahi başarı beklentisi ve özellikle kalıtsal olgularda hayvanın damızlık olarak kullanılması açısından önem taşır.

Kalıtsal kataraktlar, özellikle köpeklerde önemli primer katarakt nedenlerinden biridir. Juvenil dönemde ortaya çıkan bir kataraktta diabetes mellitus, travma, intoksikasyon ve radyasyon gibi edinsel nedenlerin bulunmaması veya güvenilir biçimde dışlanması, kalıtsal köken olasılığını artırır. Kalıtsal kataraktlar sıklıkla bilateral ve progresif karakterdedir ve çoğunlukla lens korteksinde gelişir. Literatürlerde konjenital kalıtsal katarakt için Cavalier King Charles Spaniel, İngiliz Cocker Spaniel, Old English Sheepdog, Golden Retriever, Labrador Retriever, Minyatür Schnauzer ve West Highland White Terrier; juvenil kalıtsal katarakt için ise Afghan Hound, Amerikan ve İngiliz Cocker Spaniel, Bedlington Terrier, Boston Terrier, West Highland White Terrier, Jack Russell Terrier, Toy Schnauzer, Alman Çoban Köpeği, Chesapeake Bay Retriever, Golden Retriever, Labrador Retriever, Great Münsterländer, Poodle ve Welsh Springer Spaniel gibi çok sayıda predispoze ırk bildirilmektedir. Bununla birlikte kalıtsal göz hastalıklarının

görülme sıklığı ve ırk predispozisyonları bölgesel farklılık gösterebilir.

Metabolik kataraktlar içerisinde köpeklerde en önemli neden diabetes mellitustur. Diabetes mellitus sırasında aköz hüümördeki glukoz konsantrasyonunun artması lens içi glukoz metabolizmasını etkiler. Glukoz miktarı hekzokinazın metabolize edebileceği kapasiteyi aştığında aldoz redüktaz yolu önem kazanır ve glukoz sorbitole dönüştürülür. Lens içerisinde biriken sorbitol ozmotik etki oluşturarak suyun lens içerisine geçmesine neden olur. Bunun sonucunda lens liflerinde şişme, lens hacminde artış ve protein yapısında bozulma meydana gelir. Klinik olarak intümesan katarakt ve lens sütürleri boyunca karakteristik su yarıkları gelişebilir. Diyabetik kataraktlar köpeklerde sıklıkla hızlı ilerler ve çoğunlukla kortikal özellik gösterir. Bununla birlikte morfolojik olarak diğer kortikal kataraktlardan kesin biçimde ayırt edilmelerini sağlayan spesifik bir görünüm bulunmamaktadır.

Diyabetik kataraktın türler arasındaki görölme sıklığı da farklılık göstermektedir. Literatürlerde diyabetik köpeklerde katarakt gelişiminin oldukça yaygın olduğu, buna karşılık diabetes mellitus kedilerde de görölmesine rağmen diyabetik kataraktın kedilerde daha az yaygın olduğu belirtilmektedir. Bu farklılığın, yaşlı kedilerin lensinde aldoz redüktaz aktivitesinin köpeklere göre daha düşük olmasıyla ilişkili olabileceği bildirilmektedir.

Diğer intraoküler hastalıklara sekonder gelişen kataraktlar, komplike katarakt (cataracta complicata) olarak da tanımlanmaktadır. Göz içerisindeki besin maddelerinin fizyolojik dengesini değiştiren, toksik metabolitlerin oluşumuna neden olan veya inflamatuvar mediyatörlerin düzeyini artıran hastalıklar lens saydamlığını bozarak katarakt gelişimine katkıda bulunabilir. Üveit, glokom, lens luksasyonu, retinal displazi ve köpeklerde

progresif retinal atrofi (PRA) gibi kalıtsal retinal dejenerasyonlar kataraktla ilişkili başlıca oküler hastalıklar arasında yer almaktadır. Bununla birlikte literatürlerde bu hastalıkların katarakt oluşumuna yol açtığı mekanizmaların tümüyle açıklığa kavuşmadığı özellikle belirtilmektedir. Sekonder kataraktlar kapsüller, kortikal veya nükleer yerleşimli olabileceği gibi birden fazla lens bölgesini birlikte de etkileyebilir.

Özellikle retinal hastalıklarla ilişkili kataraktlarda altta yatan primer hastalığın belirlenmesi klinik açıdan önemlidir. Lens opasitesinin belirgin olması, görme kaybının yalnızca katarakta bağlanmasına neden olmamalıdır. Primer retinal hastalığa bağlı olarak görme potansiyelinin bulunmadığı olgularda lensin cerrahi olarak uzaklaştırılması fonksiyonel görmenin geri kazanılmasını sağlamayabilir.

Beslenmeye ve toksik etkenlere bağlı kataraktlar da sekonder kataraktların nedenleri arasındadır. Çalışmalarda lens proteinlerinin fizyolojik yapısının metabolik etkiler, bazı eksiklik hastalıkları, yıkım ürünleri ve intoksikasyonlar sonucunda bozulabileceği; toksik nedenler arasında özellikle naftalenlerin yer aldığı belirtilmektedir. Bu etkenlerin ortak sonucu lens proteinlerinin ve lens liflerinin normal saydamlığının bozulmasıdır.

Radyasyon ve elektriksel hasar, kataraktın daha seyrek görülen fiziksel nedenleri arasındadır. Özellikle gözün radyoterapi alanının içerisinde veya bu alana yakın bulunduğu köpeklerde radyasyona bağlı katarakt gelişebilir. Literatürde infraruj, ultraviyole, mikrodalga ve X ışınları ile radyoaktif maddelere maruziyet de katarakt gelişimiyle ilişkilendirilmektedir. Elektrik çarpması da daha nadir olmakla birlikte katarakt oluşumuna neden olabilen fiziksel etkenlerden biridir.

Travmatik kataraktlar, özellikle lens kapsülünün bütünlüğünü bozan penetran oküler yaralanmalar sonucunda gelişir. Kapsüler hasarın küçük olduğu ve hızla kapandığı bazı olgularda lens opasitesi lokalize kalabilir ve progresyon göstermeyebilir. Buna karşılık daha geniş kapsüler yaralanmalarda lens materyalinin kapsüler kese dışına çıkması ve daha yaygın lens opasifikasyonu meydana gelebilir. Şiddetli penetran yaralanmalar total kataraktla sonuçlanabilir. Kapsül rüptürü sonrasında lens proteinlerinin ön kamaraya açığa çıkması belirgin intraoküler inflamasyona neden olabilir; geniş kapsüler rüptürlerde şiddetli fakoklastik üveit gelişebilir. Bakteriyel kontaminasyonun eşlik etmesi inflamatuvar yanıtın şiddetini daha da artırabilir.

3.3. Klinik Bulgular ve Tanı

Kataraktın klinik görünümü opasitenin lokalizasyonuna, yaygınlığına ve gelişim evresine bağlıdır. Küçük ve periferik opasiteler belirgin görme bozukluğu oluşturmadan seyredebilirken, optik aksı etkileyen veya lensin büyük bölümünü tutan opasiteler görme fonksiyonunda giderek artan kayba neden olabilir.

Tanıda lensin yalnızca opak olup olmadığı değil, opasitenin kapsüler, subkapsüler, kortikal veya nükleer lokalizasyonu, yaygınlığı ve progresyon derecesi belirlenmelidir. Ayrıca kataraktın primer mi yoksa başka bir oküler veya sistemik hastalığa sekonder mi geliştiği araştırılmalıdır.

Kataraktın retina ve fundusun değerlendirilmesini engellediği olgularda yardımcı tanı yöntemleri önem kazanır. Özellikle cerrahi planlanan hastalarda oküler ultrasonografi ile posterior segmentin anatomik bütünlüğü; gerekli durumlarda elektroretinografi (ERG) ile retinal fonksiyon değerlendirilmelidir. ERG retinanın fonksiyonunu, ultrasonografi

ise posterior segmentin anatomik yapısını değerlendirir; dolayısıyla bu iki yöntem birbirinin alternatifi değildir.

3.4. Tedavi

Kataraktın oluşturduğu lens opasitesini ortadan kaldırarak görmeyi yeniden sağlayan temel yaklaşım cerrahidir. Yapılan çalışmalarda katarakt gelişimini medikal yöntemlerle önlemeye veya ilerlemesini durdurmaya yönelik girişimlerin yeterli etkinlik göstermediği; matür katarakta görmenin iyileştirilmesinin lens ekstraksiyonu ile mümkün olduğu belirtilmektedir.

Günümüzde katarakt cerrahisinde temel ekstrakapsüler yaklaşım fakoemülsifikasyondur. Klasik ekstrakapsüler lens ekstraksiyonu ise lens materyalinin çok sert olması gibi fakoemülsifikasyonun uygun olmadığı sınırlı sayıdaki olguda kullanılabilir. İntrakapsüler lens ekstraksiyonu ise lensin kapsülüyle birlikte çıkarılmasını ifade eder ve temel olarak lens luksasyonu gibi durumlarda gündeme gelir.

Cerrahi başarının önemli belirleyicilerinden biri doğru hasta seçimidir. İdeal aday genel sağlık durumu iyi, başka önemli bir oküler hastalığı bulunmayan ve progresif immatür katarakta sahip hastadır. Bununla birlikte ileri yaş tek başına cerrahi kontrendikasyon oluşturmaz.

İmmatür dönemde gerçekleştirilen cerrahinin bazı avantajları vardır. Bu dönemde lens materyalinin daha yumuşak olması daha kısa cerrahi süre ve daha düşük ultrason enerjisi gereksinimi sağlayabilir; ayrıca lens kaynaklı üveit daha hafif olabilir. Diyabetik kataraktların hızlı ilerleme eğilimi nedeniyle bu hastaların erken dönemde oftalmolojik değerlendirmeye alınması özellikle önemlidir.

4. LENS İNSTABİLİTESİ, SUBLUKSASYONU VE LUKSASYONU

4.1. Tanım ve Sınıflandırma

Lens, zonüler liflerin bütünlüğü sayesinde normal anatomik konumunda tutulur. Zonüler liflerin gelişimsel anomalileri, dejenerasyonu veya kopması lens desteğinin kaybolmasına ve lensin normal pozisyonundan uzaklaşmasına neden olur.

Subluksasyon, lensin zonüler bağlantılarının kısmen kaybolduğu ve lensin kısmi olarak yer değiştirdiği durumu ifade eder. Tam luksasyonda ise lens zonüler bağlantılarından ayrılmıştır. Lens anterior kamaraya doğru yer değiştirdiğinde anterior lens luksasyonu, vitreus içerisine doğru yer değiştirdiğinde ise posterior lens luksasyonu olarak tanımlanır.

4.2. Predispozisyon ve Etiyoloji

Lens luksasyonu köpeklerde kedilere göre belirgin şekilde daha sık görülmektedir. Köpeklerde Dandie Dinmont Terrier, Fox Terrier, Alman Av Terrieri, Jack Russell Terrier, Tibetan Terrier, Welsh Terrier, Border Collie ve Shar Pei gibi bazı ırklarda primer lens luksasyonuna yatkınlık tanımlanmıştır. Kedilerde ise belirgin bir ırk predispozisyonu bildirilmemektedir.

Primer lens luksasyonu özellikle bazı terrier ırkları, Tibetan Terrier ve Shar Pei'de kalıtsal zonüler bozuklukla ilişkilidir. Hastalık çoğunlukla bilateraldir; ancak iki gözde aynı anda klinik olarak belirgin hale gelmeyebilir. Bu nedenle tek gözde lens instabilitesi veya luksasyonu saptanan predispoze bir köpekte kontralateral göz mutlaka dikkatle değerlendirilmelidir.

Sekonder lens luksasyonu ise kronik intraoküler inflamasyon, kronik glokom ve buna bağlı buftalmi, uzun süreli hipermatür katarakt, yaşa bağlı zonüler dejenerasyon ve travma sonucunda gelişebilir. Kronik üveitte zonüler liflerin

dejenerasyonu ve parçalanması lens desteğinin kaybolmasına neden olurken, kronik glokomda globun genişlemesi zonülleri mekanik olarak gererek instabilite oluşturabilir. Hipermatür katarakta lensin küçülmesi ve eşlik eden fakolitik inflamasyon da zonüler desteği bozabilir.

4.3. Klinik Bulgular

Lens instabilitesinin erken dönemde tanınması önemlidir. Pupilla dilate edilmeden önce iris profilinin değerlendirilmesi değerli bilgiler sağlayabilir. Normal lens, irisin posterior yüzeyini destekleyerek iris profilinin normal konveks görünümünü korumasına yardımcı olur. Posterior subluksasyonda bu destek azaldığında iris düzleşebilir veya konkav görünüm kazanabilir.

Zonüler bütünlük kaybını düşündüren başlıca bulgular iridodonezis, fakodonezis, afakik hilal, anterior kamara derinliğinde değişiklik ve anterior vitreus prolapsusudur. İridodonezis göz hareketleri sırasında irisin, fakodonezis ise lensin titremesidir. Pupilla kenarı ile lens ekvatoru arasında lens bulunmayan alanın görülmesi karakteristik afakik hilali (aphakic crescent) oluşturur.

Anterior lens luksasyonunda lens kısmen veya tamamen ön kamaraya geçer. Bu durum kornea endoteli ile lens arasında temas, fokal veya diffüz korneal ödem, üveit, pupiller blok ve sekonder glokom gelişimine yol açabilir. Lensin ön kamarada sıkışması iridokorneal açının kapanmasına ve/veya pupiller bloğa neden olarak göz içi basıncında hızlı artış oluşturabilir. Bu nedenle görmenin korunabildiği anterior lens luksasyonu acil bir klinik durumdur.

Lens-kornea temasının uzun sürmesi kornea endotelinde hasara ve korneal ödeme neden olabilir. İleri olgularda büllöz keratopati, korneal ülserasyon, sekonder enfeksiyöz keratit, kollajenolizis ve hatta korneal perforasyon gelişebilir.

Posterior lens luksasyonunda ise lens vitreus içerisine doğru yer değiştirir. Anterior luksasyona kıyasla klinik belirtiler daha hafif olabilir ve tanı daha güçtür. Anterior kamaranın derinleşmesi ve iridodonezis önemli muayene bulgularıdır.

4.4. Tanı

Tanı sistematik oftalmolojik muayeneye dayanır. Lens instabilitesi şüphesinde farmakolojik midriyazis uygulanmadan önce iris profili, anterior kamara derinliği, iridodonezis, fakodonezis, vitreus prolapsusu ve afakik hilal araştırılmalıdır.

Yarık lamba biyomikroskopisi lens pozisyonunun ve zonüler instabilite bulgularının ayrıntılı değerlendirilmesini sağlar. Lensin veya anterior segmentin doğrudan değerlendirilmesinin güç olduğu durumlarda ultrasonografi, lensin pozisyonunun ve eşlik eden vitreoretinal değişikliklerin belirlenmesine yardımcı olur.

Tanıda en önemli noktalardan biri, primer lens luksasyonuna bağlı gelişen sekonder glokom ile primer kronik glokoma sekonder gelişen lens luksasyonunun ayrılmasıdır. İleri olgularda bu ayrım güçleşebilir; ancak hastalığın patogenezi ve tedavi planı açısından önem taşır.

4.5. Tedavi

Tedavi lensin lokalizasyonuna, instabilitenin derecesine, göz içi basıncına, kornea ve retinanın durumuna ve görme potansiyeline göre belirlenir.

Anterior lens luksasyonu görmeyi tehdit eden komplikasyonların hızla gelişebilmesi nedeniyle genellikle cerrahi yaklaşım gerektirir. Tam olarak lukse olmuş lens çoğunlukla intrakapsüler lens ekstraksiyonu ile kapsülüyle birlikte çıkarılır. Bazı sublukse lenslerin ise uygun olgularda fakoemülsifikasyonla uzaklaştırılabileceği belirtilmektedir.

Subluksasyon ve bazı posterior luksasyon olguları medikal olarak izlenebilir. Literatürlerde bu olgularda pupillanın miyotik tutulması yoluyla lensin anteriora geçişinin önlenmesine yönelik yaklaşım tanımlanmaktadır. Buna karşılık anterior lens luksasyonu medikal tedaviyle yönetilmesi gereken bir durum olarak değerlendirilmemektedir.

Lens luksasyonunun sekonder olduğu olgularda yalnızca lensin pozisyonuna odaklanılmamalıdır. Kronik glokom, üveit, hipermatür katarakt veya travma gibi primer patolojinin belirlenmesi, tedavi ve prognozun doğru değerlendirilmesi açısından zorunludur.

4.6. Prognoz

Lens luksasyonunda prognoz, tanının konulduğu evre ve gelişmiş sekonder komplikasyonlarla yakından ilişkilidir. Özellikle anterior luksasyonda lens-kornea teması ve sekonder glokom gelişmeden önce gerçekleştirilen erken müdahale görmenin korunması açısından önemlidir. Kronik korneal endotel hasarı, kontrol edilemeyen glokom, retina dekolmanı veya ileri intraoküler inflamasyon gelişmiş gözlerde görsel prognoz olumsuz etkilenir.

Primer lens instabilitesinin bilateral karakteri nedeniyle tek gözün tedavi edilmesi hastalığın klinik yönetimini tamamlamaz; karşı göz uzun dönem izlenmelidir. Sekonder luksasyonlarda ise prognoz büyük ölçüde altta yatan hastalığın şiddetine ve kontrol edilebilirliğine bağlıdır.

5. SONUÇ

Kedi ve köpeklerde lens hastalıklarının klinik değerlendirilmesinde saydamlık, pozisyon ve fonksiyon birlikte ele alınmalıdır. Katarakt lens saydamlığının, lens subluksasyonu ve luksasyonu ise başlıca zonüler desteğin bozulduğu hastalıkları

temsil eder. Bununla birlikte bu bozuklukların klinik önemi yalnızca lensle sınırlı değildir; üveit, glokom, korneal endotel hasarı, vitreus değişiklikleri ve retinal hastalıklar hem tedavi kararını hem de görsel prognozu önemli ölçüde etkileyebilir.

Kataraktlı hastada temel klinik hedef, kataraktın tipi ve gelişim evresinin belirlenmesinin yanı sıra görme kaybının gerçekten lens kaynaklı olduğunun ortaya konması ve retina ile posterior segmentin cerrahi sonrası görmeyi destekleyebilecek durumda olduğunun değerlendirilmesidir. Lens instabilitesinde ise erken klinik bulguların tanınması özellikle önemlidir; çünkü subluksasyon aşamasındaki bir hastalık anterior luksasyon, sekonder glokom ve korneal hasar gelişmesiyle kısa sürede görmeyi tehdit eden bir tabloya dönüşebilir.

KAYNAKLAR

1. Andrews, A. L. M. M., Kafarnik, C., & Fischer, M.-C. (2025). Prevalence and outcome of lens capsule disruption in routine canine cataract surgery: A retrospective study of 520 eyes (2012–2019). *Veterinary Ophthalmology*, 28(2), 141–149. <https://doi.org/10.1111/vop.13090> PubMed
2. Appelboam, H. (2024). Canine cataracts. *Companion Animal*, 29(1). <https://doi.org/10.12968/coan.2023.0053>
3. Arad, D., Ofri, R., Sebbag, L., Rimer, D., & Mazaki-Tovi, M. (2025). The effect of glycemic control on diabetic cataract progression rate in dogs: A preliminary study. *The Veterinary Journal*, 314, 106491. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2025.106491> ScienceDirect
4. Bowyer, A. N., Lassaline, M. E., & Holt, E. (2025). An evaluation of intracapsular lens extraction and transcorneal lens reduction for treatment of anterior lens luxation in dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 28(2), 190–196. <https://doi.org/10.1111/vop.13159> PubMed
5. Edelmann, M. L., Mohammed, H. O., & Ledbetter, E. C. (2022). Retrospective evaluation of phacoemulsification and aspiration in 182 eyes: Visual outcomes and CDE-predictive value. *Veterinary Ophthalmology*, 25, 316–325. <https://doi.org/10.1111/vop.12978>
6. Fukumoto, S., et al. (2025). Traction suture fixation technique using a capsular tension ring fragment for severe lens displacement during cataract surgery in dogs. *Veterinary Ophthalmology*. <https://doi.org/10.1111/vop.13167> Wiley Online Library
7. Hsu, K. (2025). The argument for two-handed cataract surgery in veterinary ophthalmology. *Veterinary Ophthalmology*,

28(2), 553–569. <https://doi.org/10.1111/vop.13244> Wiley Online Library

8. Kim, K., Kang, Y.-S., & Kim, J. Y. (2025). Effects of intracameral tissue plasminogen activator injection on posterior capsular opacification, fibrin formation, and intraocular pressure in dogs after phacoemulsification. *Veterinary Ophthalmology*, 28(6), 917–925. <https://doi.org/10.1111/vop.13277> Wiley Online Library
9. King, C., Stine, J. M., Welihozkiy, A., & Baldwin, T. L. (2025). Chemical ciliary body ablation in dogs with chronic glaucoma and anterior lens luxation: A retrospective review from 2017 to 2022. *Veterinary Ophthalmology*, 28(2), 315–322. <https://doi.org/10.1111/vop.13217> PubMed
10. Krishnan, H., Hetzel, S., McLellan, G. J., & Bentley, E. (2020). Comparison of outcomes in cataractous eyes of dogs undergoing phacoemulsification versus eyes not undergoing surgery. *Veterinary Ophthalmology*, 23, 286–291.
11. Lee, E., Kang, S., Jeong, D., & Seo, K. (2023). Comparison of the outcomes of phacoemulsification versus topical medication alone in canine diabetic cataracts: A retrospective study. *Journal of Veterinary Science*, 24(6), e86. <https://doi.org/10.4142/jvs.23164>
12. Matković, M., Mamić, M., & Plichta, V. (2024). Diagnosis and treatment of lens luxation in dogs. *Croatian Veterinary Report*, 32(3), 63–65. hrcak.srce.hr
13. Thomasy, S. M. (2024). Dislocation of the lens in small animals. *Merck Veterinary Manual*. Merck Veteriner El Kitabı

14. Wegg, M. L., Pollard, D., & Ofri, R. (2023). Retrospective evaluation of pre-surgical electroretinography results in a mixed-breed canine population presented for cataract removal surgery. *Veterinary Ophthalmology*, 26(2), 145–154.
15. Gelatt, K. N., & Plummer, C. E. (2022). Canine cataracts, lens luxations, and surgery. In *Essentials of veterinary ophthalmology*. Wiley.

KÖPEKLERDE NAZOLAKRİMAL KANAL HASTALIKLARI VE TEDAVİSİ

Aynur DEMİR¹

Mehtap Tuğba ÖZDEMİR²

1. GİRİŞ

Köpeklerde nazolakrimal kanal sistemi, gözyaşı filminin oküler yüzeyden nazal boşluklara taşınmasını sağlayan ve oküler yüzey bütünlüğünün korunmasında önemli rol oynayan anatomik bir yapıdır. Konjenital, gelişimsel ve edinsel bozuklukları epifora, oküler akıntı ve rekürren enfeksiyonlarla seyredebilir. Bu bölümde sistemin embriyolojisi, anatomisi ve fizyolojisi ile klinik bulgular, tanı yöntemleri ve medikal/cerrahi tedavi seçenekleri ele alınmaktadır (17).

2. EMBRİYOLOJİ

Nazolakrimal kanal sistemi, lateral nazal kıvrım ile maksiller çıkıntı arasındaki nazolakrimal oluğun yüzey ektoderminden köken alır. Köpekte gebeliğin yaklaşık 22–26. günlerinde ektodermal hücreler mezenşime invagine olarak nazolakrimal kanalın temelini oluşturan solid bir kord meydana getirir. Bu kord kraniyal yönde oküler bölgeye, kaudal yönde nazal boşluğa uzanır; kraniyal uçtan gelişen tomurcuklar superior ve inferior kanaliküller ile lakrimal punktumların öncüllerini

¹ Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-5471-1655.

² Doktora Öğrencisi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, ORCID: 0009-0001-3907-2306

oluşturur. Gelişimin son döneminde kanalizasyonla lümen oluşur ve sistem normal koşullarda doğumda patent hâle gelir (17).

3. ANATOMİ

Köpeklerde nazolakrimal drenaj sistemi; üst ve alt göz kapaklarında yer alan lakrimal punktumlar, bunlara açılan superior ve inferior lakrimal kanaliküller, lakrimal kese, nazolakrimal kanal ve nazal punktumdan meydana gelmektedir. Üst ve alt lakrimal punktumlar, medial kantustan yaklaşık 2–5 mm uzaklıkta, göz kapağı kenarı ile palpebral konjonktivanın birleşim yerinde, meibomian bezlerinin sonlandığı seviyede lokalizedir. Oval ya da yarık şeklinde görünen bu açıklıklar ortalama 1 mm × 0,3 mm boyutlarında olup, uzun eksenleri göz kapağı kenarına paralel uzanır (7,17).

Lakrimal punktumlar, yaklaşık 4–7 mm uzunluğunda ve 0,5–1,0 mm çapında olan lakrimal kanaliküllere açılır. Kanaliküller orbicularis oculi kasının içinden geçerek medial kantusun ventralinde birleşir ve lakrimal keseyi oluşturur. Köpeklerde lakrimal kese, lakrimal kemiğin iç yüzeyinde yer alan hafif bir çukur içerisinde bulunan, belirgin bir kese formu göstermeyen ve esasen nazolakrimal kanalın proksimalindeki sınırlı bir genişlemeden ibaret olan bir yapıdır (7,17).

Nazolakrimal kanal, lakrimal kesenin tabanından başlayarak lakrimal kemik içinden geçerken belirgin şekilde daralır; bu bölge köpeklerde yabancı cisim tutulumu ve dakriyosistitin en sık geliştiği anatomik segment olarak klinik açıdan önem taşır. Kanal daha sonra çapı yeniden genişleyerek maksilla kemiğinin medial yüzeyindeki kemik tünelden ilerler ve nazal mukozaya ulaşır. Nazolakrimal kanalın distal ucu, genellikle ventral lateral nazal meatus içinde yer alan nazal punktumda sonlanır ve bu açıklık burun deliklerinin yaklaşık 1 cm posteriorunda bulunur. Genel anestezi altındaki köpeklerde

burun deliklerinin dilatasyonu ile bu bölgeye doğrudan erişim sağlanabilmektedir (7,8,1317).

Köpeklerin yaklaşık yarısında, nazolakrimal kanalın sert damağın oral mukozasında, kesici dişlerin hemen arkasında ve köpek dişleri hizasında yer alan ikincil bir çıkış açıklığı bulunabilir. Bu aksesuar açıklık, nazal punktuma ek olarak mevcut olabileceği gibi, bazı bireylerde nazolakrimal drenajın tek çıkış noktası olarak da görev yapabilmektedir (13).

Nazolakrimal kanalın ortalama çapı yaklaşık 1 mm olup, uzunluğu ve seyri köpeklerin kraniyofasiyal yapısına bağlı olarak belirgin farklılıklar gösterir. Brahiosefalik ırklarda kanalın normal anatomik eksenini bozulmuş olup, drenaj sistemi ters yönlü bir seyir izleyerek karakteristik U veya V şeklinde bir görünüm kazanır. Bu ırklarda nazolakrimal kanalın eğimi normosefalik köpeklere kıyasla üç ila beş kat daha dik olarak saptanmıştır. Buna karşın, alternatif drenaj yollarının varlığı nedeniyle bu belirgin anatomik farklılık her zaman klinik semptomlarla ilişkilendirilmeyebilir (13).

4. FİZYOLOJİ

Nazolakrimal sistemin temel görevi gözyaşını oküler yüzeyden nazal pasajlara drene etmektir. Gözyaşının yaklaşık dörtte biri evaporasyonla uzaklaşırken kalan hacmin büyük bölümü inferior punktum ve kanalikül aracılığıyla drenaj sistemine katılır. Drenaj pasif değildir; göz kapaklarının kapanması, orbicularis oculi kasının kanaliküller üzerindeki etkisi, oluşan basınç farkı, kapiller etki ve lakrimal kese düzeyindeki sifon benzeri mekanizma gözyaşının nazal boşluğa ilerlemesine katkıda bulunur (5,17). İnsanlarda nazolakrimal mukozada MALT ile T ve B lenfositleri ve plazma hücreleri gösterilmiş olmakla birlikte, köpeklerde benzer immün mekanizmalar ayrıntılı olarak tanımlanmamıştır (5,17).

5. KLİNİK BULGULAR

Nazolakrimal kanal sistemi hastalıklarında klinik tablo, basit epiforadan yoğun mukopürülan akıntı ve sekonder enfeksiyon bulgularına kadar geniş bir yelpazede değişkenlik gösterebilir. En sık karşılaşılan belirti epifora olup, gözyaşının normal drenaj yoluyla uzaklaştırılamaması ya da oküler ağrı ve irritasyona yanıt olarak artan lakrimasyon sonucu drenaj kapasitesinin aşılmasıyla ortaya çıkar. Epifora ve buna bağlı gözyaşı lekelenmesi çoğunlukla medial kantus bölgesinde belirgin olmakla birlikte, kapak anomalileri veya yüz kıllarının “wicking” etkisi söz konusu olduğunda ıslanma ve pigmentasyon göz kapağı boyunca farklı lokalizasyonlarda da görülebilir. Nazolakrimal sistem obstrüksiyonları genellikle ağrısız seyreterse de, dakriyosistit varlığında mukopürülan punktal, konjonktival ve nazal akıntı, konjonktival hiperemi ve ventral medial kantusta şişlik gibi daha belirgin inflamatuvar bulgular gelişebilir. Kronik olgularda, özellikle punktum atrezisi gibi konjenital anomaliler söz konusuysa, klinik öykü erken yaşlara kadar uzanır ve bazı hayvanlarda palpebral punktumların, özellikle inferior punktumun, gözlemlenememesi dikkat çekicidir. Epiforaya eşlik eden yapısal bozukluklar (entropiyon, ektropiyon), blefarit veya konjonktivit gibi inflamatuvar hastalıklar ve oküler ağrıya bağlı refleks lakrimasyon, klinik tablonun şiddetini ve görünümünü etkileyen ek faktörlerdir. İlerlemiş veya uzun süreli vakalarda, nazolakrimal kanal sisteminden köken alan fistül oluşumu ve buna bağlı sürekli akıntı, kronik enfeksiyon ve drenaj bozukluğunun önemli göstergeleri olarak değerlendirilir (5,7,17).

6. TANI

Köpeklerde nazolakrimal kanal sistemi hastalıklarının tanısında kullanılan yöntemler, temelde drenaj sisteminde obstrüksiyonun varlığını ortaya koymayı ve bu obstrüksiyonun

fonksiyonel mi yoksa yapısal bir nedene mi bağlı olduğunu belirlemeyi amaçlar. Tanısal süreç, epiforanın artmış gözyaşı üretiminden mi yoksa azalmış drenajdan mı kaynaklandığının ayırt edilmesiyle başlar ve klinik bulgulara göre ileri tanısal tekniklerle desteklenir. Bu amaçla (7,17);

- Schirmer gözyaşı testi (STT)
- Sitoloji ve mikrobiyolojik kültürler
- Florescein boya geçiş testi
- Normograde (punktumdan) kanalikül kanülasyonu ve lavaj
- Nazal punktum kanülasyonu ve retrograd lavaj
- Dakriyosistorinografi
- Ultrasonografi
- Bilgisayarlı tomografi (BT/CT)
- Manyetik rezonans görüntüleme (MRI)
- Lakrimal sintigrafi

6.1. Schirmer Gözyaşı Testi

Nazolakrimal kanal sistemi hastalıklarının tanısal değerlendirilmesinde Schirmer gözyaşı testi, epifora ile başvuran köpeklerde ilk aşamada uygulanması gereken temel bir yöntemdir. Bu test, refleks aköz gözyaşı üretimini nicel olarak ortaya koyarak epiforanın artmış lakrimasyona mı yoksa nazolakrimal drenaj bozukluğuna mı bağlı olduğunun ayırt edilmesine olanak tanır. Köpeklerde dakikada 25 mm'nin üzerindeki ölçümler uyarılmış lakrimasyon ile uyumlu kabul edilmekte olup, bu durum fonksiyonel bir nazolakrimal kanalın drenaj kapasitesinin aşılmasına bağlı olarak epifora gelişebileceğini düşündürür. Buna karşılık normal sınırlar içinde saptanan Schirmer değerleri, epiforanın primer olarak drenaj

sistemine ait bir problemten kaynaklanabileceğine işaret eder. Schirmer gözyaşı testinin tanısal değerinin korunabilmesi için, testin oküler muayenede lakrimasyonu uyarabilecek manipülasyonlardan ve topikal boya veya ilaç uygulamalarından önce yapılması gereklidir. Bu yönüyle Schirmer gözyaşı testi, nazolakrimal kanal hastalıklarının ayırıcı tanısında yönlendirici ve tamamlayıcı bir basamak olarak kabul edilmektedir (3).

6.2. Sitoloji ve Mikrobiyolojik Kültür

İnflamasyon veya enfeksiyon şüphesinde sitoloji ile aerobik, anaerobik ve fungal kültürler kullanılabilir. Örnekler punktumlardan, kanaliküllerden, fistüllerden veya nazolakrimal lavaj içeriğinden topikal anestezi ve boya uygulamasından önce alınmalıdır. Sitoloji inflamatuvar hücreler, yabancı cisimler ve bakteriyel morfoloji hakkında hızlı bilgi verir; kültür ve antibiyogram özellikle kronik veya tedaviye dirençli olgularda etkenin belirlenmesini sağlar. Dakriyosistitli köpeklerde *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus* ve *Escherichia* türleri bildirilmiştir (8).

6.3. Jones Testi (Florescein Boya Geçiş Testi)

Jones testi, köpeklerde nazolakrimal kanal sisteminin fonksiyonel açıklığını değerlendirmede yaygın olarak kullanılan temel klinik yöntemlerden biridir. Test sırasında florescein boya konjonktival kese içine uygulanır ve öncelikle aynı taraftaki burun deliği kobalt mavi veya UV ışık altında değerlendirilir. Konjonktival keseye uygulanan boyanın burun deliğinde saptanması, nazolakrimal kanalın açık ve fonksiyonel olduğunu gösteren pozitif Jones testi olarak kabul edilir ve kanal tıkanıklığını büyük ölçüde ekarte eder. Boya geçişi çoğu olguda ilk birkaç dakika içinde gözlenmekle birlikte, normal köpeklerde floresceinin buruna ulaşma süresinin kafa konformasyonu, burun uzunluğu ve bireysel anatomik farklılıklara bağlı olarak geniş bir varyasyon gösterebildiği ve bazı olgularda belirgin şekilde

uzayabildiği bildirilmiştir. Brakisefalik köpeklerde ise aksesuar nazolakrimal açıklıklar ve kanalın anormal seyri nedeniyle florescein burun deliğine ulaşmadan nazofarenks veya ağız boşluğuna drene olabilir; bu durum burun deliğinde boya saptanamamasına rağmen kanalın tamamen tıkalı olmayabileceğini düşündürür ve klasik Jones testinde yalancı negatif sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle brakisefalik ırklarda, negatif burun bulgularının doğru yorumlanabilmesi için nazofarenks ve oral kavitenin de florescein geçişi açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (1,17,18)

6.4. Nazolakrimal Lavaj

Nazolakrimal lavajda punktum 22–24 G nazolakrimal kanül veya stilet çıkarılmış intravenöz kateter ile kanüle edilir ve düşük basınçla serum fizyolojik verilir. Sıvının karşı punktumdan geri gelmesi distal obstrüksiyonu düşündürür; karşı punktum kapatıldığında sıvının burun deliğinden çıkması veya farinkse drene olması sistemin patent olduğunu gösterir. Normograd lavaj başarısızsa retrograd lavaj uygulanabilir; nazal punktumun kanülasyonu çoğu köpekte genel anestezi gerektirir (14,17,18).

Nazolakrimal kanal sisteminin açıklığı, kanülasyon ve serum fizyolojik ile yapılan lavaj uygulamasıyla değerlendirilebilir ve bu yöntem bazı kaynaklarda Jones II testi olarak tanımlanmaktadır. Topikal anestezi sonrasında lakrimal punktum, 22–24 G nazolakrimal kanül veya stilet çıkarılmış intravenöz kateter ile kanüle edilerek sisteme düşük basınçla serum fizyolojik verilir. Normograd lavaj sırasında enjekte edilen sıvının karşı lakrimal punktumdan geri akması, distal nazolakrimal kanal düzeyinde bir obstrüksiyon varlığını düşündürür. Buna karşılık karşı punktum nazikçe kapatıldıktan sonra enjeksiyonun sürdürülmesiyle solüsyonun burun deliklerinden dışarı çıkması veya farinkse drene olarak yutkunmanın gözlenmesi, nazolakrimal kanal sisteminin

fonksiyonel olarak patent olduğunu gösterir. Aksesuar nazolakrimal ağız açıklığı bulunan olgularda sıvının oral kaviteye geçmesi yutkunma refleksi ile fark edilebilir. Normograd lavajın başarısız olduğu durumlarda distal obstrüksiyonların değerlendirilmesi amacıyla retrograd lavaj tercih edilir; ancak çoğu köpekte nazal punktumun kanülasyonu tekniği güçlükler nedeniyle genel anestezi altında gerçekleştirilir. Genel anestezi eşliğinde yapılan işlemlerde, nazofarengeal aspirasyon riskini azaltmak amacıyla nazofarenksin tamponlanması önerilmektedir (14,17,18).

6.5. Radyografik ve Diğer Görüntüleme İncelemeleri

Nazolakrimal kanal sisteminin değerlendirilmesinde radyografik incelemeler, özellikle kemik yapılarla ilişkili patolojilerin ortaya konulmasında önemli bir tanısal yöntemdir. İlk aşamada lateral, dorsoventral ve intraoral pozisyonlarda alınan direkt kafa radyografileri ile burun boşluğu, paranasal sinüsler, maksiller diş arkları ve nazolakrimal kanalın geçtiği kemik yapılar travma, enfeksiyon, kemik erozyonu veya neoplastik süreçler açısından değerlendirilir. Direkt görüntülemenin ardından uygulanan kontrast dakriyosistorinografi, nazolakrimal kanalın açıklığını ve anatomik bütünlüğünü ortaya koymada yüksek tanısal değer taşır. Bu yöntemde, genellikle alt lakrimal punktum kanüle edilerek nazolakrimal sisteme sınırlı miktarda iyotlu, radyopak kontrast madde enjekte edilir ve kontrastın kanal boyunca ilerleyişi sırasında radyografiler alınır. Kontrast maddenin normal akışının kesintiye uğraması, dolma defektleri veya kontrastın birikmesi; obstrüksiyon, perforasyon, lakrimal kese dilatasyonu ya da kanal ile ilişkili kistik oluşumları düşündürür. Aksesuar nazolakrimal açıklığı bulunan köpeklerde kontrast maddenin ağız boşluğu veya nazofarenkste saptanabileceği bildirilmiş olup, bu durum görüntülerin yorumlanmasında dikkate alınmalıdır. Ayrıca kemik lizisi bulguları, osteomiyelit veya nazal kaviteden köken alarak

sekonder olarak nazolakrimal sistemi etkileyen neoplastik lezyonların varlığına işaret edebilir. Bu yönüyle radyografi ve kontrast dakriyosistorinografi, nazolakrimal kanal hastalıklarının nedeninin ve lokalizasyonunun belirlenmesinde tamamlayıcı ve yol gösterici tanısal araçlar olarak kabul edilmektedir (7,10,17,18,).

Nazolakrimal kanal sisteminin değerlendirilmesinde ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve lakrimal sintigrafi gibi gelişmiş görüntüleme yöntemleri, özellikle kompresyon, tıkanıklık ve çevre dokularla ilişkili patolojilerin ortaya konulmasında tamamlayıcı tanısal araçlar olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemler, yalnızca nazolakrimal drenaj bozukluğunun varlığını doğrulamakla kalmayıp, aynı zamanda burun boşluğu ve orbitadan köken alan primer hastalıkların yayılımının belirlenmesine de olanak sağlar. İyotlu kontrast madde kullanılarak yapılan BT-dakriyosistorinografi, nazolakrimal kanalın seyri, daralma bölgeleri ve kontrast geçişinin kesintiye uğradığı alanların ayrıntılı biçimde değerlendirilmesine imkân tanıdığı için giderek daha fazla tercih edilmektedir. İnsan tıbbında aksiyel düzlemde tek bir kesitte tüm sistem görüntülenebilse de, veteriner hastalarda bu genellikle seri kesitlerin alınması ve üç boyutlu rekonstrüksiyonların oluşturulmasıyla mümkün olmaktadır. BT, kemik yapıların yüksek çözünürlükle değerlendirilmesini sağlaması nedeniyle nazolakrimal kanalın intrakemik seyrinin incelenmesinde MR'a göre daha avantajlı kabul edilmektedir. Buna karşın aşırı kontrast madde kullanımı veya kontrastın nazal boşluğa sızması görüntü kalitesini olumsuz etkileyebilir; lakrimal kese dilatasyonları ve kistik oluşumlar kontrast göllenmesiyle izlenirken, tam kanal tıkanıklıklarında kontrastın distal segmentlere ilerlemediği görülür. Bu özellikleriyle gelişmiş görüntüleme teknikleri, özellikle karmaşık

olguların tanısında ve cerrahi planlamada önemli katkı sağlamaktadır (12,17,18).

BT (Bilgisayarlı Tomografi) İyotlu kontrast madde, nazolakrimal sistemin daha net biçimde görüntülenmesini sağlamak için kullanılabilir (12). İnsanlarda, tüm nazolakrimal sistemi tek bir düzlemde değerlendirmek için genellikle aksiyel kesit (köpeklerde dorsal düzleme karşılık gelir) tercih edilir (12). Ancak veteriner hastalarda sürekli kontrast madde enjeksiyonu yapılmadan bu mümkün değildir; buna karşın seri transvers kesitler kullanılarak üç boyutlu (3D) rekonstrüksiyonlar elde edilebilir (12).

Bu temel bilgilerin ardından, köpeklerde nazolakrimal kanal sisteminde görülen konjenital, gelişimsel ve edinsel hastalıklar ele alınacaktır. Bu hastalıklar benzer klinik bulgular sergileyebilmekle birlikte, etiyoloji ve klinik seyir açısından farklılıklar gösterir. Bu nedenle her bir hastalık aşağıda etiyoloji, klinik bulgular, tanısal yaklaşım ve tedavi seçenekleri açısından ayrı ayrı değerlendirilecektir.

7. KONJENİTAL HASTALIKLAR

Bildirilen konjenital anomaliler punktum atrezisi, mikropunktum, kanalikül ve nazolakrimal kanal atrezisi, punktum/kanalikulus malpozisyonu, medial ventral entropiyona bağlı punktum yer değiştirmesi, dakriyops ve kanalikulopstur (7,17).

7.1. Lakrimal Punktal Atrezi

Lakrimal punktumun konjenital atrezisi köpeklerde en sık bildirilen doğumsal nazolakrimal anomalidir ve embriyonik kanalizasyonun tamamlanmamasına bağlıdır. Üst, alt veya her iki punktumu etkileyebilir. American Cocker Spaniel, Bedlington Terrier, Golden Retriever, Minyatür ve Toy Poodle ile Samoyed

ırklarında daha sık bildirilmiştir. Üst punktumun izole atrezisi çoğunlukla asemptomatikken alt punktum atrezisi özellikle yavru köpeklerde epiforaya neden olur (7,16,17,18).

Tanı oftalmik ve biyomikroskopik muayene ile normograd veya retrograd lavaja dayanır; kör sonlanan kanalikulus üzerinde konjunktival balonlaşma tipik bir bulgudur. Ventral punktum atrezisinde balonlaşan konjunktival dokunun eksizyonu ile açıklık sağlanır. Cerrahi sonrasında 7–10 gün süreyle günde dört kez topikal antibiyotik-kortikosteroid kombinasyonu önerilmektedir (16,17).

7.2. Mikropunktum

Mikropunktum, punktal açıklığın konjenital olarak yetersiz gelişmesi veya belirgin dar olmasıdır. Ventral punktum tutulduğunda yetersiz drenaj epifora veya mukopürülan akıntıya yol açabilir. Tanı biyomikroskopi ile konur. Tedavide punktal dilatasyon, 1–2–3 snip tekniği veya cerrahi genişletme ve kateterizasyon uygulanabilir; bazı kaynaklarda kateterin yaklaşık üç hafta tutulması önerilmektedir (7,17,18).

7.3. Kanalikulus, Lakrimal Kese ve Nazolakrimal Kanal Atrezisi

Kanalikulus, lakrimal kese veya nazolakrimal kanal atrezileri nadirdir ve özellikle ventral drenaj yolunun etkilenmesi belirgin epiforaya neden olur. Tanı dakriyosistorinografi ile doğrulanır. Anatomik rekonstrüksiyon mümkün değilse konjunktival rinostomi, konjunktival-maksiller sinüsotomi veya konjunktival bukkostomi ile alternatif drenaj yolu oluşturulabilir ve fistül açıklığını korumak amacıyla 3–6 hafta silastik kateter kullanılabilir (2,7,17).

7.4. Punktum ve Kanalikulus Malpozisyonu

Konjenital punktum ve kanalikulus malpozisyonları çoğunlukla asemptomatiktir; ventral punktumun lakrimal gölle

ilişisini kaybettiği olgularda kronik epifora gelişebilir. Brakisefalik ırklarda medial alt kapak entropiyonu, karunküler trikiazis ve medial kantal ligament gerginliği punktumun yer değiştirmesine veya kanalikulusun kompresyonuna katkıda bulunabilir. Semptomatik olgularda punktum ve kanalikulus anatomik olarak uygun konuma taşınabilir; eşlik eden bozukluklara göre modifiye Hotz–Celsus, karunkula eksizyonu veya medial kantoplasti uygulanabilir (7,17,18).

8. GELİŞİMSEL BOZUKLUKLAR

Brakisefalik köpeklerde kraniyal anomaliler medial kantal bölge ve inferior lakrimal punktum hastalıklarına predispozisyon oluşturur ve kronik epifora yaşamın ilk 12 ayında başlayabilir. Hafif medioventral entropion inferior punktum ve kanalikulusu içe ve ventrale taşıyarak punktumu kısmen tıkayabilir ve kanalikulus lümenini daraltabilir. Medial kantal ligament gerginliği ve trikiazis de epiforayı artırabilir. Oral tetrasiklin ve metronidazol ile anlamlı sonuç bildirilmemiştir; medial ventral entropionda Hotz–Celsus onarımı veya medial kantoplasti uygulanabilir (13).

9. EDİNSEL HASTALIKLAR

Kedi ve köpeklerde edinsel nazolakrimal sistem hastalıkları arasında travmatik laserasyonlar, dakriyosistit ve yabancı cisimlere bağlı obstrüksiyonlar ile neoplazilerin doğrudan invazyonu veya basısı yer alır (7).

9.1. Laserasyonlar

Yüz travmaları punktum, kanalikulus, medial kantus ve göz kapaklarında laserasyona neden olabilir. Kanalikulus laserasyonları oftalmik muayene ve kabarcık testi ile değerlendirilebilir. Her iki punktumdan hava verilmesiyle yırtık

uçlar belirlenir, silastik tüple kanüle edilir ve çevre dokular karşı karşıya getirilerek onarılır. Kanül yaklaşık üç hafta tutulur ve bu sürede günde dört kez topikal antibiyotik uygulanır (7).

9.2. Dakriyosistit ve Yabancı Cisimler

Dakriyosistit nadirdir ve karnasiyal diş kökü apsesi ile karışabilir. Epifora, pürülan konjunktival akıntı, punktum içinde yabancı cisim ve geç dönemde medial kantusun ventralinde drenaj fistülleri görülebilir. Tanıda üst punktumdan nazolakrimal lavaj, dakriyosistorinografi ve lavaj içeriğinin veya cerrahi dokunun sitolojisi kullanılabilir (8). Yabancı cisimler normograd/retrograd lavajla uzaklaştırılabilir veya dakriyosistotomi ile çıkarılabilir. Cerrahi sonrasında sistem silastik tüple kanüle edilerek yaklaşık üç hafta tutulur ve topikal geniş spektrumlu antibiyotik uygulanır (4,15).

9.3. Nazolakrimal Kanal Neoplazileri

Primer nazolakrimal kanal neoplazileri nadirdir. Lenfomanın lakrimal keseyi invaze ederek dakriyosistite neden olduğu bildirilmiştir. Nazal konka ve maksiller sinüs tümörleri kanala bası yapabilir, doğrudan invaze olabilir veya nazolakrimal foramen yoluyla orbitaya yayılabilir. Epifora, mukopürülan veya serosanginöz oküler/nazal akıntı, medial kantusun ventralinde kitle, üçüncü göz kapağı prolapsusu, enoftalmus ve konjunktival hiperemi görülebilir. Tanıda klinik muayene, direkt/kontrastlı radyografi ve ileri görüntüleme kullanılır (7,10).

Nazolakrimal sistem hastalıklarının klinik görünümü basit gözyaşı taşmasından kronik enfeksiyon ve fistül oluşumuna kadar değişebilir. Bu nedenle klinik bulgunun tek başına değerlendirilmesi yerine punktumların anatomik konumu, kanal açıklığı, olası inflamasyon veya enfeksiyon ve çevre dokulardan kaynaklanan bası birlikte değerlendirilmelidir. Özellikle brakisefalik köpeklerde kraniyofasiyal yapı, medioventral

entropiyon, punktal yer değişikliği ve trikiazis aynı olguda birlikte bulunarak epiforaya katkıda bulunabilir (13,17).

10. SONUÇ

Köpeklerde nazolakrimal kanal hastalıklarında tanının temelini artmış gözyaşı üretimi ile yetersiz drenajın ayrılması ve bozukluğun lokalizasyonu oluşturur. Schirmer testi, florescein geçişi ve lavaj temel klinik yöntemlerdir; dakriyosistorinografi ve ileri görüntüleme yapısal obstrüksiyonlar, çevresel basılar ve cerrahi planlama gereken olgularda önem kazanır. Tedavi konjenital anomalilerde anatomik bozukluğa, edinsel olgularda ise travma, inflamasyon, yabancı cisim veya neoplastik sürece göre planlanmalıdır (7,17,18).

KAYNAKLAR

1. Binder, D. R., & Herring, I. P. (2010). Evaluation of nasolacrimal fluorescein transit time in ophthalmically normal dogs and nonbrachycephalic cats. American journal of veterinary research, 71(5), 570-574.
2. Covitz, D., Hunziker, J., & Koch, S. A. (1977). Conjunctivorhinostomy: a surgical method for the control of epiphora in the dog and cat. Journal of the American Veterinary Medical Association, 171(3), 251-255.
3. Gelatt, K. N., Peiffer Jr, R. L., Erickson, J. L., & Gum, G. G. (1975). Evaluation of tear formation in the dog, using a modification of the Schirmer tear test. Journal of the American Veterinary Medical Association, 166(4), 368-370.
4. Giuliano, E. A., Pope, E. R., Champagne, E. S., & Moore, C. P. (2006). Dacryocystomaxillorhinostomy for chronic dacryocystitis in a dog. Veterinary Ophthalmology, 9(2), 89-94.
5. Giuliano, E. A., & Moore, C. P. (2007). Diseases and surgery of the lacrimal secretory system. Veterinary ophthalmology, 4, 633-661.
6. Grahn, B. H., & Mason, R. A. (1995). Epiphora associated with dacryops in a dog. Journal of the American Animal Hospital Association, 31(1), 15-19.
7. Grahn, B. H., & Sandmeyer, L. S. (2012). Diseases and surgery of the canine nasolacrimal system.
8. Lavach, J. D., Severin, G. A., & Roberts, S. M. (1984). Dacryocystitis in dogs: a review of twenty-two cases.
9. Lussier, B., & Carrier, M. (2004). Surgical treatment of recurrent dacryocystitis secondary to cystic dilatation of

- the nasolacrimal duct in a dog. Journal of the American Animal Hospital Association, 40(3), 216-219.
10. Nykamp, S. G., Scrivani, P. V., & Pease, A. P. (2004). Computed tomography dacryocystography evaluation of the nasolacrimal apparatus. Veterinary Radiology & Ultrasound, 45(1), 23-28.
 11. Ota, J., Pearce, J. W., Finn, M. J., Johnson, G. C., & Giuliano, E. A. (2009). Dacryops (lacrimal cyst) in three young labrador retrievers. Journal of the American Animal Hospital Association, 45(4), 191-196
 12. Rached, P. A., Canola, J. C., Schlüter, C., Laus, J. L., Oechtering, G., de Almeida, D. E., & Ludewig, E. (2011). Computed tomographic-dacryocystography (CT-DCG) of the normal canine nasolacrimal drainage system with three-dimensional reconstruction. Veterinary Ophthalmology, 14(3), 174-179.
 13. Sahr, S., Dietrich, A., & Oechtering, G. (2021). Evaluating malformations of the lacrimal drainage system in brachycephalic dog breeds: a comparative computed tomography analysis. PLoS One, 16(9), e0257020.
 14. Severin, G. A. (1972). Nasolacrimal duct catheterization in the dog.
 15. van der Woerd, A., Wilkie, D. A., Gilger, B. C., Smeak, D. D., & Kerpsack, S. J. (1997). Surgical treatment of dacryocystitis caused by cystic dilatation of the nasolacrimal system in three dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association, 211(4), 445-447.
 16. Westermeyer, H. D., Ward, D. A., & Abrams, K. (2009). Breed predisposition to congenital alacrima in dogs. Veterinary Ophthalmology, 12(1), 1-5.

17. Gelatt, K. N. (Ed.). (2013). Essentials of veterinary ophthalmology. John Wiley & Sons.
18. Hartley, C. Nasolacrimal disease in dogs and cats: causes and diagnosis. Vet Times. 2013.

VETERİNER HEKİMLİKTE ROC ANALİZİ

Merve AYYILDIZ AKIN¹

1. GİRİŞ

Veteriner hekimlikte tanıya dair kararlar çoğunlukla iki sonuçludur: hastalık vardır ya da yoktur. Fakat bu kararların dayandığı ölçümlerin çoğu sürekli dir. Bu tür ölçümlerin örnekleri arasında; lökosit sayısı, enzim aktiviteleri ve hormon düzeyleri Antikor titreleri, ultrasonografik ölçümler, C-reaktif protein (CRP) ve makine öğrenmesi modellerinin ürettiği olasılık değerleri yer almaktadır. Bir eşik değ er belirlemek sürekli bir sonucu klinik karara çevirmek için şarttır. Eşik değ iştiğinde ise duyarlılık ve özgüllük de birlikte değ işir. ROC analizi, bu dengeyi tüm olası eşikler için birlikte gösterir. Bu sayede, testin ayırt etme gücü tek bir kesim noktasına bağı kalmamış olur (Gardner ve Greiner, 2006).

ROC yöntemi ilk kez sinyal saptama kuramı içinde geliştirilmiştir. Günümüzde ise laboratuvar tıbbi ve klinik epidemiyoloji sınıflandırma modellerinde düzenli olarak kullanılmaktadır. Veteriner klinik patolojisinde de sürekli ve sıralı (ordinal) ölçüm değ erlendirmelerinde bir araç olarak yerini almaktadır. Gardner ve Greiner (2006) tarafından ROC eğ risinin sadece AUC hesaplamak için kullanılmaması gerektiği vurgulanmıştır. Çünkü yazarlara göre eğ ri, farklı eşiklerdeki olabilirlik oranlarını ve bunların klinik karara etkisini incelemek için de dikkate alınmalıdır. Burdan yola çıkarak, istatistiksel

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veterinerlik Biyoistatistik AD, ORCID:0000-0002-7362-7934.

olarak anlamlı bir fark, her zaman tanıda işe yarar bir ayrım anlamına gelmez.

ROC analizine duyulan ihtiyacın veteriner hekimlikte çeşitli sebepleri vardır. Fizyolojik dönem, bakım koşulları, tür, ırk, yaş, ve laboratuvar cihazı gibi etkenler sonuçları değiştirebilir. Köpeklerde net sonuç veren bir belirteç, kedi, at ya da sığırdaki aynı başarıyı karşılamayabilir. Bir çalışmada belirlenen kesim noktası da farklı bir hasta grubuna olduğu gibi uygulanamaz, çünkü hastalık spektrumu ve prevalans popülasyonlar arasında değişkenlik vardır. Bundan dolayı ROC bulguları; örneklem tasarımı, dış doğrulama klinik bağlam ve referans standart sonuçlarıyla bereber ele alınmalıdır (Greiner ve ark., 2000; Sarf ve ark., 2026).

2. TEMEL KAVRAMLAR VE SINIFLANDIRMA TABLOSU

ROC analizinin amacı, değerlendirilen test veya modelin olguları hasta ve sağlıklı olarak ne ölçüde doğru ayrılmıştır, bunu belirlemektir. Bu belirleme, önceden seçilmiş bir referans standardına göre yapılır. Histopatolojik inceleme, kültür, PCR, uzman görüş birliği veya birden fazla klinik ölçütün birleşimi referans standart olarak alınabilir. Fakat bu yöntemler gerçek hastalık durumunu kusursuz yansıtır, denilemez. Referans standartta meydana gelen sınıflama hataları, incelenen testin performansının olduğundan farklı (yanlı) tahmin edilmesine sebep olur.

Tablo 1. İki durumlu tanısal sınıflandırmanın temel yapısı

Test sonucu	Hastalık var	Hastalık yok
Pozitif	Doğru pozitif (DP)	Yanlış pozitif (YP)
Negatif	Yanlış negatif (YN)	Doğru negatif (DN)

Duyarlılık $[DP/(DP+YN)]$, gerçekten hasta olan hayvanlardan testin kaçını pozitif olarak saptadığını ifade eder. Özgüllük $[DN/(DN+YP)]$ ise sağlıklı hayvanlardan kaçının test tarafından negatif olarak doğru sınıflandırıldığını gösterir. ROC eğrisinde dikey eksen de duyarlılık (doğru pozitif oranı), yatay eksen de ise 1-özgüllük (yanlış pozitif oranı) yer alır. Karar eşiği düşük olduğunda hayvanların çoğunluğu pozitif kabul edilir; bu durumda duyarlılık artar, özgüllük azalır. Eşik yükseltildiğinde ise duyarlılık azalırken özgüllük artar.

Olabilirlik oranları testin tanısal değerini farklı bir açıdan özetler. Pozitif olabilirlik oranı $[LR+ = \text{duyarlılık}/(1-\text{özgüllük})]$, pozitif bir test sonucunun hasta bir hayvanda sağlıklı bir hayvana kıyasla kaç kat daha sık görüldüğünü ifade eder. Negatif olabilirlik oranı $[LR- = (1-\text{duyarlılık})/\text{özgüllük}]$ ise negatif sonucun hasta hayvanlarda sağlıklılara göre ne sıklıkta ortaya çıktığını gösterir. Bir testin tanısal açıdan güçlü sayılabilmesi için $LR+$ değerinin yüksek, $LR-$ değerinin ise sıfıra yakın olması gerekir. Bu oranlar, test öncesi odds değerinden test sonrası odds değerini hesaplamak için de kullanılır (test sonrası odds = test öncesi odds* LR). Gardner ve Greiner (2006), özellikle ordinal ölçekli ya da aralıklara bölünmüş sürekli sonuç veren testlerde, her sonuç düzeyi için ayrı hesaplanan olabilirlik oranlarının, sonucu yalnızca pozitif/negatif olarak ikiye ayırmaya göre klinik açıdan daha fazla bilgi sağladığını göstermiştir.

Pozitif öngörü değeri, pozitif sonuç alan bir hayvanın gerçekten hasta olma olasılığını; negatif öngörü değeri ise negatif sonuç alan bir hayvanın gerçekten sağlıklı olma olasılığını gösterir. Duyarlılık ve özgüllükten farklı olarak bu

değerler, çalışılan popülasyondaki hastalık prevalansından önemli ölçüde etkilenir. Bu yüzden hasta ve sağlıklı hayvan sayılarının araştırmacı tarafından belirlendiği olgu-kontrol çalışmalarında hesaplanan öngörü değerleri, sahadaki ya da klinikteki gerçek durumu doğru göstermeyebilir. Böyle çalışmalarda duyarlılık, özgüllük ve olabilirlik oranlarının yanı sıra, hedef popülasyonun prevalansı dikkate alınarak hesaplanan test sonrası olasılıkların raporlanması daha uygundur.

2.1. ROC Eğrisinin Oluşturulması

Her olası kesim değeri için duyarlılık ile 1-özgüllüğün hesaplanıp grafiğe -dökülmesi ile ROC eğrisi elde edilir. Belirteç hastalıkta arıyorsa “test $\geq c$ ” sonucu pozitif kabul edilir. Belirteç hastalıkta azalıyorsa pozitiflik ölçütü “test $\leq c$ ” olur. Yazılımda pozitif durum veya test yönü hatalı seçilirse eğri köşegenin altında kalır ve AUC 0,50’den daha az olabilir. Böyle bir sonuçta testin yararsız olduğu hemen söylenmemelidir. Bu gibi durumlarda; klinik yön, değişken kodlaması ve pozitif kategori gözden geçirilmelidir.

Eğrinin sol üst köşeye ne kadar yakın olduğu, testin o kadar az yanlış pozitifle o derece yüksek duyarlılık sağladığına işarettir. Köşegen, şansa dayalı sınıflandırmayı ifade eder. Köşegene yakın bir eğri, ayırt etme gücünün zayıf olduğuna işaret eder. Eğrinin köşegenin belirgin biçimde altında kalması ise yönün ters tanımlandığını düşündürür. Ampirik ROC eğrisi herhangi bir dağılım varsayımına dayanmaz. Binormal model gibi parametrik yöntemler daha pürüzsüz eğriler meydana getirir, fakat varsayımların ihlaline açıktır. Örneklemeler genelde küçüktür; uç değerler ile çarpık dağılımlar da yaygındır. Bununla beraber parametrik olmayan AUC ile bootstrap güven aralıkları genellikle daha güvenilir bir seçenek olarak tercih edilir. (Köksal, 2011).

2.2. Eğri Altında Kalan Alan (AUC)

Rastgele alınan bir hasta hayvanın test değerinin, rastgele alınan sağlıklı bir hayvanınkinden daha uç olma olasılığını gösterir AUC göstermektedir (Hanley ve McNeil, 1982). AUC'nin 0,50 olması şansa dayalı, 1,00 olması ise hatasız ayırımı gösterir. Yaygın bir sınıflamaya göre 0,50-0,60 arası çok zayıf, 0,60-0,70 zayıf, 0,70-0,80 kabul edilebilir, 0,80-0,90 iyi, 0,90'ın üzeri ise çok iyi kabul edilir. Fakat her klinik durum için geçerli karar ölçütleri değildir. Aynı AUC değeri için farklı yeterlilik düzeyleri gerektiren durumlar vardır, bunlar: tarama, öldürücü hastalıkların tanısı, maliyetli doğrulama testleri ya da sürü düzeyinde kontrol şeklinde sıralanabilir.

AUC'nin %95 güven aralığı ile $H_0: AUC=0,50$ hipotezine ait p değeri raporlamada bulunmalıdır. Yine de $p<0,05$ bulgusu, yalnızca ayırımın şanstaki farklı olduğunu gösterir. Bu bulgu, testin klinikte yeterli olduğunu göstermez. Küçük örneklerde güven aralığının geniş olması, kestirimin güvenilirliğinin düşük olduğuna işaret eder. Aynı hayvanlara uygulanan iki testin AUC değerleri birbirinden bağımsız değildir. Bu durum da DeLong testi gibi eşleştirilmiş yöntemlerle karşılaştırılmayı gerektirir (DeLong ve ark., 1988). Farklı hayvan gruplarındaki AUC'ler karşılaştırılırken de bağımsız örneklem yapısı dikkate alınmalıdır.

Tam AUC, klinikte kullanılmayacak eşik değerlerini de hesaba katar. Örneğin bir salgın taramasında yalnızca duyarlılığın %90'ı aştığı bölge ilgi çekici olabilir. Böyle durumlarda, önceden tanımlanmış bir duyarlılık veya özgüllük aralığıyla sınırlı kısmi AUC daha anlamlı bir karşılaştırma sağlar. AUC, kalibrasyon hakkında bilgi vermez. Aynı AUC'ye sahip iki model, mutlak hastalık olasılıklarını farklı doğrulukla tahmin edebildiğinden dolayı ROC/AUC'nin yanında

kalibrasyon grafiği, kalibrasyon eğimi ve kesişimi, Brier skoru ve karar eğrisi analizi de incelenmelidir.

2.3. Optimal Kesim Noktasının Belirlenmesi

ROC analizi, kendiliğinden tek ve sabit bir “doğru eşik” vermez. En sık kullanılan ölçüt Youden indeksidir: $J(c) = \text{duyarlılık}(c) + \text{özellik}(c) - 1$. J'nin en büyük olduğu eşik, duyarlılık ve özelliğe eşit önem verildiğinde doğru sınıflandırmayı yüksek düzeye taşır (Youden, 1950). Fakat veteriner hekimlikte yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçların bedeli sıklıkla aynı değildir. Zoonotik ya da sürüde hızla yayılan hastalıklarda gözden kaçan bir vaka ciddi sonuçlara yol açabilir. Bu sebeple duyarlılığı yüksek bir eşik seçilebilir. Doğrulayıcı tanı pahalı, invaziv ya da hayvan refahını olumsuz etkileyen bir işlemse özelliği yüksek bir eşik daha tercih edilebilir.

Kesim noktası belirlemede başvurulabilecek başlıca yaklaşımlar şunlardır:

- Youden indeksinin en büyük değeri: Hata maliyetlerinin ve grupların öneminin birbirine yakın olduğu durumlarda uygundur.
- Önceden belirlenmiş en düşük duyarlılık veya özellik karşılayan eşik: Tarama ya da doğrulama amacı net olarak tanımlandığında klinik açıdan daha mantıklıdır.
- ROC uzayında (0,1) noktasına en yakın eşik: Anlaşılması kolaydır, ancak klinik maliyetler göz önünde bulundurulmaz.
- Hata maliyetlerini ve prevalansı içeren eşik: Sürü yönetimi, izolasyon, itlaf ya da pahalı tedavi kararlarında ilk kullanılacak yaklaşım olmalıdır.
- Olabilirlik oranları veya karar eğrisiyle net klinik yarar değerlendirmesi: Test sonucunun somut bir klinik karara nasıl yansıtacağı hakkında fikir verir.

Eşik değeri aynı veride hem belirlenip hem de test edilirse performans olduğundan iyi görünür. Bu iyimser yanlılık küçük örneklemelerde daha nettir ve eşğin olduğundan daha sağlam algılanmasına sebep olmaktadır. Bu yüzden bootstrap, çapraz doğrulama ya da mümkünse bağımsız bir dış doğrulama örnekleme tercih edilmelidir. Kesim noktası raporlanırken sadece sayısal değer değil, yönü ve birimi de yer almalıdır. “RDW>12,4”, “LYM#≤2,69*10⁹/L” veya “tahmin olasılığı≥0,51” örneğindeki gibi alınabilir.

3. VETERİNER HEKİMLİKTE UYGULAMA ÖRNEKLERİ

3.1. Köpeklerde pyometra

Pyometralı 30 ve sağlıklı 20 köpekte çeşitli hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin tanısal kesim noktalarını ROC analiziyle belirlemeyi amaçlayan Akçay ve Demirel (2011), in yaptıkları çalışma incelenmiştir. Hastalıkta artış gösteren parametrelerden akyuvar sayısı için AUC 0,89, band nötrofil için 0,96, AST için 0,86, ALP için 0,89, BUN için 0,84 ve kreatinin için 0,64 olarak bulunmuştur. Hastalıkta azalan alyuvar, hematokrit ve lenfosit değerlerinde ise AUC sırasıyla 0,77, 0,95 ve 0,88saptanmıştır. Bu sonuçlar, aynı hastalıkta incelenen parametrelerin ayırt edici güçlerinin birbirinden önemli ölçüde farklı olabileceğini göstermektedir. Band nötrofil ve hematokrit, yüksek AUC değerleri nedeniyle tanıda öne çıkan belirteçlerdir. Buna karşılık kreatininin AUC değerinin 0,64'te kalması, bir parametrenin hastalıkla biyolojik olarak ilişkili olmasının onu tek başına güçlü bir tanı aracı yapmadığını açıkça ifade etmektedir.

3.2. Köpeklerde parvoviral enterit

Parvoviral enteritli 50 ve sağlıklı 53 köpeğin hemogram bulgularını karşılaştıran Ayyıldız ve Tekin (2021), yaptıkları çalışmada, en yüksek ayırt edici performansını RDW göstermiş; bu parametre için AUC 0,93, kesim noktasını ise $>12,4$ olarak saptamışlardır. Tanıya yardımcı olabilecek diğer parametreler şunlardır: LYM# (AUC=0,75; $\leq 2,69$), MCHC (AUC=0,74; $>31,7$), MCV (AUC=0,73; $\leq 62,9$), PCT (AUC=0,73; $>0,25$), HCT ($\leq 48,1$) ve WBC ($\leq 6,59$). Bu çalışma, ROC analizinin yalnızca belirteçleri AUC değerine göre sıralamak için değil, aynı zamanda artış ya da azalış yönü tanımlanmış klinik eşik değerleri elde etmek için de kullanılabileceği açısından dikkat çekicidir. Fakat bu eşiklerin rutin kullanıma alınmadan önce farklı analiz cihazlarında ve farklı yaş ile ırk dağılımına sahip popülasyonlarda test edilmesi şarttır.

3.3. Atlarda tekrarlayan hava yolu obstrüksiyonu

Atlarda tekrarlayan hava yolu obstrüksiyonunu öngörmeye serum periostin (POSTN) ve fibrinojen (Fb) düzeylerinin değerini araştırıldığı bir çalışmada, belirteçler ayrı değerlendirildiğinde POSTN için AUC 0,671, Fb için 0,729 bulunmuştur. İki belirteç çoklu lojistik regresyon modelinde birlikte kullanıldığında ise AUC 0,844'e yükselmiştir. Eşik değerlere göre tanısal performans belirgin farklılıklar göstermiştir: POSTN $\geq 0,30$ eşğinde duyarlılık %93, özgüllük %40; Fb $\geq 4,12$ eşğinde duyarlılık %53, özgüllük %100; birleşik modelde ise $\geq 0,51$ olasılık eşğinde duyarlılık %80, özgüllük %87 olarak tespit edilmiştir. Bu örnekten iki önemli sonuç çıkarılabilir. Birincisi, benzer AUC düzeyindeki belirteçler ve farklı eşik seçimleri, duyarlılık ile özgüllük açısından birbirinden çok farklı klinik profiller ortaya çıkarabilir. Diğeri ise; birden fazla belirtecin tek bir modelde birleştirilmesi, tek başına kullanılan belirteçlere göre daha iyi bir ayırım imkanı

sunabilir. Aynı zamanda modelde elde edilen bu iyileşme bağımsız bir örneklemede doğrulanmadıkça genel bir sonuç olarak alınmamalıdır.

3.4. Enflamasyon ve lökositoz

135 köpeğin kan analizi kayıtlarını kullanarak CRP ve WBC'nin tanısal performansını ROC analiziyle incelendiği bir araştırmada; Köse ve ark. (2024), CRP için genel AUC değeri 0,736 olarak hesaplamışlardır. WBC için ise AUC, kullanılan enflamasyon tanımına bağlı olarak 0,665 ile 0,731 arasında değişmiştir. Araştırmacılar Youden indeksini en yüksek düzeye çıkaran birden fazla aday eşik değeri bulmuşlardır. Örneğin CRP için 7,15 mg/dL eşliğinde duyarlılık %59,6, özgüllük ise %80,7 olarak raporlanmıştır. Bu sonuçlar, bir belirtecin orta seviye AUC'ye sahip olsa dahi, yüksek özgüllük veya yüksek duyarlılığın önceliklendirildiği belirli kullanım amaçları için uygun eşik değerler sağlayabileceğini ortaya koymaktadır.

3.5. Gonadal durumun belirlenmesi

Erkek köpeklerde kastrasyon öncesi ve sonrası anti-Müllerian hormonunu inceleyen Arıtay (2025), AMH için AUC=0,897 (%95 GA: 0,823-0,971), kesim noktası 7,30 ng/mL, duyarlılık %77,5 ve özgüllük %20 olarak bulmuştur. Yüksek AUC'ye rağmen özgüllüğün düşük olması, seçilen eşik ile toplam ayırma gücünün ayrı kavramlar olduğunu açık bir şekilde ifade eder. Bunun yanı sıra, aynı hayvandan birden fazla ölçüm alındığında bu ölçümler birbirinden bağımsız değildir. Dolayısıyla standart ROC analizinin bağımsızlık varsayımının sağlanıp sağlanmadığı incelenmeli ve tekrarlı ölçümlere uygun analiz yöntemleri kullanılmalıdır.

3.6. Sınıflandırma modelleri ve görüntüleme

ROC eğrileri sadece laboratuvar belirteçleri için kullanılmaz. Buzağı hastalıklarının sınıflandırılmasında Güngör

ve ark. (2022), lojistik regresyon, rassal orman ve yapay sinir ağı modellerini duyarlılık, özgüllük, doğruluk, F-ölçümü, Youden indeksi, AUC ve Cohen kappa ile bir arada değerlendirmiştir. Birden fazla performans ölçütünün bir arada değerlendirilmesi, gruplardaki örnek sayılarının eşit olmadığına sadece doğruluk oranına dayalı olarak yanıltıcı sonuçlara ulaşılmasını önler. görüntü verilerinden yapılan sınıflandırmalarda Özatila (2023), ROC/AUC'nin model ayırma gücünü değerlendirmek için uygulanabileceğini ortaya koymuştur. Bu doğrultuda AUC, veteriner radyoloji, patoloji ve yapay zekâ çalışmalarında modellerin ürettiği olasılık ya da skorların hasta ve sağlıklı hayvanları herhangi bir kesim noktasına bağlı kalmadan ayırt etme gücünü özetleyen uygun bir ölçüttür. Lakin veri sızıntısı ve aşırı uyum olasılığı kontrol edilmeli; model performansı, eğitim verilerinde bulunmayan hayvanlardan oluşan bağımsız bir test seti üzerinde değerlendirilmelidir.

4. ARAŞTIRMA TASARIMI VE İSTATİSTİKSEL UYGULAMA

4.1. Örneklem ve olgu spektrumu

ROC çalışmasının örneklem büyüklüğü, toplam hayvan sayısının yanı sıra, pozitif ve negatif olgu sayılarıyla hesaplanır. Örneklem büyüklüğü belirlenmeden önce beklenen AUC değeri, karşılaştırmada esas alınacak AUC değeri (genellikle H_0 : AUC=0,50), anlamlılık düzeyi, testin gücü, hasta ve sağlıklı hayvanların beklenen oranı ile güven aralığının istenen genişliği belirlenmelidir. Aynı hayvandan, aynı sürüden ya da aynı görüntüden elde edilen birden fazla ölçüm birbirinden tamamen bağımsız değildir. Dolayısıyla toplam ölçüm sayısı fazla görünse dahi çalışmanın örneklem büyüklüğü daha düşük olabilir. Bu nedenle, aynı sürüden ya da aynı hayvandan elde

edilen ölçümler analiz edilirken veriler arasındaki bağımlılığı dikkate alan standart hata hesaplamaları, karma etkili modeller veya sürü ya da hayvan düzeyinde uygulanan bootstrap yöntemleri kullanılmalıdır.

Hastalığı belirgin şekilde gösteren hayvanların tamamen sağlıklı hayvanlarla karşılaştırılması, testin ayırt etme gücünün gerçekte olduğundan daha yüksek bulunmasına sebep olabilir. Çünkü günlük klinik uygulamalarda hafif, erken dönem ya da benzer hastalıklara sahip sınırdaki olgularla karşılaşılmaktadır. Kontrol grubu genç ve sağlıklı hayvanların yanı sıra, ilgili ayırıcı tanıları taşıyan klinik olgulardan da meydana gelmelidir. Geçmiş hasta kayıtlarına ait çalışmalarda eksik verilerin nasıl ele alındığı, hayvanların çalışmaya ne gibi ölçütlere göre seçildiği ve incelenen testin referans standart sonucundan habersiz bir şekilde değerlendirilip değerlendirilmediği açık bir şekilde ifade edilmelidir.

4.2. Referans standart ve doğrulama

Hastalık durumunu kesinleştirmek amacıyla uygulanan referans yöntemin bütün hayvanlara aynı biçimde uygulanmaması, testin duyarlılık ve özgüllük değerlerinin gerçeğinden farklı hesaplanmasına sebep olabilir. Bu durum doğrulama yanlılığı olarak tanımlanır. Örneğin; sadece tarama testi pozitif hayvanlara ileri tanı uygulanırsa özgüllük ve duyarlılık yanlış tahmin edilebilir. Testi yorumlayanın referans sonucu bilmesi gözlemci yanlılığına sebep olabilir. Çalışmanın güvenilirliğini artırmak amacıyla incelenen test ile referans standart birbirinden bağımsız ve sonuçlardan habersiz incelenmeli; dışlama ölçütleri öncesinde belirlenmeli, numuneler standart bir metotla işlenmeli ve kullanılan cihazlar ile kitlelere dair bilgiler ayrıntılı bir şekilde raporlanmalıdır.

Enfeksiyon hastalıklarında hastalık durumunu kesin olarak inceleyen kusursuz bir metot bulunmadığında, tek bir test

sonucunun gerçek hastalık durumu şeklinde kabul edilmesi yanıltıcı olabilir. Bu gibi durumlarda birden fazla tanı yönteminin bir arada değerlendirildiği birleşik referans standartlardan ya da gerçek hastalık durumunu doğrudan gözlenemeyen bir değişken şeklinde ele alan latent sınıf modellerinden faydalanılabilir. Kusurlu referansın ROC sonuçları üzerinde etkili olabileceğini belirten Gardner ve Greiner (2006), AUC'nin gerçek test doğruluğunun farklılaşabileceğine işaret etmiştir.

4.3. Çok değişkenli modeller

Lojistik regresyon sonucunda her hayvan için hastalığın görülme olasılığı elde edilebilir. Hesaplanan bu tahmin olasılıklarının hasta ve sağlıklı hayvanları ayırt etme gücü ROC eğrisi kullanılarak değerlendirilebilir. Köksal (2011), ROC eğrisinin lojistik modeller arasında ayırma gücü açısından seçim ölçütü olarak uygulanabileceğini ortaya koymuştur. Bunun yanı sıra değişken seçimi, kesim noktası seçimi ve performans değerlendirmesi aynı örnekleme uygulanırsa aşırı uyum meydana gelir. Eğitim-test ayrımı, k-katlı çapraz doğrulama veya bootstrap iyimserlik düzeltmesi kullanılmalıdır. Örneklem büyüklüğünün küçük olduğu çalışmalarda modele çok sayıda değişken eklenmesi, regresyon katsayılarının güvenilirliğini azaltabilir ve modelin ayırt etme gücünü ifade eden AUC değerinin gerçekten daha yüksek hesaplanmasına sebep olabilir.

Bir modele yeni belirteç ilave edildiğinde AUC'deki değişimin yanı sıra, kalibrasyon ve klinik net yarar da incelenmelidir. Bilhassa başlangıç modelinin ayırt etme gücü yüksek olduğunda, yeni bir değişken ilave edilmesi AUC değerinde sadece küçük bir artışa sebep olabilir. Buna karşın model, belirli bir risk eşliğinde hayvanların doğru gruplandırılmasını ve klinik kararları büyük ölçüde iyileştirebilir. Bununla birlikte AUC değerinin yükselmesi,

modelin elde ettiği hastalık olasılıklarının gerçekte gözlenen hastalık oranlarıyla uyumlu olduğunu tek başına göstermez. Bu nedenle modelin ayırt etme gücüne ek olarak tahminlerinin doğruluğunu gösteren kalibrasyon performansı da ayrıca ele alınmalıdır. Bundan dolayı tanısal biyobelirteç panellerinde iç ve dış validasyon, analitik tekrarlanabilirlik ve tür/ırk özgü performans beraber değerlendirilmelidir (Sarf ve ark., 2026).

5. SIK YAPILAN HATALAR

- Pozitif durum kodunu ya da test yönünü yanlış belirlemek; $AUC < 0,50$ sonucunu bağlamı kontrol etmeden başarısızlık olarak ifade etmektir.
- Sadece p değerini vererek AUC'nin %95 güven aralığını, kesim yönünü, duyarlılık ve özgüllüğü raporlamamaktır.
- Youden indeksine göre belirlenen eşik değeri, yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçların sebep olabileceği risk ve maliyetleri göz önünde bulundurmadan her klinik durum için geçerli, değişmez bir sınır olarak sunmaktır.
- Eşik değeri saptamak ve model performansını değerlendirmek için aynı veri setini uygulayarak ortaya çıkabilecek aşırı iyimser sonuçları dikkate almamak; seçilen eşik değeri bağımsız bir veri setiyle ya da uygun iç doğrulama metotlarıyla sınınamamaktır.
- AUC'leri sadece sayısal değerlerine göre karşılaştırmak ve eşleştirilmiş veriler için uygun istatistiksel testi uygulamamak.
- Olgu-kontrol çalışmasındaki yapay hasta ve sağlıklı oranından elde edilen pozitif ve negatif tahmin değerlerini (PPV ve NPV), hastalığın gerçek görülme

sıklığını göz ardı ederek saha koşullarına genellemede bulunmaktadır.

- Aynı hayvandan ve sürüden ya da aynı merkezden elde edilen birbiriyle ilişkili verileri, bağımsız veriler olarak değerlendirmektir.
- AUC değerini modelin kalibrasyonunu, klinik yararını, sebep-sonuç ilişkisini ve prognoz doğruluğunu tek başına ve eksiksiz bir şekilde gösteren bir ölçüt olarak değerlendirmektir.
- Belirlenen kesim değerinin ölçü birimini, hangi yöndeki değerlerin pozitif kabul edildiğini ve ölçümde kullanılan cihaz ya da kitin özelliklerine yer vermemektir.

6. BULGULARIN RAPORLANMASI

Bir veteriner ROC çalışmasında en azından şu bilgiler verilmelidir: tür, ırk, yaş ve klinik spektrum; araştırma tasarımı ve hedef popülasyon; eksik verilerin yönetimi; pozitif durum kodu; test yönü; referans standart; pozitif ve negatif örneklem sayıları; ROC kestirim yöntemi; AUC, %95 güven aralığı ve p değeri; kesim noktası ile eşitsizlik yönü ve birimi; bu noktadaki duyarlılık, özgüllük ve mümkünse LR+/LR-; eşik seçim nedeni; karşılaştırma metodu; iç/dış doğrulama; yazılım ve sürüm. Tanısal doğruluk çalışmalarının STARD ilkelerine uygun olarak raporlanması, okuyucunun çalışmadaki olası yanlılık kaynaklarını daha kolay ve doğru değerlendirmesine yardımcı olur.

**Tablo 2. ROC sonuçları için önerilen örnek raporlama biçimi
(temsili değerler)**

Belirteç/model	AAUC (%95 GA)	Kesim	Duyarlılık	Özgüllük	LR+	LR-
X	0,84 (0,76-0,92)	12,5 birim	%82	%76	3,42	0,24

Örneğe akademik yorum olarak: “X belirtecinin hastalık durumunu ayırt etme performansı iyi düzeyde bulunmuştur (AUC=0,84; %95 GA: 0,76-0,92; $p<0,001$). $X \geq 12,5$ birim kesim noktasında duyarlılık %82, özgüllük %76, LR+ 3,42 ve LR- 0,24 olarak hesaplanmıştır. Bu eşik değerin Youden indeksini en yüksek seviyeye çıkardığı belirlenmiş olsa da farklı ve bağımsız bir kitlede doğrulanması gerekmektedir.” Bu ifade sekli, istatistiksel anlamlılığının yanı sıra; sonucun belirsizliğini, yönünü ve klinik uygulanabilirliğini de birlikte ortaya koymaktadır.

7. SONUÇ

ROC analizi, veteriner tanı testlerinin ve sınıflandırma modellerinin ayırma gücünü belirlemek için güçlü ve anlaşılır bir çerçevedir. ROC analizinin en önemli katkısı, tüm olası eşik değerlerinde duyarlılık ile özgüllük arasındaki dengeyi vermesi ve AUC aracılığıyla testin genel ayırt etme gücünü tek bir değer üzerinden ifade etmesidir. Veteriner uygulamalarında, parvoviral enterit, gonadal durum, solunum sistemi hastalıkları, pyometra, enflamasyon, ve sürü sağlığı sınıflandırması gibi farklı alanlarda başarıyla uygulanmıştır.

Bununla birlikte ROC analizi, tek başına klinik karar vermek için yeterli bir ölçüt değildir. seçilen eşikteki duyarlılık-özgüllük dengesi, hastalık prevalansı, AUC’nin büyüklüğü, yanlış kararların maliyeti, olabilirlik oranları, kalibrasyon ve dış doğrulama birlikte ele alınmalıdır. Bilhassa küçük örneklemli veteriner çalışmalarında eşik değerin incelenmesi ve

performansın değerlendirilmesi için aynı verilerin uygulanması, sonuçların gerçekte olduğundan daha başarılı görünmesine neden olabilir. Irk, tür, yaş, laboratuvar ve hastalık spektrumu farklılıkları sebebiyle kesim noktaları bağımsız kitlede doğrulanmadan rutin klinik uygulamaya dahil edilmemelidir.

Uygulayıcılar için temel yaklaşım şu şekilde özetlenebilir: öncelikli olarak testin klinik kullanım amacı ve referans standardı açıkça belirtilmelidir. Akabinde pozitif kabul edilen sınıf ile test sonucunun yönü doğrulanmalıdır. AUC, güven aralığıyla beraber raporlanmalı; kesim noktası yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçların klinik maliyetleri göz ardı edilmeden belirlenmelidir. Son olarak duyarlılık, özgüllük ve olabilirlik oranları bir arada verilmelidir. Model geliştirme çalışmalarında modelin doğrulama ve kalibrasyon incelemeleri yapılmalıdır. Elde edilen sonuçlar sadece istatistiksel anlamlılığa göre değil, hayvan ve sürü sağlığına yönelik klinik kararlara sağlayacağı gerçek katkı dikkate alınarak yorumlanmalıdır.

KAYNAKÇA

- Akçay, A. ve Demirel, A. (2011). Pyometralı köpeklerde bazı kan parametrelerinin optimal pozitiflik eşiğinin özgün oranlar ve ROC eğrisi yöntemi ile belirlenmesi. Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 8(3), 153–163.
- Arıta, İ. (2025). Köpeklerde kastrasyon operasyonu sonrası bazı hormon seviyelerinin değerlendirilmesi. Yüksek lisans tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi.
- Ayyıldız, M. ve Tekin, M. E. (2021). Köpeklerin parvoviral enterit hastalığı teşhisinde bazı hemogram değerlerinin ROC eğrisi ile incelenmesi. Eurasian Journal of Veterinary Sciences, 37(2), 101–108. <https://doi.org/10.15312/EurasianJVetSci.2021.332>
- Bilim, D. (2022). Tekrarlayan obstrüktif solunum sistemi hastalığı olan atlarda serum periostin düzeyinin diagnostik ve prognostik önemi. Doktora tezi, Erciyes Üniversitesi.
- DeLong, E. R., DeLong, D. M. ve Clarke-Pearson, D. L. (1988). Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach. Biometrics, 44(3), 837–845.
- Gardner, I. A. ve Greiner, M. (2006). Receiver-operating characteristic curves and likelihood ratios: Improvements over traditional methods for the evaluation and application of veterinary clinical pathology tests. Veterinary Clinical Pathology, 35(1), 8–17.
- Greiner, M., Pfeiffer, D. ve Smith, R. D. (2000). Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests. Preventive Veterinary Medicine, 45(1–2), 23–41.

- Güngör, G., Akçay, A., Sarıözkan, S. ve Çelik, E. (2022). Buzağı hastalıkları üzerine etkili faktörlerin sınıflandırılmasında yapay sinir ağları, rassal orman algoritması ve lojistik regresyon analizi performanslarının karşılaştırılması. Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 19(2), 94–100. <https://doi.org/10.32707/ercivet.1142552>
- Hanley, J. A. ve McNeil, B. J. (1982). The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology, 143(1), 29–36.
- Köse, S. İ., Ertürk, A., Uyanık, G. ve Sağkan Öztürk, A. (2024). Evaluation of relationship between C-reactive protein, leukocyte count and platelet indices in dogs with leukocytosis. Kocatepe Veterinary Journal, 17(3), 270–279. <https://doi.org/10.30607/kvj.1515701>
- Köksal, B. (2011). Regresyon analizinde ROC eğrisi kestirimi ile model seçimi. Yüksek lisans tezi, Marmara Üniversitesi.
- Özatıla, B. (2023). D2O ve farklı ısıl işlemlerin yumurta akı proteinlerinin fizikokimyasal özellikleri üzerine etkilerinin spektroskopi, radyografi ve yapay zekâ teknikleri ile araştırılması. Yüksek lisans tezi, İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi.
- Sarf, F., Akman, C. ve Demir, B. (2026). Biyobelirteçler: Erken teşhiste kritik parametreler. K. Şahna (Ed.), Veteriner Hekimlik Alanında Uluslararası Güncel Yaklaşımlar içinde (ss. 53–68). Serüven Yayınevi.
- Swets, J. A. (1988). Measuring the accuracy of diagnostic systems. Science, 240(4857), 1285–1293.
- Youden, W. J. (1950). Index for rating diagnostic tests. Cancer, 3(1), 32–35.

ASSESSMENT OF THE NORMALITY ASSUMPTION IN VETERINARY RESEARCH: IMPORTANCE, METHODS, AND COMMON ERRORS

Merve AYYILDIZ AKIN¹

1. INTRODUCTION

In veterinary research, quantitative outcomes such as milk yield, serum biochemical parameters, body weight, recovery time, and drug concentrations are commonly compared between groups or explained using statistical models. In such analyses, the question “Are the data normally distributed?” is frequently raised; however, the more appropriate question is which distributional assumptions are required by the statistical method being used and to what extent violations of these assumptions affect statistical inference. An indiscriminate focus on normality may divert attention from other critical assumptions, such as independence of observations and homogeneity of variance. The ARRIVE 2.0 Explanation and Elaboration document for animal research recommends clearly reporting how the assumptions underlying the statistical approach were assessed and what measures were taken when these assumptions were not met (Percie du Sert et al., 2020).

This chapter addresses the importance of the normality assumption in research, the graphical and statistical methods used to assess normality, appropriate analytical approaches, and common errors. The fundamental principle is that distributional assessment should be performed after the experimental unit and the effect of interest have been clearly defined, and that the

¹ Assist. Prof. Dr., Department of Biostatistics, Faculty of Veterinary Medicine, Kafkas University, ORCID:0000-0002-7362-7934.

choice of statistical test should not be based solely on a single p-value (Gosselin, 2024; Ruxton et al., 2015).

1.1. Normal Distribution and the Research Question

The normal distribution curve is symmetric and bell-shaped. Scores with the highest frequency are located at the center of the normal distribution curve, whereas scores with lower frequencies are found toward the tails (Pallant, 2016). When assessing normality, various descriptive and graphical methods are used, including the normal distribution curve and histogram, skewness and kurtosis coefficients, stem-and-leaf plots, normal Q-Q plots, and boxplots, as well as hypothesis tests such as the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests (Pituch & Stevens, 2016). Approximately 40 methods for assessing univariate normality have been described in the literature (Thode, 2002).

Skewness and kurtosis represent two important characteristics considered in the assessment of normality. If the bulk of the observations is concentrated toward the right side of the distribution and the tail extends to the left, the distribution is negatively skewed (left-skewed). Conversely, if the observations are concentrated toward the left and the tail extends to the right, the distribution is positively skewed (right-skewed). Kurtosis refers to the degree of peakedness and tail heaviness of a distribution. A distribution may be relatively peaked when the kurtosis value is above zero or relatively flat when the kurtosis value is below zero, with the latter indicating a different concentration of observations in the tails (Tabachnick & Fidell, 2013). For a normal distribution, both skewness and excess kurtosis are expected to be zero.

The importance of the normality assumption depends on the objective of the research. Establishing reference limits for a clinical laboratory measurement, estimating the mean effects of

two treatments, and determining the probability of a rare extreme event represent different research objectives. Particularly when calculating reference intervals, the distribution of individual measurements plays a direct role in determining the appropriate statistical method. For this reason, the American Society for Veterinary Clinical Pathology (ASVCP) guidelines emphasize the use of histograms and the assessment of distributional fit (Friedrichs et al., 2012).

1.2. At What Level Should the Assumption Be Assessed?

In the independent-samples t-test, the assumption of normality should be assessed with respect to the distribution of observations within each group. Pooling the measurements from all animals into a single group is inappropriate because, when a true difference exists between groups, the combined data may exhibit a distribution with two distinct peaks. In the paired-samples t-test, normality should not be assessed based on the separate distributions of the two measurements; rather, the difference between the two measurements should be calculated for each animal, and the distribution of these differences should be evaluated. In one-way ANOVA and linear regression, the assumption of normality is assessed based on the distribution of the model residuals rather than directly on the observed data. A skewed distribution of the raw outcome does not necessarily imply that the residuals will also be skewed after the effects of variables such as age, species, or treatment have been incorporated into the model (Percie du Sert et al., 2020).

Repeated measurements obtained from the same animal over time, multiple animals selected from the same herd, or measurements from both ears of the same dog do not represent independent experimental units. Even when normality plots indicate an approximately normal distribution, failure to account

for such dependency may result in incorrect estimation of standard errors and confidence intervals. In such situations, mixed-effects models that account for clustering at the animal or herd level, or other statistical methods appropriate to the study design, are recommended (Lazic, 2010; Lazic et al., 2018; Palarea-Albaladejo & McKendrick, 2020).

1.3. Specific Challenges in Veterinary Data

Physiological status, age, species, breed, farm, analytical instrument, and sampling time can influence the distribution of the same variable. In a sample comprising different subgroups, observed skewness may arise from genuine biological differences between the groups. In such cases, attempting to approximate a normal distribution by applying a single transformation to the data may obscure biologically meaningful differences between groups. Biomarkers that, by their nature, cannot take negative values may exhibit right-skewed distributions. Count data have a discrete structure and can take only specific integer values, whereas outcomes such as length of hospital stay may, in some circumstances, be right-censored. For such outcomes, the measurement scale and research question should first be considered, followed by the selection of a statistical model appropriate to the structure of the data (Palarea-Albaladejo & McKendrick, 2020; Villarino et al., 2025).

2. ASSESSMENT OF NORMALITY

2.1. Graphical Assessment

Graphical methods provide a visual assessment of the distribution of observations by examining their position relative to a reference line or determining whether the data exhibit a bell-shaped distribution (Field, 2009). For this purpose, normal Q-Q (quantile-quantile) plots, detrended normal Q-Q plots,

histograms, box-and-whisker plots (boxplots) for identifying extreme or outlying observations, stem-and-leaf plots, and P-P (probability-probability) plots are commonly used (McKillup, 2012; Lind et al., 2006; Thode, 2002).

Among these graphical methods, histograms are used for continuous variables and tend to display a bell-shaped pattern when the data approximate a normal distribution (Wilcox, 2017; Thode, 2002). P-P and Q-Q plots illustrate the agreement between expected and observed values. However, these plots may provide limited information in small samples ($n < 20$) (Field, 2009; Johnson & Wichern, 2007; Sharma, 1996). Although graphical methods are considered relatively less dependent on sample size because they rely primarily on visual assessment (Çokluk, Şekercioğlu, & Büyüköztürk, 2010), their interpretation may become subjective, particularly in large samples (McKillup, 2012). Therefore, graphical methods are recommended to be evaluated in conjunction with other approaches to assessing normality (Thode, 2002).

2.2. Shapiro-Wilk and Other Tests

The null hypothesis of the Shapiro-Wilk test is that the sample under investigation is drawn from a population consistent with a normal distribution (Shapiro & Wilk, 1965). A $p\text{-value} < 0.05$ provides evidence that the data deviate from normality. In contrast, a $p\text{-value} > 0.05$ does not prove that the data are normally distributed; it merely indicates that no statistically significant departure from normality has been detected. Particularly in small veterinary samples, the test may have limited power to detect departures from normality. Conversely, in large samples, even a deviation of little practical importance may reach statistical significance. Therefore, the W statistic and $p\text{-value}$ should be interpreted together with graphical assessments and consideration of the sensitivity of the

intended analysis to departures from normality (Ruxton et al., 2015).

The Kolmogorov-Smirnov test is a general goodness-of-fit test used to assess whether observed data conform to a specified theoretical distribution. Therefore, it should not automatically be preferred as a direct alternative to the Shapiro-Wilk test when assessing normality. Estimating the distributional parameters from the dataset under investigation, as well as the correction procedure implemented by the statistical software, may affect the p-value obtained from the test. Normality tests such as the Anderson-Darling test may be particularly sensitive to departures occurring in the tails of the distribution. No normality test eliminates the need to consider the characteristics of the study design or to assess the adequacy of the residuals from the statistical model being used (Ruxton et al., 2015; Gosselin, 2024).

2.3. Sample Size and the Limitations of the p-Value

A normality test should not be used as the sole criterion for determining whether parametric analyses should be applied. Ruxton et al. (2015) discussed the inappropriate use of preliminary normality testing to choose between parametric and nonparametric methods in animal behavior studies. In small samples, a p-value > 0.05 obtained from a normality test does not provide conclusive evidence that the data are normally distributed. Likewise, in large samples, a p-value < 0.05 does not necessarily imply that parametric methods used to compare means are unreliable. In large datasets, whether departures from the normality assumption have a meaningful impact on the results of the analysis should be evaluated separately (Lumley et al., 2002).

When evaluating the nature and potential consequences of departures from normality, differences in sample sizes

between groups, the pattern of variances, the influence of outliers on the results, and the parameter of interest in the analysis should all be considered together.

3. IMPLICATIONS FOR THE CHOICE OF STATISTICAL ANALYSIS

3.1. Comparison of Means and Robustness

The t-test and ANOVA can provide reliable results, particularly when group sizes are approximately equal and departures from normality are limited. However, this robustness should not be assumed to apply to all datasets, especially those characterized by unequal sample sizes, substantial outliers, or marked differences in variances across groups. Simulation studies by Blanca et al. (2017) and Schmider et al. (2010) have reported that ANOVA can be robust with respect to Type I error under certain non-normal conditions. Nevertheless, because such robustness does not extend to all data structures, researchers should assess whether the sample sizes, balance between groups, and distributional characteristics of their own studies are comparable to the conditions examined in these simulation studies. When group sizes and variances differ, the Welch approach may be applied (Delacre et al., 2017). If the primary objective of the study is to estimate the difference between means and its corresponding confidence interval, automatically switching to rank-based nonparametric methods solely because a normality test yields a statistically significant result may alter the research question being addressed.

Although the Mann-Whitney U test is often described as a test for comparing group medians, it fundamentally compares the ranks of observations from two independent groups. Therefore, interpreting its result directly as a difference between medians requires additional assumptions, such as similarity in

the distributional shapes of the groups (Fay & Proschan, 2010). For paired data, the Wilcoxon signed-rank test or another method appropriate to the study design should be considered. When the sample size is insufficient, the limitations associated with the choice of statistical method should be explicitly acknowledged, and the uncertainty surrounding the estimates should not be obscured (Palarea-Albaladejo & McKendrick, 2020).

3.2. Transformations and Alternative Models

Applying a logarithmic transformation to a biomarker that takes only positive values and exhibits a right-skewed distribution may, in some cases, result in model residuals that more closely approximate a normal distribution and may also improve the homogeneity of variances. However, before applying a transformation, consideration should be given to how zero values in the data will be handled, the biological meaning of the measurements, and how results obtained from the transformed data will be interpreted after being converted back to the original measurement scale. A mean difference estimated from transformed data does not directly represent the difference between arithmetic means on the original scale. In particular, when a logarithmic transformation is applied, a difference estimated on the logarithmic scale is generally interpreted as a ratio between groups after back-transformation to the original scale. The rationale for the transformation, the method used, and the scale on which the results are reported should be clearly specified (Feng et al., 2014; Friedrichs et al., 2012; Palarea-Albaladejo & McKendrick, 2020).

For data with different structures, such as counts, binary outcomes, proportions, or time-to-event outcomes, it may be more appropriate to use generalized linear models, mixed-effects models, or survival analysis methods that are suited to

the structure of the data rather than attempting to transform the raw data to achieve normality. In logistic regression, because the dependent variable is binary, normality of either the dependent variable or the model residuals is not an assumption of the model. When assessing whether a distributional model is appropriate for the data, the measurement scale, dependence among observations, variance structure, and model diagnostic results should be considered collectively (Villarino et al., 2025).

1.1. A Different Objective in Reference Interval Estimation

When establishing clinical reference intervals using measurements obtained from animals considered healthy, the distributional characteristics of the data are directly relevant. According to the ASVCP guidelines, the calculation of reference limits using parametric methods requires the data to follow a normal distribution or to approximate normality after an appropriate transformation. When an adequate sample size is available, nonparametric methods that do not require this distributional assumption may be preferred. The ASVCP guidelines recommend the use of a nonparametric method when at least 120 reference values are available. For smaller sample sizes, the choice of method and the uncertainty associated with the estimated reference limits should be carefully evaluated. This approach to establishing reference intervals should not be confused with the normality assumption of the t-test when evaluating differences in mean treatment effects between groups (Friedrichs et al., 2012).

4. COMMON ERRORS AND REPORTING

4.1. Common Errors in Practice

One of the most common errors in assessing normality is pooling data from different groups, applying a single Shapiro-Wilk test to the combined dataset, and interpreting the resulting test statistic as representative of the distributions within all groups. Another common error in paired measurements is applying separate normality tests to the baseline and final measurements rather than assessing the distribution of the within-subject differences between the two measurements. In regression analyses, examining only the raw distribution of the dependent variable without evaluating the model residuals is also a common mistake. Furthermore, a p-value > 0.05 from a normality test should not be interpreted as evidence that the data are normally distributed. Similarly, when a p-value < 0.05 is obtained, automatically switching to nonparametric methods without considering sample size, outliers, and the variance structure is not an appropriate approach (Gosselin, 2024; Ruxton et al., 2015).

The independence of observations should be assessed separately from the assumption of normality. For example, measuring lesion scores in a total of 60 ears from 30 dogs does not imply that there are 60 independent observations, because measurements obtained from the two ears of the same dog may be correlated. Similarly, if a herd effect is present in measurements obtained from hundreds of calves across 12 different herds, the observations cannot be assumed to be completely independent. Therefore, sample size should not be evaluated solely on the basis of the total number of calves. Even if the model residuals appear to approximate a normal distribution, this does not eliminate the problems that may arise

from dependence among observations (Lazic, 2010; Lazic et al., 2018).

4.2. Reproducible Reporting

The Methods section of a study should clearly specify the experimental unit, the number of animals in each group, the measurement scale of the outcome variable, the statistical model used, the assumptions assessed, and the procedures followed when these assumptions were not met. Rather than simply stating that “the data were normally distributed,” researchers should specify which data or model components were subjected to normality assessment. For example, a more detailed statement could be provided as follows: “Model residuals within each treatment group were assessed using Q-Q plots, the Shapiro-Wilk test was applied as a supplementary assessment, and the variance structure was examined using plots of residuals against fitted values.” When a statistical test of normality is used, reporting both the test statistic and the p-value, rather than only the decision based on the significance level, allows readers to evaluate the findings more comprehensively (Percie du Sert et al., 2020; Ruxton et al., 2015).

Research findings should be reported together with effect sizes appropriate to the research question and their corresponding confidence intervals. If an analytical method different from the prespecified statistical analysis is used, the reason for this change should be clearly stated. For potential outliers, the possibility of data-entry or measurement errors should first be investigated, and if any observation is excluded from the analysis, the rationale for its exclusion should be reported. When multiple appropriate analytical methods yield different results, reporting sensitivity analyses allows readers to assess the extent to which the findings are affected by alternative analytical choices. Particularly in studies in which

the number of animals is necessarily limited for ethical or practical reasons, transparent reporting of the analytical process in this manner is important for the appropriate interpretation of the findings (Palarea-Albaladejo & McKendrick, 2020; Percie du Sert et al., 2020).

5. CONCLUSION

In veterinary research, the assessment of normality should not be based solely on the p-value obtained from a normality test; rather, it should be considered as part of the broader evaluation of the appropriateness of the statistical model being used. In this process, the research question, experimental unit, measurement scale of the outcome variable, and dependence structure among observations should first be clearly identified. Subsequently, depending on the study design, the distributions of data within groups, differences between paired measurements, or model residuals should be assessed using appropriate graphical methods.

Normality tests such as the Shapiro-Wilk test can provide supplementary information for this assessment; however, they do not conclusively demonstrate that the data are normally distributed and should not, by themselves, determine the choice of statistical method. When departures from normality are identified, the nature of these departures and their potential impact on the results should be evaluated, after which data transformations, robust statistical methods, or alternative models appropriate to the structure of the data may be considered. In veterinary medicine, the importance of the distributional characteristics of individual measurements when establishing reference intervals should be considered separately from analyses involving comparisons of means or treatment effects.

Clear reporting of the methods used to assess the normality assumption and the rationale underlying analytical decisions facilitates both the methodological evaluation of the study and the appropriate interpretation of its findings.

REFERENCES

- Blanca, M. J., Alarcón, R., Arnau, J., Bono, R. ve Bendayan, R. (2017). Non-normal data: Is ANOVA still a valid option? *Psicothema*, 29(4), 552-557. <https://doi.org/10.7334/psicothema2016.383>
- Çokluk, Ö., Şekercioğlu, G. ve Büyüköztürk, Ş. (2010). Sosyal bilimler için çok değişkenli istatistik: SPSS ve LISREL uygulamaları. Ankara: Pegem Akademi.
- Delacre, M., Lakens, D. ve Leys, C. (2017). Why psychologists should by default use Welch's t-test instead of Student's t-test. *International Review of Social Psychology*, 30(1), 92-101. <https://doi.org/10.5334/irsp.82>
- Fay, M. P. ve Proschan, M. A. (2010). Wilcoxon-Mann-Whitney or t-test? On assumptions for hypothesis tests and multiple interpretations of decision rules. *Statistics Surveys*, 4, 1-39. <https://doi.org/10.1214/09-SS051>
- Feng, C., Wang, H., Lu, N., Chen, T., He, H., Lu, Y. ve Tu, X. M. (2014). Log-transformation and its implications for data analysis. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 26(2), 105-109. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-0829.2014.02.009>
- Field, A. (2009). *Discovering statistics using SPSS*. Thousand Oaks.
- Friedrichs, K. R., Harr, K. E., Freeman, K. P., Szladovits, B., Walton, R. M., Barnhart, K. F. ve Blanco-Chavez, J. (2012). ASVCP reference interval guidelines: Determination of de novo reference intervals in veterinary species and other related topics. *Veterinary Clinical Pathology*, 41(4), 441-453. <https://doi.org/10.1111/vcp.12006>

- Gosselin, R.-D. (2024). Testing for normality: A user's (cautionary) guide. *Laboratory Animals*, 58(5), 433-437. <https://doi.org/10.1177/00236772241276808>
- Johnson, R. A., & Wichern, D. W. (2007). *Applied multivariate statistical analysis* (Sixth edition). United States: Pearson Education, Inc
- Lazic, S. E. (2010). The problem of pseudoreplication in neuroscientific studies: Is it affecting your analysis? *BMC Neuroscience*, 11, 5. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-5>
- Lazic, S. E., Clarke-Williams, C. J. ve Munafò, M. R. (2018). What exactly is 'N' in cell culture and animal experiments? *PLOS Biology*, 16(4), e2005282. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2005282>
- Lind, D. A., Marchal, W. G., & Wathen, S. A. (2006). *Basic statistics for business and economics* (Fifth edition). United States: McGraw-Hill Companies.
- Lumley, T., Diehr, P., Emerson, S. ve Chen, L. (2002). The importance of the normality assumption in large public health data sets. *Annual Review of Public Health*, 23, 151-169. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.23.100901.140546>
- McKillup, S. (2012). *Statistics explained: An introductory guide for life scientists* (Second edition). United States: Cambridge University Press.
- Palarea-Albaladejo, J. ve McKendrick, I. (2020). Best practice for the design and statistical analysis of animal studies. *Veterinary Record*, 186(2), 59-64. <https://doi.org/10.1136/vr.m117>

- Pallant, J. (2016). A step by step guide to data analysis using IBM SPSS. McGraw Hill Education.
- Percie du Sert, N., Ahluwalia, A., Alam, S., ve ark. (2020). Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. PLOS Biology, 18(7), e3000411. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000411>
- Pituch, K. A. & Stevens, J. P. (2016). Applied multivariate statistics for the social sciences. (6. Baskı). Routledge.
- Ruxton, G. D., Wilkinson, D. M. ve Neuhaeuser, M. (2015). Advice on testing the null hypothesis that a sample is drawn from a normal distribution. Animal Behaviour, 107, 249-252. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2015.07.006>
- Schmider, E., Ziegler, M., Danay, E., Beyer, L. ve Bühner, M. (2010). Is it really robust? Reinvestigating the robustness of ANOVA against violations of the normal distribution assumption. Methodology, 6(4), 147-151. <https://doi.org/10.1027/1614-2241/a000016>
- Shapiro, S. S. ve Wilk, M. B. (1965). An analysis of variance test for normality (complete samples). Biometrika, 52(3-4), 591-611. <https://doi.org/10.1093/biomet/52.3-4.591>
- Tabachnick, B. G. & Fidell, L. S. (2013). Using multivariate statistics. (6. Baskı). Pearson.
- Thode, H. C. (2002). Testing for normality. Marcel Dekker.
- Villarino, N. F. (2025). Recommendations for a complete reporting of statistical methods in veterinary pharmacology. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 48(4), 221-233. <https://doi.org/10.1111/jvp.70001>

Wilcox, R. (2017). Modern statistics for the social and behavioral sciences: A practical introduction. CRC press.

PELLETED TOTAL MIXED RATION (PTMR): A CONTEMPORARY APPROACH TO RUMINANT NUTRITION

Yahya IŞIK¹

1. INTRODUCTION

In sustainable modern ruminant production systems, nutrition involves more than simply meeting animals' nutrient requirements. It is also closely associated with how the diet is delivered to the animals. The growing demand for animal products, limited feed resources, and increasing production costs have necessitated a shift from conventional pasture-based systems toward intensive and more controlled production models. Historically, ruminants have been fed in component-based systems in which forage and concentrate feeds are offered separately, often on a volume basis. This approach allows animals to selectively consume preferred dietary components, potentially resulting in an imbalanced intake of nutrients and, consequently, reduced animal performance (Moorby & Fraser, 2021; Wróbel et al., 2023). In light of advances in animal nutrition science, the concept of total mixed ration (TMR), which emerged in the 20th century to overcome this limitation, has enabled multiple dietary components, including forages, concentrates, minerals, and vitamins, to be combined into a single ration, thereby providing a balanced and consistent supply of nutrients. Today, TMR is widely used not only in dairy and beef cattle production but also

¹ Assistant Professor, Balıkesir University, Kepsut Vocational School, Veterinary Department, ORCID: 0000-0001-7654-1565.

in sheep and goat production (Bueno et al., 2020; Ozman et al., 2021; Teshome et al., 2017).

Although the TMR system was developed to prevent feed selection, it cannot completely eliminate this behavior. Animals may continue to selectively consume dietary components according to particle size or palatability. This may compromise the uniformity of nutrient intake, potentially leading to digestive disturbances and reduced animal performance (Chen et al., 2025; Miller-Cushon & DeVries, 2017). In addition, the need to process straw and long-stem forages before incorporating them into the mixture requires additional labor and equipment. Consequently, the handling, transportation, and storage of TMR can also be challenging because of its bulky nature and relatively high moisture content. These challenges are particularly pronounced in regions where access to high-quality forage is limited and smallholder family farms predominate. Variability in the nutritional quality of locally available feed resources (e.g., wheat straw, rice straw, oilseed meals, etc.) makes it difficult to formulate TMR diets with a standardized composition and may limit the wider adoption of the system (R. Li et al., 2021; Shah et al., 2025; Zafar et al., 2026). In this context, the production of pelleted total mixed ration (PTMR), in which forage and concentrate feeds are pelleted together, may offer a practical solution to both feed selection and handling, transportation, and storage challenges. The involvement of commercial feed mills in PTMR production can further facilitate its adoption by allowing producers to use ready-made pelleted diets without the need to invest in on-farm pelleting equipment (Zafar et al., 2026). The aim of this book chapter is to provide an up-to-date overview of the PTMR system, which has received increasing attention in ruminant nutrition, in light of recent research, and to contribute to the literature as a reference for future studies.

2. CONCEPTS OF PELLETTED FEED, TMR, AND PTMR, THEIR DIFFERENCES

The term pelleted feed refers to a feed mixture that is compressed under pressure and heat to form uniform, cylindrical particles. The mixture may consist of a single feed ingredient or a concentrate mixture containing multiple components (B. Li et al., 2021; Zafar et al., 2026). Conventional TMR, in contrast, is a feeding system in which different components, such as forages, concentrates, vitamins, and minerals, are formulated according to specific nutrient targets, mixed together, and offered to animals without pelleting, generally on an ad libitum basis (Liu et al., 2021; Qin et al., 2025). Offering all dietary components together is intended to ensure that animals receive a balanced mixture of nutrients in each bite. However, this objective may not always be fully achieved because animals can selectively consume feed particles according to their particle size or palatability (Chen et al., 2025; Pereira et al., 2025; Rooney et al., 2025). PTMR, on the other hand, is an alternative feeding approach in which all components of a conventional TMR are homogenously mixed and subsequently offered in pelleted form. Conceptually, PTMR represents a further step in TMR processing, whereby all dietary components are first thoroughly mixed and then transformed into a single pelleted form (B. Li et al., 2021; Zafar et al., 2026). During this process, the feed is exposed to moisture, high pressure, and elevated temperatures. These thermal and mechanical processes can affect both nutrient availability and physical feed quality (Song et al., 2021; Thomas & van der Poel, 2020).

The compositional difference between pelleted feed and PTMR is particularly important in small ruminant nutrition. Feeding a lamb or kid exclusively with concentrate feed in pelleted form does not produce the same physical and chemical substrate conditions in the rumen as feeding the entire ration

consisting of forage and concentrate in pelleted form. In PTMR, the forage fraction is also incorporated into the pellet; therefore, both the fiber concentration of the diet and the physical characteristics of the fiber are directly influenced by the pelleting process. Accordingly, evaluation of PTMR should consider not only the chemical composition of the pellet but also the feed source, neutral detergent fiber (NDF) concentration, particle size, and amount of physically effective NDF (peNDF). These factors may influence feed intake (Zafar et al., 2026; Zhang et al., 2024). Although PTMR can reduce feed selection by decreasing particle size, this may also reduce the amount of physically effective fiber and thereby affect rumen buffering capacity. Therefore, PTMR should not be regarded simply as the “pelleted form” of conventional TMR, but rather as an independent feeding approach that requires the chemical composition and physical characteristics of the diet to be designed in an integrated manner (Zafar et al., 2026; Zhang et al., 2019; Zhang et al., 2024).

3. PTMR TECHNOLOGY

The PTMR production process involves several key steps, including raw material selection, grinding, mixing, moisture adjustment, steam conditioning, pelleting, cooling, and final quality control (Li et al., 2022; Zafar et al., 2026). Because each of these processing steps can directly influence both the physical durability of the final product and its behavior under ruminal conditions, the primary objective of PTMR production should not simply be to “convert the diet into pellets.” Rather, it should be to optimize the nutrient composition of the final product together with the physical characteristics of the pellets (Li et al., 2022; Zafar et al., 2026; Zhang et al., 2024). During raw material selection, ingredients must be identified that can both maintain pellet integrity and contribute to a nutritionally balanced diet.

This requirement may represent a major constraint, particularly in regions where feed resources are limited (Zafar et al., 2026). The particle size to which forage sources are ground is a key determinant of production efficiency. While smaller particle sizes (e.g., 2-4 mm) can increase flow rates throughout the pelleting line, pelleting larger components (e.g., straw) may require additional processing effort (Malik et al., 2025). This is where one of the most important paradoxes in PTMR production arises. Although reducing particle size can improve pelleting efficiency and dietary homogeneity, it may also decrease the proportion of physically effective fiber required for maintaining rumen health. A marked reduction in peNDF following pelleting has been reported, accompanied by an increased rate of particle passage from the rumen (de Vega et al., 2025; Zafar et al., 2026; Zhang et al., 2019; Zhong et al., 2018). The faster passage of smaller particles through the rumen may shorten the retention time required for microbial fermentation of NDF. This may, in turn, adversely affect rumen buffering capacity (Zafar et al., 2026). Therefore, excessively fine grinding may not be an appropriate approach during PTMR production. Instead, the degree of grinding should be carefully balanced to produce a PTMR that provides adequate pellet integrity while retaining a sufficient proportion of peNDF to support rumen health (Malik et al., 2025; Zafar et al., 2026).

During the mixing process, achieving a homogeneous distribution of feed ingredients, as is also recognized in conventional pelleted feed production, is critical, particularly for vitamins, minerals, and low-inclusion feed additives. Inadequate mixing may result in some pellets being deficient in certain nutrients while others contain excessive amounts (Zafar et al., 2026). Following mixing, the moisture content is generally adjusted before processing, followed by steam conditioning. During this stage, the feed components are exposed to moisture,

pressure, and heat. This thermal treatment may induce partial starch gelatinization and protein denaturation, which can have either positive or negative effects on nutrient digestibility (Dutta et al., 2024; Zafar et al., 2026). The feed mixture is subsequently forced through die openings under mechanical pressure, forming pellets of different diameters and lengths. Various binding agents may also be used to improve pellet durability and reduce the formation of fines. The cooling stage is essential to prevent deterioration during storage and to stabilize the moisture content, with an optimal moisture level generally ranging from 10% to 12%. Excessive moisture during production may cause pellets to soften and break apart, whereas insufficient moisture can make pellets brittle, resulting in fragmentation and increased dust formation during handling and transportation. The resulting fines may contribute to respiratory problems, tympany, and foregut disturbances, as well as reduced feed intake (Zafar et al., 2026). A disruption at one or more stages of this production chain may, even when improving certain aspects of pellet quality, lead to a reduction in peNDF and a decline in ruminal pH (Zafar et al., 2026; Zhang et al., 2024). Indeed, studies conducted with PTMR have reported positive changes in feed intake and growth performance, whereas changes in digestibility have not always followed the same direction (B. Li et al., 2021; Zafar et al., 2026; Zhang et al., 2025). Therefore, the success of PTMR technology should not be evaluated solely on the basis of pellet production; rather, it is more appropriate to assess whether the resulting pellets are compatible with the physiological requirements of the animal (Figure 1) (B. Li et al., 2021; Zafar et al., 2026; Zhang et al., 2024; Zhang et al., 2025).

4. EFFECTS OF PTMR

Although the pelleting process does not substantially alter the chemical composition of the diet, it can markedly modify the physical and chemical forms of nutrients. During thermal processing, starch gelatinization, protein denaturation, and the degradation of certain antinutritional compounds may occur. These changes can affect the utilization of dry matter (DM), crude protein (CP), ether extract (EE), NDF, acid detergent fiber (ADF), starch, vitamins, and minerals in different ways (B. Li et al., 2021; Zafar et al., 2026). Protein and starch are generally positively affected by the pelleting process, whereas the physical characteristics and functional properties of dietary fiber may be adversely affected (Dutta et al., 2024; B. Li et al., 2021; Zafar et al., 2026). With respect to minerals, some pellet binders used during the pelleting process may also contribute to mineral supply. In goats fed PTMR, serum calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase concentrations have been reported to be higher than those observed in the control group (Pi et al., 2005; Zafar et al., 2026).

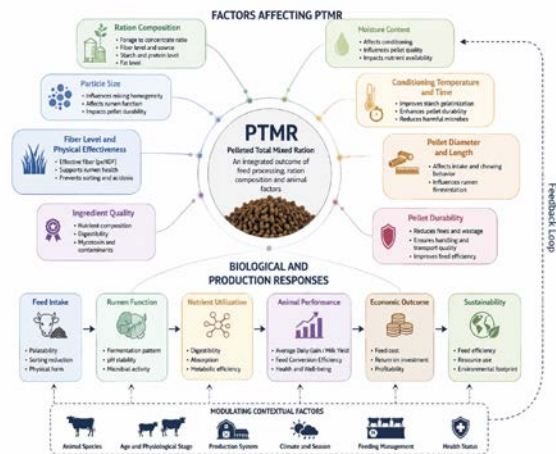


Figure 1. Factors determining the effects of PTMR. The figure was designed by the authors with AI-assisted illustration based on information from the relevant literature

One of the most consistent effects of PTMR is its effect on dry matter intake (DMI). In three different finishing trials comparing pelleted and non-pelleted forms of TMR prepared from the same ingredients and with similar particle sizes, lambs fed PTMR consumed 34% and 15% more feed than those fed TMR in the first and second trials, respectively ($p < 0.001$) (B. Li et al., 2021). Zhong et al. (2018) also reported a 24% increase in DMI. A meta-analysis conducted by Retnani et al. (2022) confirmed that the positive effect of PTMR on DMI was statistically significant ($p < 0.001$). The magnitude of this effect can largely be explained by a physical mechanism. Pelleting increases the bulk density of the diet and reduces rumen fill, thereby allowing animals to consume greater amounts of feed before reaching physical satiety (de Vega et al., 2025). This effect is also directly supported by feeding behavior data. In one study (B. Li et al., 2021), lambs fed PTMR spent an average of 115 min/day consuming feed, whereas this duration increased to 200 min/day in lambs fed non-pelleted TMR ($P < 0.001$). Animals fed PTMR consumed the same amount, and in some cases even greater amounts, of feed in a markedly shorter period, resulting in a greater amount of feed consumed per meal. However, the magnitude of this effect may not always be consistent. In a study conducted in sheep, although body weight and average daily gain (ADG) were significantly higher in the PTMR group ($p < 0.005$), no significant difference in DMI was observed between the PTMR and conventional TMR groups ($p > 0.05$). However, the time $\times$ treatment interaction was significant, and feed intake in the PTMR group was reported to increase as the feeding period progressed. This finding suggests that the effects of PTMR on animal performance cannot be explained solely by increased feed intake; additional mechanisms, such as alterations in nutrient utilization or the rate of passage of dietary particles from the rumen resulting from the physical form of the diet, may also play a role (Zhang et al., 2025).

The reduction of feed selection may be one of the most distinctive contributions of PTMR. A fundamental structural limitation of TMR is that, even when the diet is formulated to provide a balanced supply of nutrients, animals may not consume all dietary components in the intended proportions. Pelleting combines forage, concentrate, vitamins, minerals, and various feed additives into a single physical form, thereby substantially reducing selective feeding. A study conducted in goats demonstrates how markedly this behavior can vary among species. Using a particle separator equipped with five sieves, the study found that goats fed mash-form TMR clearly preferred particles larger than 6.70 mm, while systematically rejecting fine particles smaller than 1.18 mm. This behavior indicates that, unlike cattle and sheep, goats tend to prefer fibrous/coarse particles rather than concentrate or fine particles. In contrast, sheep and cattle have been reported to exhibit a greater tendency to select the concentrate or fine-particle fraction. The rejection of fine particles in goats has been interpreted as a physiological and behavioral adaptation that may have evolved to reduce irritation of the respiratory tract (Malik et al., 2025). The same study demonstrated that pelleting the forage/concentrate TMR substantially reduced this selective feeding behavior. In goats fed PTMR containing 25% forage, improvements in rumen papillae density and absorptive surface area were observed without adverse effects on blood biochemical parameters. A similar pattern was observed in another study conducted in dairy sheep. Sheep fed non-pelleted TMR became increasingly selective as the day progressed, with a large proportion of their daily intake occurring during the morning. In contrast, feed intake in sheep fed PTMR was distributed much more evenly throughout the day (Andrés et al., 2026). Social hierarchy within the flock has also been identified as one of the factors that may promote selective feeding. Animals that gain access to the feed later may encounter a diet of lower nutritional value because the more desirable

fractions have already been consumed by animals feeding earlier (Berthel et al., 2022; Berthel et al., 2024). Overall, the reduction of feed selection achieved through pelleting represents one of the most tangible advantages of PTMR (Andrés et al., 2026; Malik et al., 2025).

The effects of pelleting on rumen fermentation vary across the literature, reflecting the complex interaction between the physical form of the diet and the ruminal environment. As a general trend, ruminants fed PTMR have been reported to exhibit higher total volatile fatty acid (VFA) concentrations and lower ruminal pH, particularly during the hours following feeding. In a study conducted in lambs, the decline in ruminal pH measured 3 h after morning feeding was 0.25-0.31 units greater than that observed with non-pelleted feed, and this decline was associated with more rapid feed consumption and a 24-34% increase in DMI (B. Li et al., 2021). Increased feed intake provides rumen microorganisms with a greater supply of fermentable substrate, which may account for the increases in both total VFA and ammonia concentrations (B. Li et al., 2021; Li et al., 2022). The effect of diet type on the fermentation profile was demonstrated more clearly in another study. In lambs fed PTMR, total VFA concentration and the molar proportion of propionate increased, whereas the molar proportion of butyrate and the acetate-to-propionate ratio decreased. This shift suggests a more propionogenic ruminal fermentation profile and has been associated with improved growth performance because propionate provides a direct substrate for gluconeogenesis (Li et al., 2022). In contrast, some studies have reported no significant differences in ruminal pH or VFA concentrations. In a study conducted in sheep, ruminal pH and VFA concentrations were similar between animals fed PTMR and conventional TMR. This finding was interpreted as possibly indicating that pelleting increased the rate of passage from the rumen, thereby partially

shifting the primary site of fermentation toward the posterior regions of the gastrointestinal tract (Zhang et al., 2025). These inconsistencies in the literature are most likely attributable, at least in part, to differences in sampling time. Studies involving sampling 3-6 h after feeding have generally reported lower ruminal pH values, whereas no differences have been observed when samples were collected after 12 h of fasting (Zhang et al., 2019). The duration of the adaptation period may also influence the observed responses. Differences have generally been reported to diminish following adaptation periods exceeding 21 days (Zafar et al., 2026). The dietary starch-to-fiber ratio also influences the ruminal fermentation profile. In a study conducted in sheep, as the ratio of feed-derived NDF to ruminally degradable starch decreased, total VFA concentration, the molar proportions of propionate and valerate, and ruminal lactate concentration increased linearly. In contrast, the molar proportion of acetate and the acetate-to-propionate ratio decreased linearly (Zhang et al., 2024). These findings indicate that increasing the proportion of rapidly degradable starch in the rumen to achieve a higher dietary energy density in PTMR may shift ruminal fermentation toward a rapid and more acidogenic pattern when adequate fiber is not provided (Zafar et al., 2026; Zhang et al., 2024).

The effects of PTMR on nutrient digestibility have also not been entirely consistent across studies. With respect to dry matter digestibility, some studies have reported no significant differences following pelleting, whereas others have reported moderate decreases or increases. Similarly, inconsistent results have been reported for the digestibility of crude protein, ADF, and starch. This heterogeneity may be explained by the fact that the pelleting process can exert opposing effects on the digestive system. The heat and moisture applied during pelleting can increase starch gelatinization, thereby improving the enzymatic

degradability of starch and altering the utilization of certain protein fractions at both the ruminal and intestinal levels. In contrast, grinding and pelleting reduce feed particle size, which may decrease peNDF, shorten the retention time of particles in the rumen, and consequently limit fiber fermentation (Zafar et al., 2026). Indeed, the reduction in mean ruminal retention time from 73 to 54 h and the decline in the rate of NDF fermentation from 0.094 h^{-1} to 0.051 h^{-1} following pelleting provide a possible explanation for the decreases in DM and NDF digestibility observed under certain conditions (Udén, 1988). These findings are also generally supported by meta-analysis results. In a meta-analytic evaluation comparing pelleted and non-pelleted diets, the digestibility of DM, organic matter, NDF, and ADF was reported to be significantly lower in pelleted diets, whereas crude protein digestibility was not significantly affected by the physical form of the feed (Retnani et al., 2022). This finding suggests that fiber fractions may be more sensitive than soluble or readily digestible nutrients to changes in particle size and ruminal retention time associated with pelleting. Nevertheless, it should be recognized that this relationship may vary depending on diet composition, pelleting conditions, and animal species (Zafar et al., 2026). Lambs constitute the ruminant group in which the effects of PTMR on animal performance have been most extensively investigated. In three separate finishing studies, ADG in lambs fed PTMR was reported to be 38% and 21% higher than that of animals fed non-pelleted TMR, respectively (B. Li et al., 2021). The observation of these positive responses across different crossbred genotypes and under different feeding conditions suggests that PTMR may offer a potential advantage in terms of growth performance (B. Li et al., 2021; Zafar et al., 2026). In a study that simultaneously evaluated the rumen microbiota and metabolome, lambs fed PTMR had significantly higher ADG, daily dry matter intake (DMI), and feed conversion ratio (FCR) than those in the non-pelleted group (Li et al., 2022). However,

improvements in FCR have not been consistently observed across all studies. In two separate trials, no significant differences between treatments were detected for this parameter, and the growth advantage associated with PTMR was suggested to be primarily attributable to increased feed intake. Therefore, rather than attributing the positive effects of PTMR on growth performance solely to improved feed efficiency, it is more appropriate to consider increased feed intake, changes in feeding behavior, nutrient availability, and alterations in rumen fermentation collectively (B. Li et al., 2021).

Findings obtained in goats indicate that the effects of PTMR on animal performance are closely associated with both the forage level and forage quality of the diet. Pelleted diets containing relatively high proportions of forage have been reported to be applicable at forage inclusion levels of up to 60% without adversely affecting growth performance (Zafar et al., 2026). Pelleting low-quality forages following alkaline treatment can also substantially improve their feeding value. For example, pelleting rice straw after alkaline treatment and feeding it to Boer goats increased ADG from 40.3 to 87.6 g/day and contributed to an approximately 28% improvement in feed efficiency (Pi et al., 2005). These findings indicate that pelleting may serve as an important technological tool for enhancing the feeding value of forages with limited physical and nutritional quality. In a study comparing Rhodes grass inclusion level and physical feed form, goats fed PTMR containing 25% Rhodes grass had higher dry matter intake (DMI) than those fed mash-form diets and diets containing a lower forage level. This response was suggested to be associated with the greater bulk density of pelleted feed, which allows animals to consume a greater amount of dry matter per bite (Malik et al., 2025). Findings from studies on pelleted TMR in cattle indicate that enhanced fermentation activity may be accompanied by a decrease in ruminal pH and an increase in total

VFA concentration (B. Li et al., 2021). This suggests that the potential of PTMR to accelerate ruminal fermentation is not limited to small ruminants and that the physical form of the diet may produce similar fermentative responses across different ruminant species. Nevertheless, the limited number of recent studies systematically evaluating the long-term effects of PTMR in cattle on animal performance, rumen health, milk composition, and environmental outcomes represents an important research gap (B. Li et al., 2021; Zafar et al., 2026).

5. CONCLUSION

Pelleted total mixed ration should not be regarded merely as a pelleted form of TMR, but rather as a feeding technology capable of simultaneously influencing the physical characteristics of feed and the intake and utilization of nutrients by animals. Pelleting has the potential to improve ration homogeneity, reduce feed selection and feed losses, facilitate transportation and storage, and, under certain conditions, improve nutrient utilization efficiency. However, these effects may vary depending on several factors, including diet composition, particle size, pelleting conditions, animal species, and production system. The potential offered by PTMR, particularly in intensive production systems, is important not only in terms of animal performance but also with respect to more efficient utilization of feed resources and reduction of production losses. However, because the pelleting process requires additional energy and processing inputs, the sustainability benefits of PTMR should be evaluated by considering the system as a whole. Future studies should therefore focus not only on the nutritional value of PTMR and animal performance but also on energy use, economic outcomes, life-cycle impacts, and its applicability under different production conditions. In conclusion, PTMR is an innovative technology

with the potential to simultaneously improve feed management, nutrient utilization efficiency, and production efficiency in ruminant nutrition when formulated appropriately and produced under controlled conditions. Nevertheless, the success of PTMR depends not on the fact that the diet is “pelleted,” but rather on designing its nutritional and physical characteristics in accordance with the requirements of the animal.

REFERENCES

- Andrés, S., López, S., Díaz Reyes, A., Martín, A., Morán, L., Bodas, R., & Giráldez, F. J. (2026). Pelleted total mixed rations as a feeding strategy for high-yielding dairy ewes. *Agriculture*, 16(2), 225. doi:10.3390/agriculture16020225
- Berthel, R., Dohme-Meier, F., & Keil, N. (2024). Dairy sheep and goats sort for particle size and protein in mixed rations. *Applied Animal Behaviour Science*, 271, 106144. doi:10.1016/j.applanim.2023.106144
- Berthel, R., Simmler, M., Dohme-Meier, F., & Keil, N. (2022). Dairy sheep and goats prefer the single components over the mixed ration. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 1017669. doi:10.3389/fvets.2022.1017669
- Bueno, A. V. I., Lazzari, G., Jobim, C. C., & Daniel, J. L. P. (2020). Ensiling total mixed ration for ruminants: A review. *Agronomy*, 10(6), 879. doi:10.3390/agronomy10060879
- Chen, Y.-H., Chen, Y.-M., Tu, P.-A., Chen, C.-Y., & Wang, H.-T. (2025). Stabilizing total mixed ration dry matter to mitigate environmental-relative-humidity effects on lactating cow performance. *Animals*, 15(8), 1137. doi:10.3390/ani15081137
- de Vega, A., Gasa, J., Castrillo, C., & Guada, J. A. (2025). Presentation (chopped versus ground and pelleted) of a low-quality alfalfa hay in sheep: Effects on intake, feeding behaviour, rumen fill and digestion, and passage. *Animals*, 15(4), 541. doi:10.3390/ani15040541
- Dutta, T. K., Tripathi, P., Chatterjee, A., Mohammad, A., & Das, A. K. (2024). Effect of feeding Bengal gram residual forage-based pelleted total mixed ration on growth performance, nutrient availability, carcass traits and

- composition in finisher Barbari kids. *Tropical Animal Health and Production*, 56, 124. doi:10.1007/s11250-024-03964-6
- Li, B., Sun, X., Huo, Q., Zhang, G., Wu, T., You, P., . . . Song, B. (2021). Pelleting of a total mixed ration affects growth performance of fattening lambs. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 629016. doi:10.3389/fvets.2021.629016
- Li, R., Zheng, M., Jiang, D., Tian, P., Zheng, M., & Xu, C. (2021). Replacing alfalfa with paper mulberry in total mixed ration silages: Effects on ensiling characteristics, protein degradation, and in vitro digestibility. *Animals*, 11(5), 1273. doi:10.3390/ani11051273
- Li, S., Du, M., Zhang, C., Wang, Y., Lee, Y., & Zhang, G. (2022). Diet type impacts production performance of fattening lambs by manipulating the ruminal microbiota and metabolome. *Frontiers in Microbiology*, 13, 824001. doi:10.3389/fmicb.2022.824001
- Liu, Y.-X., Ma, X.-M., Xiong, L., Wu, X.-Y., Liang, C.-N., Bao, P.-J., . . . Yan, P. (2021). Effects of intensive fattening with total mixed rations on carcass characteristics, meat quality, and meat chemical composition of yak and mechanism based on serum and transcriptomic profiles. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 599418. doi:10.3389/fvets.2020.599418
- Malik, M. I., Rashid, M. A., Capucchio, M. T., Bilal, M., Yousaf, M. S., Rehman, H. U., & Patra, A. K. (2025). Impact of forage levels and physical forms on feed sorting behavior, rumen morphometry, and selected blood parameters in fattening male goats. *Small Ruminant Research*, 243, 107428. doi:10.1016/j.smallrumres.2024.107428

- Miller-Cushon, E. K., & DeVries, T. J. (2017). Feed sorting in dairy cattle: Causes, consequences, and management. *Journal of Dairy Science*, 100(5), 4172–4183. doi:10.3168/jds.2016-11983
- Moorby, J. M., & Fraser, M. D. (2021). Review: New feeds and new feeding systems in intensive and semi-intensive forage-fed ruminant livestock systems. *Animal*, 15, 100297. doi:10.1016/j.animal.2021.100297
- Ozman, N. M., Mohamed, W. Z., & Sithambaram, S. (2021). Feed intake and apparent nutrient digestibility of non-lactating Dorper sheep fed with total mixed ration based on local feedstuffs. *Malaysian Journal of Animal Science*, 24(1), 1–10. Retrieved from <https://mjas.my/mjas-v2/rf/pages/>
- Pereira, D. M., de Oliveira, J. S., Ramos, J. P. de F., Cavalcante, I. T. R., Santos, F. N. de S., da Silva, E. de S., . . . Santos, E. M. (2025). Total mixed ration silage based on cactus pear and cottonseed cake in the feeding of feedlot finished lambs. *Tropical Animal Health and Production*, 57, 50. doi:10.1007/s11250-025-04297-8
- Pi, Z. K., Wu, Y. M., & Liu, J. X. (2005). Effect of pretreatment and pelletization on nutritive value of rice straw-based total mixed ration, and growth performance and meat quality of growing Boer goats fed on TMR. *Small Ruminant Research*, 56(1–3), 81–88. doi:10.1016/j.smallrumres.2004.02.010
- Qin, D., Gao, R., & Ji, D. (2025). Synergy between genetics and nutrition: A systematic review of factors affecting performance in dairy cows. *Frontiers in Animal Science*, 6, 1653052. doi:10.3389/fanim.2025.1653052
- Retnani, Y., Risyahadi, S. T., Qomariyah, N., Barkah, N. N., Taryati, & Jayanegara, A. (2022). Comparison between

pelleted and unpelleted feed forms on the performance and digestion of small ruminants: A meta-analysis. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 31(2), 97–108. doi:10.22358/jafs/149192/2022

Rooney, M., O'Connor, A., Gollogly, C., Mills, A., Dunne, S., Ní Chonnacháin, C., . . . Gibney, E. R. (2025). The impact of pasture-fed versus total mixed ration derived whole milk powder (WMP) on circulating fatty acid concentrations and cardiometabolic health in healthy adults: Results from a randomized controlled crossover trial. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 145, 110004. doi:10.1016/j.jnutbio.2025.110004

Shah, A. M., Zhang, H., Shahid, M., Ghazal, H., Shah, A. R., Niaz, M., . . . Zhao, H. (2025). The vital roles of agricultural crop residues and agro-industrial by-products to support sustainable livestock productivity in subtropical regions. *Animals*, 15(8), 1184. doi:10.3390/ani15081184

Song, B., Wu, T., You, P., Wang, H., Burke, J. L., Kang, K., . . . Sun, X. (2021). Dietary supplementation of yeast culture into pelleted total mixed rations improves the growth performance of fattening lambs. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 657816. doi:10.3389/fvets.2021.657816

Teshome, D., Fita, L., Feyissa, F., Kitaw, G., & Wondatir, Z. (2017). Effect of total mixed ration on dry matter intake, milk yield and composition of early lactating Jersey cows. *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare*, 7(9), 19-24. Retrieved from <https://www.iiste.org/Journals/index.php/JBAH>

Thomas, M., & van der Poel, A. F. B. (2020). Fundamental factors in feed manufacturing: Towards a unifying conditioning/pelleting framework. *Animal Feed Science*

and Technology, 268, 114612.
doi:10.1016/j.anifeedsci.2020.114612

- Udén, P. (1988). The effect of grinding and pelleting hay on digestibility, fermentation rate, digesta passage and rumen and faecal particle size in cows. *Animal Feed Science and Technology*, 19(1-2), 145-157. doi:10.1016/0377-8401(88)90063-6
- Wróbel, B., Zielewicz, W., & Staniak, M. (2023). Challenges of pasture feeding systems—Opportunities and constraints. *Agriculture*, 13(5), 974. doi:10.3390/agriculture13050974
- Zafar, M., Rehman, S. U., Zang, Y., Ali, R., Zhong, Y., & Wang, M. (2026). Pelleted total mixed ration in sheep nutrition: A review of growth performance, rumen fermentation, and practical applications. *Journal of Animal and Feed Sciences*. Advance online publication. doi:10.22358/jafs/224486/2026
- Zhang, C., Kong, X., Hou, P., Gao, T., Zheng, H., Li, W., . . . Zhang, L. (2025). Evaluation of feeding effects of pelletized total mixed ration in Hu sheep: Growth performance, bacterial community and rumen fermentation. *Animal Bioscience*, 38(10), 2125-2135. doi:10.5713/ab.24.0852
- Zhang, C., Li, M. M., Al-Marashdeh, O., Gan, L. P., Zhang, C. Y., & Zhang, G. G. (2019). Performance, rumen fermentation, and gastrointestinal microflora of lambs fed pelleted or unpelleted total mixed ration. *Animal Feed Science and Technology*, 253, 22-31. doi:10.1016/j.anifeedsci.2019.05.003
- Zhang, Z., Wang, L., Li, Q., Li, F., Ma, Z., Li, F., . . . Yang, G. (2024). Effects of dietary forage neutral detergent fiber and rumen degradable starch ratios on chewing activity,

ruminal fermentation, ruminal microbes and nutrient digestibility of Hu sheep fed a pelleted total mixed ration. *Journal of Animal Science*, 102, skae100. doi:10.1093/jas/skae100

Zhong, R. Z., Fang, Y., Zhou, D. W., Sun, X. Z., Zhou, C. S., & He, Y. Q. (2018). Pelleted total mixed ration improves growth performance of fattening lambs. *Animal Feed Science and Technology*, 242, 127-134. doi:10.1016/j.anifeedsci.2018.06.008

CİVA TOKSİSİTESİNİN TESTİS ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ VE FLAVONOİDLERİN KORUYUCU ROLÜ

Merve KAHRAMANOĞULLARI¹

Mine ERİŞİR²

1. GİRİŞ

Ağır metaller; çevrede uzun süre kalabilen, biyolojik olarak parçalanamayan ve canlı organizmalarda biyobirikim sağlayabilen elementlerdir. Endüstriyel faaliyetlerin hızla artması, tarımsal uygulamalar, madencilik ve elektronik atıkların çoğalması ağır metal kirliliğini belirgin biçimde artırmıştır. İnsanlar ve hayvanlar; kirlenmiş su, gıda, hava ve toprak yoluyla bu metallere sürekli maruz kalmaktadır (Jaishankar et al., 2014). Çevresel kirlilikte etkili metaller arasında civa, nikel, arsenik, kurşun, kadmiyum ve krom ilk sıralarda yer almaktadır (Tchounwou et al., 2012). Adı geçen ağır metaller; başta testis olmak üzere karaciğer, böbrek ve sinir sistemi gibi birçok dokuda toksikasyona yol açmaktadır. Düşük konsantrasyonlarda bile biyolojik etki oluşturabilmeleri nedeniyle ağır metaller, reproduktif toksikolojinin öncelikli çalışma alanları arasındadır (Almeer et al., 2020; Ramadan et al., 2023).

Civanın toksik etkilerinin temelinde sülfhidril (-SH) gruplarına olan yüksek bağlanma afinitesi bulunmaktadır. Bu nedenle glutatyon rezervleri azalmakta, hücrel redoks dengesi

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-5283-829X.

² Prof. Dr., Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-6209-4792.

bozulmakta ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi artmaktadır (Kandemir et al., 2020). Civa kaynaklı testiküler toksisite; oksidatif stres, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, inflamatuvar yanıt, endoplazmik retikulum stresi, DNA hasarı ve programlanmış hücre ölümü gibi birbiriyle ilişkili çok sayıda moleküler olayın birlikte gelişmesiyle meydana gelmektedir. Bu mekanizmalar eş zamanlı aktive olduğunda spermatogenik hücrelerin canlılığı azalmakta ve testis fonksiyonlarında ciddi bozukluklar görülmektedir (Zhao et al., 2025).

Civa toksikasyonuna karşı en hassas sistemlerden biri üreme sistemidir. Leydig ve Sertoli hücre fonksiyonlarının olumsuz etkilenmesi, spermatogenezin aksaması ve seminifer tübüllerde yapısal bütünlüğün bozulması, testiste civaya bağlı gelişen en önemli olumsuz etkilerdendir. Civa maruziyetinin ardından hipofiz–gonad ekseninin fizyolojik işleyişi bozulmakta ve fertilitede önemli kayıplar yaşanmaktadır. Deneysel çalışmalarda civa klorürün (HgCl_2) sperm yoğunluğu, canlılığı ve motilitesinde azalmayla birlikte morfolojik sperm anomalilerinde artışa yol açtığı saptanmıştır (Kandemir et al., 2020; Makena et al., 2022; Zhao et al., 2025).

Serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı organizmada görev alan savunma düzeneği antioksidan mekanizma olarak adlandırılmakta ve endojen ile eksojen antioksidanlar şeklinde iki gruba ayrılmaktadır. Enzimatik yapıda olup endojen grupta yer alan antioksidanlar, serbest radikallere karşı oldukça etkin olup olası oksidatif hasara karşı koruyucu rol üstlenmektedir (Adelakun et al., 2021). Güncel literatürde ağır metal maruziyetinin ROS oluşumunu artırarak antioksidan dengeyi bozduğu, sperm kalitesi ile erkek üreme fonksiyonlarını olumsuz etkileyebildiği bildirilmektedir (El-Desoky et al., 2013; Li et al., 2024). Özellikle civa maruziyetinin testiküler dejenerasyon, spermatogenezde bozulma, Leydig hücrelerinde değişiklik,

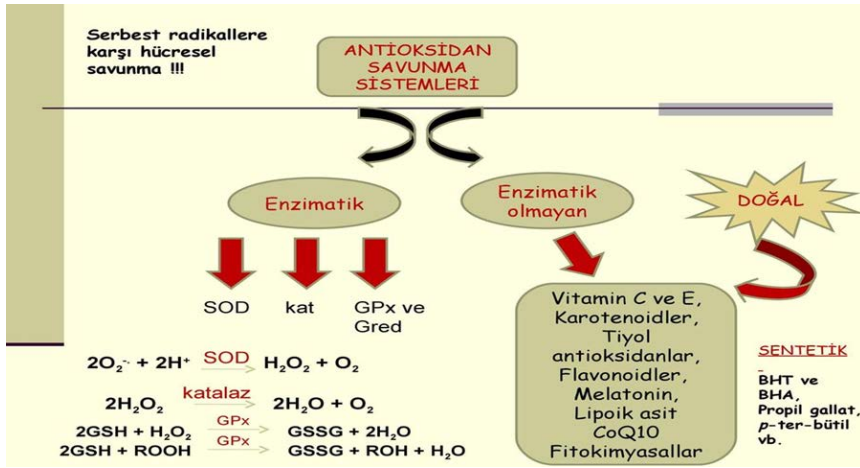
sperm motilitesinde azalma ve steroidogenez bozuklukları ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Martinez et al., 2014).

Deneyssel çalışmalarda $HgCl_2$ maruziyetinin testis dokusunda malondialdehit (MDA) düzeyini artırırken süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon (GSH) gibi antioksidan savunma bileşenlerini azaltabildiği gösterilmiştir (Akarsu et al., 2024; El-Desoky et al., 2013). $HgCl_2$ uygulamasının ayrıca sperm motilitesi ve sperm kalitesinde azalmaya, seminifer tübüllerin yapısında bozulmaya ve testiküler histopatolojik değişikliklere neden olabildiği bildirilmiştir (Akarsu et al., 2024; El-Desoky et al., 2013). $HgCl_2$ kaynaklı testiküler hasarın yalnızca oksidatif stresle sınırlı olmadığı; inflamasyon, apoptozis, endoplazmik retikulum stresi ve otofaji gibi birbirleriyle ilişkili hücresel mekanizmaların da bu süreçte rol oynayabileceği ortaya konulmuştur (Akarsu et al., 2024; Aygörmez et al., 2026).

Flavonoidler; serbest radikalleri süpürme ve hücresel antioksidan savunmayı destekleme özellikleri nedeniyle toksik ajanlara bağlı oksidatif hasarın azaltılmasında araştırılan doğal bileşiklerdir. Ancak flavonoidlerin genel antioksidan özelliklerinden hareketle doğrudan civa kaynaklı testiküler hasarı önledikleri sonucuna varılmamalı, bu etkinin spesifik deneysel çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu bağlamda naringenin uygulamasının kronik $HgCl_2$ maruziyetine bağlı testiküler toksisiteyi azalttığı; spermatogenik hücre organizasyonu, histopatolojik değişiklikler, spermatolojik parametreler ve kaspaz-3 immünreaktivitesi üzerinde koruyucu etkiler oluşturduğu bildirilmiştir (Kahramanoğulları et al., 2025). Benzer şekilde krizin uygulamasının $HgCl_2$ kaynaklı testiküler oksidatif stres, inflamasyon, apoptozis, endoplazmik retikulum stresi ve otofaji ile ilişkili değişiklikleri azalttığı gösterilmiştir (Aygörmez et al., 2026). Doğal bir fenolik bileşik olan siringik asidin ise $HgCl_2$ ile oluşturulan testiküler hasar modelinde MDA

düzeyindeki artışı ve antioksidan savunmadaki bozulmayı sınırlandırırken sperm kalitesi ve testis histoarşitektürünü koruduğu bildirilmiştir (Akarsu et al., 2024).

Şekil 1. Serbest radikallere karşı hücrel antioksidan savunma sistemlerinin sınıflandırılması; enzimatik (SOD, CAT, GPx, Gred) ve enzimatik olmayan (vitamin C ve E, karotenoidler, tiyol antioksidanlar, flavonoidler) bileşenler ile bunların katalizlediği başlıca reaksiyonlar.



Kaynak: Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3 rd Ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1999; 29-150.

Bu kitap bölümünün amacı; ağır metaller arasında yer alan cıvaya maruziyet sonucunda testis dokusunda meydana gelen toksik etkileri, moleküler mekanizmaları, histopatolojik değişiklikleri ve sperm kalitesindeki bozulmaları ortaya koymak; bu parametreler üzerine koruyucu potansiyele sahip flavonoidlerin etkilerini güncel literatür ışığında değerlendirmektir.

2. CIVANIN GENEL ÖZELLİKLERİ, ÇEVRESEL KAYNAKLARI VE TESTİSE ULAŞMA MEKANİZMALARI

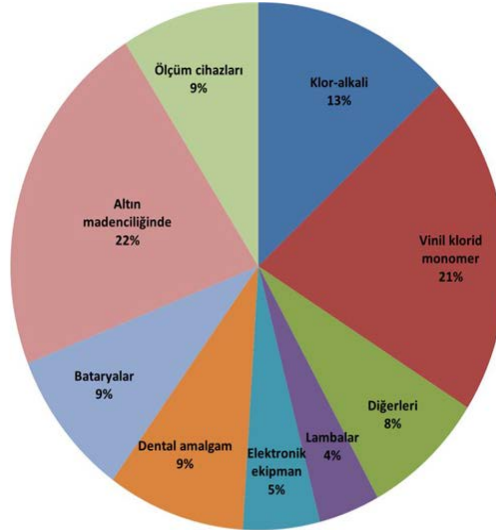
2.1. Civanın Genel Özellikleri

Civa (Hg), 80 atom numarasına sahip ve oda sıcaklığında sıvı halde bulunan tek metaldir. Termometreler, elektrik anahtarları, diş amalgamları, floresan lambalar ve çeşitli endüstriyel uygulamalar civanın başlıca kullanım alanlarıdır. Biyolojik olarak parçalanamaması ve canlı dokularda biyobirikim gösterebilmesi nedeniyle günümüzün en önemli çevresel toksik kirleticileri arasında yer almaktadır (Jaishankar et al., 2014). Civa; elementel civa (Hg^0), inorganik civa bileşikleri ve organik civa bileşikleri olmak üzere üç temel formda bulunur. Deneysel çalışmalarda en sık kullanılan form ise civa klorürdür ($HgCl_2$) (Tchounwou et al., 2012).

2.2. Çevresel Maruziyet Kaynakları

Başlıca civa kaynakları arasında kömür yakıtlı termik santraller, metal eritme tesisleri, altın madenciliği, çimento fabrikaları, klor-alkali endüstrisi ve elektronik atıklar gelmektedir. Civa yağışlarla toprak ve su ekosistemlerine taşınmakta, mikroorganizmalar tarafından metil civaya dönüştürülerek besin zincirinde yerini almaktadır. Veteriner hekimlik açısından kirlenmiş yemler ve içme suları önemli maruziyet kaynakları arasındadır (Jaishankar et al., 2014; Tchounwou et al., 2012).

Şekil 2. Civanın endüstriyel ve ticari kullanım alanlarının oransal dağılımı. Altın madenciliği, vinil klorid monomer üretimi ve klor-alkali endüstrisi en yüksek paya sahip kullanım alanlarıdır.

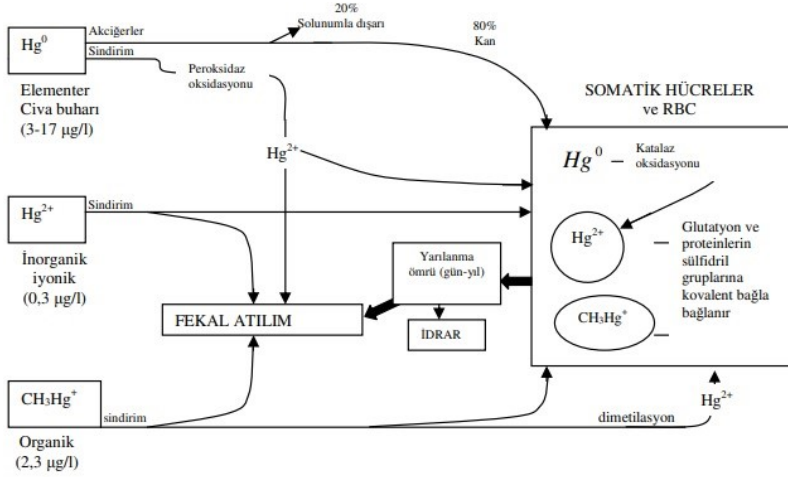


Kaynak: Ashraf MA, Hussain I, Rasheed R, et al. Advances in microbe-assisted reclamation of heavy metal contaminated soils over the last decade: a review. J Environ Manage 2017;198: 132-143.

2.3. Civanın Emilimi, Dağılımı ve Testise Ulaşması

Metil civa gastrointestinal sistemden yüksek oranda absorbe edilirken, elementel civa akciğerlerden hızla emilmekte, inorganik civa bileşikleri ise daha düşük oranda emilmektedir. Bununla birlikte sistemik dolaşıma geçen Hg^{2+} iyonları, plazma proteinlerine bağlanabilme yeteneği sayesinde birçok organa taşınabilmektedir. Testisin hedef organ olmasının başlıca nedeni yoğun kanlanmasıdır. Kronik maruziyette kan-testis bariyerinin geçirgenliği artabilmekte; civanın seminifer epitele ulaşması spermatogenik hücrelerde toksikasyona yol açabilmektedir (Almeer et al., 2020; Kandemir et al., 2020).

Şekil 3. Farklı civa formlarının (elementel civa buharı, inorganik iyonik civa ve organik metil civa) organizmaya giriş yolları, somatik hücreler ile eritrositlerdeki biyotransformasyonu ve fekal/üriner atılım yolları.



Kaynak: Langan DC, Fan PL, Hoos AA. The use of mercury in dentistry: a critical review of the recent literature. JADA 1987; 115: 867-880.

2.4. Testiste Birikim ve Hücresel Hedefler

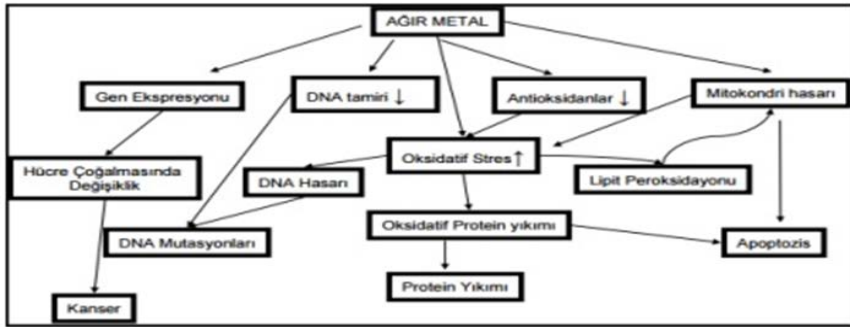
$HgCl_2$ maruziyetinde hasara uğrayan başlıca hücreler Leydig hücreleri, Sertoli hücreleri ve gelişmekte olan germ hücreleridir. Reaktif oksijen türlerinin artışı, hücresel redoks dengesinin bozulması ve glutasyon depolarının tükenmesi; mitokondriyal fonksiyon kaybına, DNA hasarına ve lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır (Kandemir et al., 2020; Zhao et al., 2025).

2.5. Diğer Ağır Metaller ile Karşılaştırmalı Değerlendirme

Testis toksikasyonunda kurşun, arsenik, kadmiyum ve nikel gibi metaller de etkili olmakla birlikte civa; sülfhidril gruplarına olan yüksek afinitesi ile oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve apoptozu güçlü biçimde tetiklemesi nedeniyle

üreme toksisitesinde ayrı bir yere sahiptir (Jaishankar et al., 2014; Kandemir et al., 2020). Ağır metallerin hücresel düzeyde ortak etki basamakları Şekil 4'te, testiküler etkileri bakımından karşılaştırmalı değerlendirmesi ise Tablo 1'de sunulmuştur.

Şekil 4. Ağır metal maruziyetinin hücresel düzeydeki etki basamakları; antioksidan kapasitede azalma, oksidatif stres artışı, DNA hasarı ve onarımının baskılanması, oksidatif protein yıkımı, mitokondriyal hasar ve apoptozis.



Kaynak: Usharani B, Vasudevan N. Impact of heavy metal toxicity and constructed wetland system as a tool in remediation. Arch Environ Occup Health 2016; 71: 102-110.

Tablo 1. Testiküler toksisitede etkili başlıca ağır metallerin hücresel hedefleri ve öne çıkan etki mekanizmaları bakımından karşılaştırılması.

Ağır metal	Başlıca hücresel hedef	Öne çıkan mekanizma	Testiküler sonuç
Civa (Hg)	Leydig ve Sertoli hücreleri, germ hücreleri	Sülfhidril gruplarına yüksek afinite, GSH tükenmesi, ROS artışı	Spermatogenezde duraklama, apoptozis, testosteron azalması
Kadmiyum (Cd)	Testiküler damar endoteli, Sertoli hücreleri	Kan-testis bariyerinin bozulması, oksidatif stres, otofaji	Tübüler dejenerasyon, sperm sayı ve motilitesinde azalma
Kurşun (Pb)	Leydig hücreleri, hipofiz-gonad eksen	Hormonal denge bozukluğu, lipid peroksidasyonu, inflamasyon	Testosteron ve LH değişiklikleri, sperm kalitesinde düşüş
Arsenik (As)	Germ hücreleri, steroidojenik enzimler	TBARS artışı, antioksidan enzim aktivitelerinde azalma	İntratestiküler testosteron azalması, germ hücre kaybı
Nikel (Ni)	Seminifer epitel	ROS üretimi, mitokondriyal disfonksiyon	Seminifer tübül yapısında bozulma, sperm anomalileri

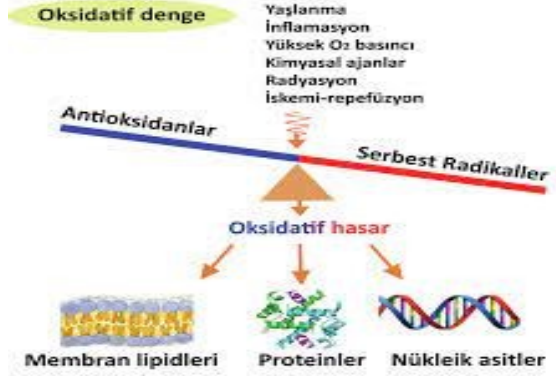
Kaynak: Jaishankar et al. (2014) ve Kandemir et al. (2020) verilerinden yararlanılarak hazırlanmıştır.

3. TESTİS DOKUSUNUN OKSİDATİF STRESE DUYARLILIĞI VE CİVA KAYNAKLI MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

3.1. Testis Dokusunun Oksidatif Strese Duyarlılığı

Testis dokusunun oksidatif strese karşı hassas oluşu; yoğun enerji ihtiyacı, sürekli hücre proliferasyonu ve çoklu doymamış yağ asitleri bakımından zengin sperm hücre zarlarından ileri gelmektedir. Spermatogenik hücrelerin yüksek mitokondri yoğunluğu, fizyolojik koşullarda dahi ROS oluşumuna yol açmaktadır. Antioksidan sistem bu radikalleri etkisiz hâle getirebilirken, patolojik durumlarda oksidan üretimi yoğun şekilde artmakta ve hücrel savunma mekanizmaları yetersiz kalmaktadır. Ağır metal maruziyeti de bu patolojik durumlar arasında yer almaktadır (El-Desoky et al., 2013; Zhao et al., 2025).

Şekil 5. Antioksidanlar ile serbest radikaller arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulması sonucu membran lipidleri, proteinler ve nükleik asitlerde gelişen oksidatif hasar.



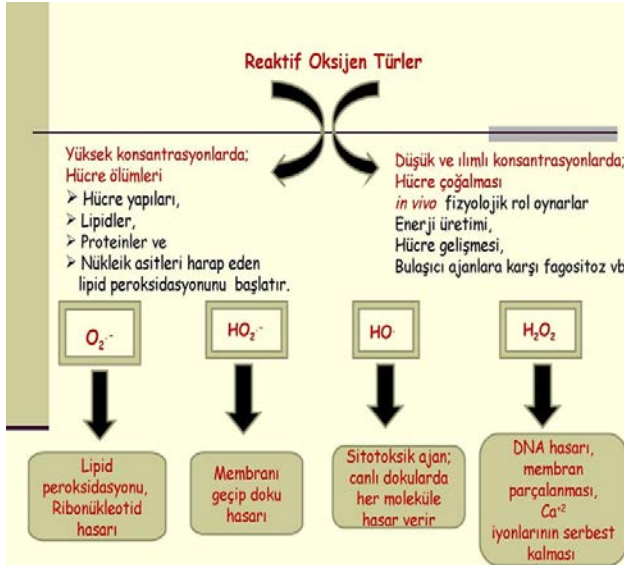
Normal fizyolojik şartlarda belirli bir düzeyde bulunan serbest radikaller organizma için tehlike oluşturmamaktadır. Ancak denge durumu normalin dışında seyrettiğinde serbest radikaller zararlı etkiler oluşturacak duruma gelmektedir (Kandemir et al., 2020; Makena et al., 2022; Zhao et al., 2025).

Kaynak: Ozcan O, Erdal H, Cakirca G, Yonden Z. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. J Clin Exp Invest 2015; 6(3): 331-336.

3.2. Oksidatif Stres ve Lipid Peroksidasyonu

Metal iyonlarının sülfhidril (-SH) gruplarına yüksek bağlanma yeteneği gösteren civa iyonları; glutatyon, sistein ve diğer tiyol içeren moleküllerin hızla tükenmesine ve oksidatif stresin daha şiddetli seyretmesine yol açmaktadır. Bu süreçte oluşan başlıca serbest radikaller süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil radikali ($\bullet OH$) ve hidrojen peroksittir (H_2O_2). Söz konusu radikaller membran fosfolipitlerinin oksidasyonuna yol açarak lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır (El-Desoky et al., 2013; Kandemir et al., 2020).

Şekil 6. Reaktif oksijen türlerinin konsantrasyona bağlı çift yönlü etkileri ile başlıca radikal türlerinin (O_2^- , $HO_2\bullet$, $HO\bullet$, H_2O_2) hücresel düzeyde oluşturduğu hasar tipleri.



Kaynak: Mansuy D, Sassi A, Dansette PM, et al. A new potent inhibitor of lipid peroxidation invitro and in vivo, the hepatoprotective drug anisylthiolthione. Biochem Biophys ResCommun 1986; 135(3): 1015-1021.

Lipid peroksidasyonunun ilerlemesi; membrana bağlı enzimlerin aktivitesinde düşmeye ve iyon geçirgenliğinde değişime sebep olmaktadır. Testiste gelişen bu değişiklikler sperm plazma membranının akışkanlığını bozmakta; sperm motilitesi, hücre canlılığı ve fertilizasyon kapasitesinde önemli azalmalara yol açmaktadır (Aitken & Roman, 2008).

Civa klorüre özgü deneysel kanıtlar doğrudan $HgCl_2$ ile gerçekleştirilen çalışmalardan değerlendirilmelidir. Bu kapsamda erkek Wistar ratların 90 gün boyunca içme suyu yoluyla 0, 50 ve 100 ppm $HgCl_2$ 'ye maruz bırakıldığı çalışmada, testis dokusunda lipid peroksidasyonunda doza bağlı artış ve antioksidan savunma sistemlerinde bozulma bildirilmiştir. Bu bulgular $HgCl_2$ maruziyetinin testiküler oksidatif stresle doğrudan ilişkili olabileceğini göstermektedir (Boujbiha et al., 2009).

3.3. Antioksidan Savunma Sistemlerinin Bozulması

Oksidatif strese karşı gelişen savunmanın temelinde enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar yer almaktadır. Katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) hidrojen peroksiti su ve oksijene indirgerken, süperoksit dismutaz (SOD) süperoksit radikallerini hidrojen peroksite dönüştürmektedir. Glutatyon peroksidaz sisteminin temel substratı olan indirgenmiş glutatyon (GSH) ise hücrel redoks dengesinin korunmasında görev almaktadır (Adelakun et al., 2021).

Yapılan araştırmalarda civa uygulamasının ardından SOD, CAT ve GSH-Px enzim aktivitelерinde önemli düşüş, MDA seviyelerinde ise artış saptanmıştır. Antioksidan enzim aktivitelерinin azalması, reaktif oksijen türlerinin dokuda daha uzun süre kalmasına yol açmakta ve bunun sonucunda oksidatif hasar daha şiddetli hâle gelmektedir (Adelakun et al., 2021; Almeer et al., 2020; Kandemir et al., 2020).

Dört hafta boyunca 1 mg/kg $HgCl_2$ uygulanan ratlarda TBARS düzeyinin arttığı, SOD, CAT ve GPx aktivitelерinin ise

azaldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada testis dokusunda histopatolojik değişiklikler de gözlenmiş; sodyum selenit ve E vitamini uygulaması lipid peroksidasyonunu azaltarak antioksidan enzim aktivitelerini iyileştirmiş, ancak hasarın tamamen ortadan kalkmadığı rapor edilmiştir (Kalender et al., 2013).

Antioksidan bileşiklerin oksidatif strese karşı kullanımı güncel araştırma alanları arasındadır. Flavonoidler ve bir kısım bitkisel biyoaktif molekül, Nrf2/Keap1 sinyal yolunun aktivasyonu ile antioksidan enzimlerin ekspresyonunu artırmakta ve ROS üretimini azaltmaktadır (Aygörmez et al., 2026; Kahramanoğulları et al., 2025).

4. HGCL₂ MARUZİYETİNİN SPERM KALİTESİ VE FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

Spermatozoonlar erkek üreme sisteminin işlevsel hücreleri olup, fertilizasyonun gerçekleşebilmesi için uygun morfolojiye, yeterli sayıya ve sağlam genetik yapıya sahip olmalıdır. HgCl₂ ise oksidatif stres, hormonal dengesizlikler ve DNA hasarı aracılığıyla sperm üretimini ve olgunlaşmasını olumsuz etkilemektedir (Kahramanoğulları et al., 2025; Martinez et al., 2014).

4.1. Sperm Sayısı Üzerine Etkileri

Spermatogonyum kaybı, seminifer tübüllerde gelişen dejenerasyon ve testosteron sentezindeki azalma epididimal sperm sayısının düşmesine yol açmaktadır. Birçok deneysel modelde antioksidan uygulamalarının bu azalmayı sınırlandırabildiği gösterilmiştir (Boujbiha et al., 2009; Kahramanoğulları et al., 2025).

4.2. Testosteron Sentezi ve Steroidogenez Üzerindeki Etkiler

Testis dokusundaki Leydig hücreleri testosteron sentezinden sorumludur. Testosteron, erkek üreme fonksiyonları ve spermatogenezin sürdürülmesi açısından kritik bir hormondur. Civa maruziyeti, oksidatif stres ve hücrel hasar yoluyla steroidojenik süreçleri etkileyebilmektedir. $HgCl_2$ maruziyeti üzerine gerçekleştirilen çalışmada serum testosteron düzeylerinde değişiklikler, epididimal sperm sayısı ve motilitesinde azalma, ayrıca üreme performansında bozulma bildirilmiştir (Boujbiha et al., 2009).

Bu mekanizmanın açıklanmasında Leydig hücrelerinin fonksiyonu, steroidojenik enzimler ve hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini dikkate alınmalıdır. Ancak bu sistemlerin her birindeki değişikliklerin doğrudan $HgCl_2$ tarafından oluşturulduğu yalnızca genel toksisite bulgularından çıkarılmamalı; mekanizmaya özgü deneysel veriler esas alınmalıdır (Martinez et al., 2014).

4.3. Sperm Motilitesi

Lipid peroksidasyonu sonucunda plazma membranı etkilenmekte, kamçı hareketleri ve ilerleyici motilite azalmaktadır. ATP üretimindeki azalma ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu sperm motilitesini olumsuz etkileyen başlıca faktörler arasındadır (Akarsu et al., 2024; Kahramanoğulları et al., 2025).

4.4. Sperm Morfolojisi

$HgCl_2$ kaynaklı morfolojik değişiklikler arasında çift başlı spermatozoonlar, baş deformasyonları, orta parça bozuklukları ve kuyruk anomalileri yer almaktadır (El-Desoky et al., 2013; Kahramanoğulları et al., 2025).

4.5. Sperm Canlılığı ve Plazma Membranı

Reaktif oksijen türlerinin artışı lipid peroksidasyonuna sebep olmakta; bunun ardından canlı sperm oranı azalmakta ve membran bütünlüğü bozulmaktadır (Aitken & Roman, 2008; Akarsu et al., 2024).

4.6. Sperm DNA Hasarı

Oksidatif stresin önemli sonuçlarından biri DNA fragmentasyonudur. Spermatogenez, seminifer tübüllerde germ hücrelerinin gelişerek spermatozoaya dönüşmesini içeren çok aşamalı bir süreç olduğundan, testis dokusunda oluşan oksidatif hasar germ hücrelerinin bütünlüğünü ve sperm kalitesini doğrudan etkileyebilmektedir. HgCl₂'ye maruz kalan ratlarda epididimal sperm sayısı ve motilitesinde azalmanın yanı sıra testis kesitlerinde olgun spermatozoa sayısında düşüş ve üreme performansında bozulma raporlanmıştır (Boujbiha et al., 2009). Bu sonuçlar, HgCl₂ maruziyetinin biyokimyasal değişikliklere ek olarak DNA hasarı üzerinden üreme fonksiyonlarını da etkileyebileceğini göstermektedir (Akarsu et al., 2024; Kahramanoğulları et al., 2025).

4.7. Fertilite Üzerine Genel Etkiler

Sperm sayısı, motilitesi, morfolojisi ve DNA bütünlüğündeki bozulmalar fertilizasyon başarısını azaltmaktadır. Doğal antioksidanların bu parametrelerin önemli bir bölümünde iyileşme sağlayabildiği bildirilmektedir (Aygörmez et al., 2026; Kahramanoğulları et al., 2025). HgCl₂ maruziyetinin sperm parametreleri üzerine etkileri ve altta yatan mekanizmalar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. HgCl₂ maruziyetinin spermatolojik parametreler üzerine etkileri, sorumlu tutulan mekanizmalar ve antioksidan uygulamalarıyla bildirilen iyileşme durumu.

Parametre	HgCl ₂ etkisi	Sorumlu mekanizma	Antioksidanla iyileşme
Sperm sayısı	Azalma	Spermatogonyum kaybı, tübüler dejenerasyon, testosteron düşüşü	Kısmi iyileşme
Sperm motilitesi	Azalma	Lipid peroksidasyonu, ATP azalması, mitokondriyal disfonksiyon	Belirgin iyileşme
Sperm morfolojisi	Anomali oranında artış	Germ hücre gelişiminde bozulma, oksidatif hasar	Kısmi iyileşme
Sperm canlılığı	Azalma	Membran bütünlüğünün bozulması	Belirgin iyileşme
DNA bütünlüğü	Fragmentasyon artışı	ROS kaynaklı DNA hasarı, apoptozis	Kısmi iyileşme
Testosteron	Azalma	Leydig hücre hasarı, steroidojenik enzim baskılanması	Kısmi iyileşme

Kaynak: Akarsu et al. (2024), El-Desoky et al. (2013) ve Kahramanoğulları et al. (2025) verilerinden yararlanılarak hazırlanmıştır.

HgCl₂, erkek fertilitasını çok yönlü mekanizmalarla olumsuz etkilemektedir. Sperm parametreleri ile biyokimyasal ve histopatolojik bulgular birlikte değerlendirildiğinde testiküler toksisitenin kapsamı daha doğru biçimde ortaya konulabilmektedir (Akarsu et al., 2024; El-Desoky et al., 2013; Kahramanoğulları et al., 2025).

5. HGCL₂ KAYNAKLI TESTİS TOKSİSİTESİNE KARŞI FLAVONOIDLERİN ETKİLERİ

Civa klorürün testis dokusunda tetiklediği başlıca değişiklikler arasında mitokondriyal işlev bozukluğu, serbest

radikal dengesinin bozulması ve programlı hücre ölümü (apoptozis) ön plana çıkmaktadır. Ağır metallerin bu etkilerine karşı antioksidan bileşiklerin koruyucu potansiyeli, son dönem araştırmalarının yoğunlaştığı başlıklardan biri hâline gelmiştir (Aygörmez et al., 2026; Kahramanoğulları et al., 2025).

5.1. Krisin

Krisin, membran lipitlerinin peroksidasyonunu sınırlandırabilen ve ROS birikimini azaltabilen bir flavonoiddir. Hücresel antioksidan donanımdan SOD, CAT ve GSH-Px etkinliğini desteklerken indirgenmiş glutatyon havuzunu da güçlendirmektedir. Moleküler düzeyde Nrf2 sinyal yolağını uyardığı, buna karşılık NF- κ B'yi baskıladığı; ağır metal maruziyetiyle yükselen kaspaz-3 etkinliğini ise Bax/Bcl-2 oranı üzerinden geri çektiği bildirilmektedir. Seminifer tübül yapısının korunması, Johnsen skorundaki düzelme ve sperm parametrelerindeki iyileşme de bu etkilere eşlik etmektedir (Aygörmez et al., 2026).

Krisinin HgCl₂ ile oluşturulan testis hasarı üzerindeki etkisini doğrudan ele alan çalışmada, yedi gün süreyle intraperitoneal yolla 1,23 mg/kg HgCl₂, oral yolla da 50 mg/kg krisin verilmiştir. Yalnızca HgCl₂ uygulanan grupta antioksidan belirteçler gerilemiş, MDA yükselmiş ve testosteron düzeyi düşmüş; tabloya inflamasyon, apoptozis, endoplazmik retikulum stresi ve otofajiye ilişkin bulgular eşlik etmiştir. Krisinin eklendiği grupta ise söz konusu parametrelerin kısmen normale yaklaştığı görülmüştür (Aygörmez et al., 2026). Bununla birlikte, bu sonuçlardan hareketle benzer bir koruyuculuğun tüm flavonoidler için geçerli olduğu ileri sürülemez.

5.2. Naringenin

Antioksidan ve antiinflamatuvar etkinliği güçlü bir flavonoid olan naringenin, testis dokusunda oksidatif yükün hafifletilmesine ve hücresel hasarın sınırlandırılmasına katkı

sağlayabilmektedir. İlgili çalışmalarda bileşiğin SOD, CAT ve GSH-Px gibi savunma enzimlerini desteklediği, GSH havuzunu koruduğu ve lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA'yı düşürdüğü belirtilmiştir. Ayrıca testosteron sentezinin sürdürülmesinde, inflamatuvar sitokinlerin baskılanmasında, DNA bütünlüğünün ve sperm hareketliliğinin korunmasında olumlu katkılar bildirilmiştir (Kahramanoğulları et al., 2025; Şahin et al., 2017).

H₂O₂ aracılı testiküler oksidatif stres modelinde naringenin verilmesi, testis MDA artışını geriletmiş, antioksidan savunma ile histolojik görünümü iyileştirmiştir (Şahin et al., 2017). Kronik HgCl₂ maruziyetinde ise bileşiğin spermatolojik parametreler, lipid peroksidasyonu, antioksidan düzeyleri ve kaspaz-3 immünreaktivitesi bakımından koruyucu olduğu ortaya konmuştur (Kahramanoğulları et al., 2025).

Naringenin koruyuculuğu diğer ağır metaller için de deneysel olarak sınanmıştır. Kadmiyum verilen hayvanlarda bileşik; sperm kalitesini, testis ağırlığını, GSH ile toplam antioksidan kapasiteyi yükseltmiş, SOD, CAT ve GSH-Px etkinliğini desteklemiş, MDA ve H₂O₂ düzeylerini düşürmüş, ayrıca otofajiyle ilişkilendirilen P62 ve LC3-II değişimlerini baskılamıştır (Wang et al., 2021). Kurşun asetat modelinde ise sperm sayısı ve motilitesindeki kaybı, testosteron ile LH düzeylerindeki sapmayı ve TNF- α , IL-1 β , TGF- β gibi inflamatuvar belirteçlerdeki yükselişi azaltarak spermatogenezin ve testis işlevinin korunmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Elhemiel et al., 2023).

5.3. Kuersetin

Erkek üreme sistemini hedef alan toksik etkenlere karşı denenen bileşikler içinde literatürü en geniş olanlardan biri, flavonoid ailesinden kuersetindir. Bileşiğe duyulan ilgi esas olarak üç noktada toplanmaktadır: serbest radikal yükünün

dengelemesi, zar yağ asitlerindeki bozunmanın önlenmesi ve germinal hücrelerin planlı ölüme sürüklenmesinin yavaşlatılması.

Kadmiyum klorür modelinden elde edilen veriler bu üç başlığı da desteklemektedir. Toksin verilen hayvanların testis dokusunda biriken malondialdehit ve hidrojen peroksit, eş zamanlı kuersetin alan gruplarda belirgin biçimde daha düşük bulunmuştur. Buna karşılık süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz işlevi ile indirgenmiş glutatyon rezervi büyük ölçüde korunmuştur. Benzer bir koruma spermatolojik incelemede de göze çarpar: epididimal sperm yoğunluğu, ileri hareketlilik yüzdesi ve canlı hücre oranındaki gerileme toksik gruba kıyasla daha sınırlı kalmıştır. Moleküler düzlemde Bax/Bcl-2 dengesinin apoptoz yönündeki kayması ile kaspaz-3 etkinleşmesi frenlenmiş; histopatolojik değerlendirmede ise Johnsen puanlaması ve interstisyel alandaki Leydig hücre sayısı kısmen normale dönmüştür (Nna et al., 2017).

Bu koruyuculuk yalnızca antioksidan kapasiteyle açıklanamaz; hücre içi geri dönüşüm düzeneği olan otofaji ile mitokondri eksenli ölüm sinyalleri de tabloya katılır. Kadmiyuma maruz dokuda otofajik akışın göstergesi sayılan P62 ve LC3-II proteinlerindeki sapmanın kuersetin varlığında dengelendiği, buna eşlik eden oksidatif hasar işaretlerinin de gerilediği gösterilmiştir (Wang et al., 2020). Kadmiyumla tetiklenen germ hücresi kaybında sitokrom-c salınımıyla başlayan, kaspaz-9 ve ardından kaspaz-3'ü etkinleştiren, Bax ile Bcl-2 arasındaki dengeyle yönetilen basamaklı bir süreç işlemekte; kuersetin bu zinciri erken aşamada kesebilmektedir (Yu et al., 2024).

Ağır metal değiştiğinde tablonun ana hatları korunmaktadır. Arsenik verilen hayvanlarda testis dokusunun TBARS içeriği artarken katalaz, süperoksit dismutaz, peroksidaz ve glutatyon redüktaz etkinlikleri gerilemekte; dolaşımdaki ve bez içindeki testosteron yoğunluğu da aynı yönde azalmaktadır.

Kuersetin eklenen gruplarda lipit peroksidasyonunun frenlenmesine koşut olarak hem enzimatik savunma hem de androjen üretimi kısmen onarılmıştır (Jahan et al., 2015). İlaç kaynaklı sperm hasarı modellerinde de benzer bir düzelme bildirilmiş; hipofiz-gonad eksenli hormonları ile steroid sentezinde görevli enzimlerin profili tedaviyle daha dengeli bir görünüm kazanmıştır (Osawe & Farombi, 2018).

5.4. Naringin

Narenciye meyvelerinde bulunan naringin, antioksidan özellikleriyle dikkat çeken bir flavonoid glikozididir. Testiküler iskemi-reperfüzyon hasarı modelinde bileşiğin artmış lipit peroksidasyonunu geriletebildiği ve dokudaki antioksidan savunmayı desteklediği bildirilmiştir. Aynı çalışmada rutin ile naringinin testis MDA artışını azalttığı, SOD ve CAT etkinliğindeki kaybı sınırlandığı ve histolojik hasarın gerilemesine katkı sağladığı ortaya konmuştur (Elsawy et al., 2022)

Bu veriler, naringin benzeri flavonoidlerin testis dokusundaki oksidatif stresin denetiminde rol oynayabileceğine; lipit peroksidasyonunun baskılanmasının da spermatogenez ile doku bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunabileceğine işaret etmektedir. Ancak naringinle ilgili çalışmaların önemli bir bölümü ağır metal dışındaki hasar modellerine dayandığından, bileşiğin ağır metal kaynaklı testis toksisitesindeki etkisi değerlendirilirken bu sınırlılık dikkate alınmalıdır.

5.5. Kolaviron

Garcinia kola tohumlarından elde edilen bir biflavonoid olan kolavironun, ağır metale bağlı erkek üreme toksisitesine karşı koruyuculuğu araştırılmıştır. Kadmiyum verilen ratlarda kolaviron ve kuersetin tedavilerinin; testis ile epididim ağırlığındaki azalmayı, sperm motilitesi ve epididimal sperm konsantrasyonundaki düşüşü, ayrıca sperm anormalliklerindeki

artışı belirgin biçimde sınırlandırdığı bildirilmiştir. Maruziyet testis ve sperm dokusunda SOD, CAT ve GSH-Px etkinliğini düşürüp H₂O₂ ile MDA düzeylerini yükseltmiş; her iki flavonoidin uygulanması bu değişiklikleri önemli ölçüde baskılamıştır. Kadmiyuma bağlı testosteron, LH ve FSH düşüşleri de flavonoid tedavisiyle düzelmiştir (Farombi et al., 2012).

Tablo 3. Testiküler toksisite modellerinde incelenen başlıca flavonoidlerin uygulandığı toksik ajan, etki mekanizmaları ve bildirilen koruyucu etkileri.

Flavonoid	Toksik ajan	Başlıca etki mekanizması	Bildirilen koruyucu etki
Krisin	HgCl ₂	Nrf2 aktivasyonu, NF-κB baskılanması, Bax/Bcl-2 düzenlenmesi	Oksidatif stres, inflamasyon, apoptozis, ER stresi ve otofajide azalma (Aygörmez et al., 2026)
Naringenin	HgCl ₂ , kadmiyum, kurşun asetat	Antioksidan enzim desteklenmesi, kaspaz-3 baskılanması, sitokin azalması	Sperm parametrelerinde ve testis histolojisinde iyileşme (Elhemiely et al., 2023; Kahramanoğulları et al., 2025; Şahin et al., 2017; Wang et al., 2021)
Kuersetin	Kadmiyum, arsenik	Mitokondriyal apoptotik yolun ve otofajinin baskılanması	Johnsen skoru, Leydig hücre sayısı ve testosteronda iyileşme (Jahan et al., 2015; Nna et al., 2017; Osawe & Farombi, 2018; Wang et al., 2020; Yu et al., 2024)
Naringin	İskemi-reperfüzyon	Lipid peroksidasyonunun baskılanması, SOD ve CAT korunması	Testiküler histolojik hasarda azalma (Akondi et al., 2011)
Kolaviron	Kadmiyum	Oksidatif stresin baskılanması, endokrin dengenin korunması	Sperm konsantrasyonu, motilitesi ve gonadotropinlerde iyileşme (Farombi et al., 2012)

Kaynak: Tabloda yer alan çalışmaların verilerinden yararlanılarak hazırlanmıştır.

6. SONUÇ

Civa, erkek üreme sistemi üzerinde çok yönlü toksik etkiler oluşturmaktadır. Bu toksik etkiler arasında oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, inflamasyon ve apoptozis başta gelmektedir. Civaya maruz kalmanın sonucunda testiste yapısal ve fonksiyonel bozukluklar meydana gelmekte, sperm kalitesi ve fertilite olumsuz yönde etkilenmektedir (Akarsu et al., 2024; El-Desoky et al., 2013; Martinez et al., 2014).

Flavonoidler ve diğer doğal antioksidanlar, deneysel çalışmalarda bu olumsuz etkilere karşı koruyucu sonuçlar ortaya koymaktadır. Krisin, naringenin, kuersetin, naringin ve kolaviron ile yürütülen çalışmalar; antioksidan enzim aktivitelerinin desteklenmesi, lipid peroksidasyonunun baskılanması, apoptotik yolların düzenlenmesi ve endokrin dengenin korunması yoluyla testiküler hasarın sınırlandırılabilceğini göstermektedir (Akondi et al., 2011; Aygörmez et al., 2026; Farombi et al., 2012; Kahramanoğulları et al., 2025; Nna et al., 2017).

Bununla birlikte mevcut çalışmaların önemli bir bölümünün farklı ağır metal modellerine dayanması, civa klorüre özgü verilerin ise sınırlı sayıda olması dikkate alınmalıdır. Bu nedenle civa klorüre kronik maruz kalan erkek ratların üreme sistemi üzerinde; sperm motilitesi, yoğunluğu ve anormal spermatozoon oranı gibi spermatolojik parametrelerin yanı sıra lipid peroksidasyonu, antioksidan düzeyleri ve apoptozis üzerine flavonoidlerin koruyucu etkilerinin ayrıntılı biçimde araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

- Adelakun, S. A., Ogunlade, B., Fidelis, O. P., & Ajao, A. A. (2021). Nutritional supplementation of D-ribose-L-cysteine suppresses oxidative stress, spermatogenesis and steroidogenesis recovery in rats exposed to mercury chloride: Histomorphometry and biochemical evidence. *Endocrine and Metabolic Science*, 4, 100105. <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2021.100105>
- Aitken, R. J., & Roman, S. D. (2008). Antioxidant systems and oxidative stress in the testes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1(1), 15–24. <https://doi.org/10.4161/oxim.1.1.6843>
- Akarsu, S., Gür, C., Küçükler, S., Akaras, N., İleritürk, M., & Kandemir, F. M. (2024). Protective effects of syringic acid against oxidative damage, apoptosis, autophagy, inflammation, testicular histopathologic disorders, and impaired sperm quality in the testicular tissue of rats induced by mercuric chloride. *Environmental Toxicology*, 39(10), 4803–4814. <https://doi.org/10.1002/tox.24395>
- Elsawy, H., Alzahrani, A. M., Alfwuaires, M., Abdel-Moneim, A. M., & Khalil, M. (2022). Beneficial role of naringin against methotrexate-induced injury to rat testes: Biochemical and ultrastructural analyses. *Redox Report*, 27(1), 158–166. <https://doi.org/10.1080/13510002.2022.2101832>
- Almeer, R. S., Albasher, G., Kassab, R. B., Ibrahim, S. R., Alotibi, F., Alarifi, S., Ali, D., Alkahtani, S., & Abdel Moneim, A. E. (2020). Ziziphus spina-christi leaf extract attenuates mercury chloride-induced testicular dysfunction in rats. *Environmental Science and Pollution Research International*, 27, 3401–3412. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-07237-w>

- Aygörmez, S., Makav, M., Karadağ Sarı, E., Dalkılıç, E., Uslu, H., & Maraşlı, Ş. (2026). Protective role of chrysin against mercury chloride-induced testicular damage via oxidative stress, inflammation, apoptosis, endoplasmic reticulum stress, and autophagy pathways. *Biological Trace Element Research*, 204, 2052–2064. <https://doi.org/10.1007/s12011-026-04993-y>
- Boujbiha, M. A., Hamden, K., Guermazi, F., Bouslama, A., Omezzine, A., Kammoun, A., & El Feki, A. (2009). Testicular toxicity in mercuric chloride treated rats: Association with oxidative stress. *Reproductive Toxicology*, 28(1), 81–89. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.03.011>
- El-Desoky, G. E., Bashandy, S. A., Alhazza, I. M., Al-Othman, Z. A., Aboul-Soud, M. A. M., & Yusuf, K. (2013). Improvement of mercuric chloride-induced testis injuries and sperm quality deteriorations by *Spirulina platensis* in rats. *PLOS ONE*, 8(3), e59177. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059177>
- Elhemiely, A. A., Yahia, R., & Gad, A. M. (2023). Naringenin alleviate reproductive toxicity evoked by lead acetate via attenuation of sperm profile and biochemical alterations in male Wistar rat: Involvement of TGFβ/AKT/mTOR pathway. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 37, e23335. <https://doi.org/10.1002/jbt.23335>
- Farombi, E. O., Adedara, I. A., Akinrinde, S. A., Ojo, O. O., & Eboh, A. S. (2012). Protective effects of kolaviron and quercetin on cadmium-induced testicular damage and endocrine pathology in rats. *Andrologia*, 44, 273–284. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2012.01279.x>

- Jahan, S., Iftikhar, N., Ullah, H., Rukh, G., & Hussain, I. (2015). Alleviative effect of quercetin on rat testis against arsenic: A histological and biochemical study. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 61, 89–95. <https://doi.org/10.3109/19396368.2014.998350>
- Jaishankar, M., Tseten, T., Anbalagan, N., Mathew, B. B., & Beeregowda, K. N. (2014). Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdisciplinary Toxicology*, 7(2), 60–72. <https://doi.org/10.2478/intox-2014-0009>
- Kahramanoğulları, M., Erişir, M., Yaman, M., Kaya, Ş. Ö., & Ak, T. P. (2025). Naringenin attenuates testicular toxicity and apoptosis in rats chronically exposed to mercury chloride. *Pakistan Veterinary Journal*, 45(2), 791–798. <https://doi.org/10.29261/pakvetj/2025.196>
- Kalender, S., Uzun, F. G., Demir, F., Uzunhisarcıklı, M., & Aslantürk, A. (2013). Mercuric chloride-induced testicular toxicity in rats and the protective role of sodium selenite and vitamin E. *Food and Chemical Toxicology*, 55, 456–462. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.01.024>
- Kandemir, F. M., Caglayan, C., Aksu, E. H., Yildirim, S., Kucukler, S., Gur, C., & Eser, G. (2020). Protective effect of rutin on mercuric chloride-induced reproductive damage in male rats. *Andrologia*, 52, e13524. <https://doi.org/10.1111/and.13524>
- Li, H., Wang, X. R., Hu, Y. F., Xiong, Y. W., Zhu, H. L., Huang, Y. C., & Wang, H. (2024). Advances in immunology of male reproductive toxicity induced by common environmental pollutants. *Environment International*, 190, 108898. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108898>

- Makena, W., Aribiyun, Y. S., Aminu, A., Ishaku, B., Yohana, A., & Inemesit, E. E. (2022). Flavonoids fractions of *Adansonia digitata* L. fruits protects adult Wistar rats from mercury chloride-induced hepatorenal toxicity: Histopathological and biochemical studies. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*, 9, 205–215. <https://doi.org/10.1080/2314808X.2022.2059140>
- Martinez, C. S., Torres, J. G. D., Peçanha, F. M., Anselmo-Franci, J. A., Vassallo, D. V., Salaices, M., Alonso, M. J., & Wiggers, G. A. (2014). 60-day chronic exposure to low concentrations of HgCl₂ impairs sperm quality: Hormonal imbalance and oxidative stress as potential routes for reproductive dysfunction in rats. *PLOS ONE*, 9(11), e111202. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111202>
- Nna, V. U., Ujah, G. A., Mohamed, M., Etim, K. B., Igba, B. O., Augustine, E. R., & Osim, E. E. (2017). Cadmium chloride-induced testicular toxicity in male Wistar rats: Prophylactic effect of quercetin, and assessment of testicular recovery following cadmium chloride withdrawal. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 94, 109–123. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.087>
- Osawe, S. O., & Farombi, E. O. (2018). Quercetin and rutin ameliorates sulphasalazine-induced spermiotoxicity, alterations in reproductive hormones and steroidogenic enzyme imbalance in rats. *Andrologia*, 50(5), e12981. <https://doi.org/10.1111/and.12981>
- Ramadan, S. S., El Zaiat, F. A., Habashy, E. A., Montaser, M. M., Hassan, H. E., Tharwat, S. S., El-Khafragy, M., Moneim, A. E. A., Elshopakey, G. E., & Akabawy, A. M. (2023). Coenzyme Q10-loaded albumin nanoparticles protect against redox imbalance and inflammatory, apoptotic, and histopathological alterations in mercuric chloride-induced

- hepatorenal toxicity in rats. *Biomedicines*, 11, 3054.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines11113054>
- Şahin, Z., Özkaya, A., Cüce, G., Uçkun, M., & Yoloğlu, E. (2017). Investigation of the effect of naringenin on oxidative stress-related alterations in testis of hydrogen peroxide-administered rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 31(9), e21928.
<https://doi.org/10.1002/jbt.21928>
- Tchounwou, P. B., Yedjou, C. G., Patlolla, A. K., & Sutton, D. J. (2012). Heavy metal toxicity and the environment. *EXS*, 101, 133–164. https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4_6
- Wang, J., Zhu, H., Wang, K., Yang, Z., & Liu, Z. (2020). Protective effect of quercetin on rat testes against cadmium toxicity by alleviating oxidative stress and autophagy. *Environmental Science and Pollution Research International*, 27, 25278–25286.
<https://doi.org/10.1007/s11356-020-08947-2>
- Wang, J., Zhu, H., Lin, S., Wang, K., Wang, H., & Liu, Z. (2021). Protective effect of naringenin against cadmium-induced testicular toxicity in male SD rats. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 214, 111310.
<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111310>
- Yu, W., Zhu, H., Huang, R., Yan, B., Xu, B., Shi, Y., Mao, J., Liu, Z., & Wang, J. (2024). Roles of Cyt-c/Caspase-9/Caspase-3/Bax/Bcl-2 pathway in Cd-induced testicular injury in rats and the protective effect of quercetin. *Toxicon*, 237, 107561.
<https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2023.107561>
- Zhao, R., Xu, S., Jia, C., Zhu, S., Ma, L., Chen, Y., & Chen, D. (2025). Exploring the protective role of Heracleum

persicum L. extract in testicular toxicity induced by mercuric chloride: Insights into hormonal modulation and cell survival pathways. Toxicological Research, 14, tfaf015. <https://doi.org/10.1093/toxres/tfaf015>

KÜRESEL İKLİM KRİZİ SONUCU TROPİKAL ZONOTİK HASTALIKLARIN ÜLKEMİZDE HALK SAĞLIĞINA ETKİSİ

Alp Emre YILDIZ¹

1. GİRİŞ

Küresel iklim krizi, yalnızca atmosferik ve ekolojik sistemleri değil, doğrudan insan sağlığını da etkileyen çok boyutlu bir olgu hâline gelmiştir. Sıcaklık artışı, yağış rejimlerindeki düzensizlikler ve mevsimsel örüntülerin değişmesi; sivrisinek ve kene gibi hastalık vektörlerinin yaşam döngülerini, üreme hızlarını ve coğrafi yayılım alanlarını doğrudan etkilemektedir (EEA, 2022). Bu değişim, tarihsel olarak tropikal ve subtropikal kuşakla sınırlı kabul edilen Dang Humması, Zika, Chikungunya, Sarı Humma gibi hastalıkların; Batı Nil virüsü ve Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi gibi vektör kaynaklı etkenlerin daha ılıman iklim kuşaklarına, bu bağlamda Türkiye'ye de yayılma potansiyelini artırmaktadır.

Zoonotik hastalıkların ortaya çıkışı ve yayılımı; hayvancılık faaliyetlerinin tipi, hayvan türü ve popülasyon yoğunluğu, sosyo-ekonomik koşullar, kültürel yapı ve iklim özellikleri gibi birçok faktörün etkileşimiyle şekillenmektedir. Bu etkenlerin büyük bölümü, rezervuar konak olarak görev yapan kemirgenler, lagomorflar ve kuşlardan, kene ve sivrisinek gibi kan emen vektörler aracılığıyla insana bulaşmaktadır. Dolayısıyla tropikal zoonozlarla mücadele, yalnızca insan tıbbı değil; veteriner hekimlik, ekoloji ve çevre sağlığını da kapsayan Tek

¹ Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, Besin/Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, ORCID: 0000-0002-5463-723X.

Sağlık (One Health) yaklaşımını zorunlu kılmaktadır (Yardımcı, 2026).

Bu bölümün amacı, iklim krizi ile tropikal zoonotik hastalıklar arasındaki ilişkiyi ortaya koymak; seçilmiş altı etken (Zika virüsü, Dengue virüsü, Batı Nil virüsü, Sarı Humma, Chikungunya virüsü ve Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi) özelinde epidemiyolojik, klinik ve korunma-kontrol boyutlarını derlemek ve Türkiye açısından güncel risk durumunu değerlendirmektir. Bu çerçevede yerel yönetimler, sağlık çalışanları, eğitimciler, risk grupları ve genel halkın bilgilendirilmesi ve bilinçlendirilmesi; erken teşhis, korunma ve stratejik karar alma süreçlerinde kilit rol oynayan hedef kitleler olarak ele alınmıştır.

2. İKLİM DEĞİŞİKLİĞİ VE TROPİKAL ZOONOZLAR İLİŞKİSİ

İklim değişikliği; sıcaklık artışı ve yağış rejimlerindeki değişikliklerle birlikte, başta sivrisinek ve kene olmak üzere vektörlerin yaşam alanlarını genişletmekte, bu durum tropikal zoonotik hastalıkların (örneğin Dang Humması, Sıtma, Chikungunya Virus vb.) daha önce görülmedikleri bölgelere yayılmasına neden olmaktadır (Delwel, 2025). Bu süreç, halk sağlığı açısından yeni tehditler oluşturmakta ve mevcut hastalık kontrol stratejilerinin yeniden değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Dengue, Zika, Sarı Humma ve Batı Nil virüsü gibi etkenlerin Türkiye gibi daha ılıman iklim kuşağındaki ülkelere yayılım riski, iklim krizinin hızlanmasıyla birlikte giderek artan bir öneme sahiptir (Kuşku ve Bayır, 2026). Zoonotik hastalıkların görülme sıklığı ve dağılımı; hayvancılığın tipi, hayvan türü ve popülasyonu, sosyo-ekonomik yapı, kültürel özellikler ve iklim koşulları gibi çok sayıda faktörden etkilenmektedir (Yardımcı, 2026). Bu hastalıklar genellikle evcil ve yabani hayvanlardan kaynaklanmakta; etkenlerin önemli bir kısmı rezervuar

hayvanlardan insanlara kene ve sivrisinek gibi kan emen vektörler aracılığıyla bulaşırken, yaban hayatında bulunan kemirgenler, lagomorflar ve kuşlar da insan patojenleri için önemli rezervuarlar olarak kabul edilmektedir.

3. TROPİKAL ZOONOTİK HASTALIKLAR

3.1. Zika Virüsü

Zika virüsü (ZIKV), ilk kez 1947 yılında Uganda'da Zika Ormanı'nda Rhesus maymunlarında tespit edilmiş; 1948'de aynı ormanda sivrisineklerden, 1952'de ise Uganda ve Tanzanya'da insanlardan izole edilmiştir (Dick ve ark.,1952). Flaviviridae ailesinden Flavivirüs genusuna ait olan etken, başlıca *Aedes cinsi* sivrisinekler (*Aedes aegypti* ve *Aedes albopictus*) aracılığıyla bulaşmaktadır. Vektör kaynaklı bulaşmanın yanı sıra anneden bebeğe vertikal geçiş, cinsel temas ve kan transfüzyonu yoluyla bulaşma da bildirilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü, Zika virüsünün coğrafi dağılımını dört kategoride sınıflandırmaktadır: Kategori-1, bulaşmanın devam ettiği veya yeniden başladığı bölgeleri; Kategori-2, 2015 öncesinde virüsün dolaşımında olduğu kanıtlanmış ancak yeni/yeniden başlama veya sona erme kanıtı bulunmayan bölgeleri; Kategori-3, bulaşmanın sona erdiği ancak gelecekte yeniden bulaşma potansiyeli taşıyan bölgeleri; Kategori-4 ise etkili vektörün tespit edildiği, fakat geçmişte veya günümüzde hastalığın görülmediği bölgeleri kapsamaktadır (WHO, 2016). Türkiye, kategori-4 içerisinde değerlendirilmekle birlikte, endemik bölgelere seyahat sonrası import (taşınmış) vakaların ülkemizde görülebildiği vurgulanmalıdır.

Klinik açıdan Zika enfeksiyonunun en dikkat çekici sonucu, gebelik döneminde geçirilen enfeksiyonun fetüste konjenital mikrosefaliye yol açabilmesidir. Korunma açısından, hastalık belirtisi gösteren kişilerin ilk hafta boyunca, endemik bölgeden dönen asemptomatik bireylerin ise viremik

olabilecekleri dönüşü izleyen üç hafta boyunca sivrisinek sokmalarından korunmaları önerilmektedir (Ioos ve ark., 2014).

Ayrıca Asya kaplan sivrisineği olarak bilinen *Aedes albopictus*'un, son yıllarda başta Karadeniz kıyıları olmak üzere Türkiye'de yayılım göstermeye başlaması, ülkemiz açısından vektör varlığına dair önemli bir uyarı niteliği taşımaktadır (Diop, 2026).

3.2. Dengue Virüsü (Dang Humması)

Dengue virüsü, Flaviviridae ailesinden RNA virüsü olup dört farklı serotipi (DENV 1-4) bulunmakta; bunlar arasında serotip-2 en ağır klinik formu ilişkilendirilmektedir. Başlıca *Aedes aegypti* ve *Aedes albopictus* sivrisinekleri aracılığıyla bulaşmakla birlikte, kan ve vücut sıvıları, perinatal geçiş ve emzirme yoluyla bulaşma da bildirilmiştir (Ross, 2010).

Klinik tablo üç kategoride değerlendirilmektedir: klasik dengue (ateş, baş/eklem/kas ağrısı, döküntü, lökopeni), uyarıcı bulgulu dengue (karın ağrısı, mukozal kanama, hepatomegali) ve ağır dengue (plazma kaçak sendromu, şok, ağır organ yetmezliği ile seyreden ve dört klinik formu kapsayan tablo). Yaklaşık 3,6 milyar insanın risk altında olduğu ve 390 milyon enfeksiyonun 96 milyonunun semptomatik olduğu tahmin edilmektedir. 96 milyon semptomatik vakadan 2 milyonu, dengue şok sendromu ve dengue hemorajik ateşi gibi şiddetli enfeksiyon formlarıyla sonuçlanır ve dünya genelinde yılda yaklaşık 21.000 ölüm vakası meydana gelmektedir (Murugesan, 2020).

Tanıda, hastalığın ilk yedi günü içinde RT-PCR veya NS1 antijen testinin pozitifliği, dördüncü günden itibaren IgM serolojisi ve konvalesan dönemde IgM titresindeki artış kullanılmaktadır. Spesifik bir antiviral tedavi bulunmamakta, yönetim destekleyici tedaviye dayanmaktadır (Karabay ve ark., 2019).

Korunma-kontrol stratejileri arasında; durgun su birikintilerinin azaltılmasına dayalı sivrisinek/larva mücadelesi,

kişisel korunma önlemleri (uzun giysi, sineklik, repellent kullanımı) ve sınırlı yaygınlıkta olsa da mevcut aşı uygulaması yer almaktadır (Çalman, 2017). Eylem planı kapsamında sivrisinek mücadelesinin yaygınlaştırılması, vektör haritalaması ve izlenmesi, toplumun bilinçlendirilmesi, vaka yönetim algoritmalarının geliştirilmesi ve seyahat sonrası asemptomatik bireylerde viremik döneme dikkat edilmesi önerilmektedir.

3.3. Batı Nil Virüsü (BNV)

Batı Nil virüsü, genellikle *Culex* cinsi sivrisineklerin ısırmasıyla insanlara bulaşmaktadır. Enfekte olan bireylerin yaklaşık %80'i asemptomatik seyretmekte; belirti gösterenlerde ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, halsizlik, mide bulantısı ve cilt döküntüleri gibi bulgular görülebilmektedir. Özellikle ileri yaş ve immün sistemi baskılanmış bireylerde menenjit ve ensefalit gibi nörolojik komplikasyonlar gelişebilmektedir (Campbell, 2002).

Türkiye'de Batı Nil virüsü vakalarının 2010 sonrasında artış eğiliminde olduğu bildirilmektedir. 2024 yılı yaz aylarında İstanbul'da nöroinvazif Batı Nil virüsü enfeksiyonlarının yeniden ortaya çıktığı raporlanmıştır (Ozdemir ve ark., 2025). Ayrıca İstanbul'da yürütülen popülasyon tabanlı kohort çalışması, klinik ve epidemiyolojik özellikleri ayrıntılı olarak belgelemiştir (Güner ve ark., 2025).

Korunmada onaylı bir insan aşısı bulunmamakta; kişisel korunma, sivrisinek kontrolü ve sürveyans ön plana çıkmaktadır. Eylem planları kapsamında vektör haritalaması, klinisyen farkındalığının artırılması ve erken bildirim sistemlerinin güçlendirilmesi önerilmektedir.

3.4. Sarı Humma

Sarı humma, Flaviviridae ailesine ait, endemik olarak Afrika ve Güney Amerika'da görülen, *Aedes* ve *Haemagogus* cinsi sivrisinekler aracılığıyla bulaşan bir hastalıktır. Klinik tabloda yüksek ateş, sarılık, kusma, kanama ve karaciğer yetmezliği görülebilmekte; ağır formlarda ölüm oranı %50'ye

kadar ulaşabilmektedir. Hastalığın doğal döngüsünde, ormanlık alanda enfekte olan yabani bir maymundan sivrisinek yoluyla başka bir maymuna bulaşma gerçekleşmekte; bu döngü, orman işçileri, kampçılar veya çiftçiler gibi ormanlık alanda bulunan insanlara da bulaşabilmekte, insan bu süreçte 'kazara konak' konumuna geçmektedir (Monath ve ark., 2015).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, Afrika ve Amerika tahmini ağır vaka sayısı 84.000 ila 170.000 arasında olup, yıllık ölüm sayısı yaklaşık 29.000 ila 60.000 civarındadır (Paules ve Fauci, 2017).

Korunmada, on yıl süreyle koruma sağlayan ve bazı ülkelere girişte zorunlu tutulan canlı aşı ile sivrisinek kontrolü öne çıkmaktadır. Sarı humma hastalığı, 1937'den beri 17D suşu içeren canlı zayıflatılmış bir aşı kullanılarak önlenmektedir (Hansen ve Barrett, 2021). Eylem planı kapsamında endemik bölgelere seyahat edecek bireylerin aşılınması, aşı takibinin elektronik ortamda yürütülmesi ve vektör kontrol programlarının güçlendirilmesi önerilmektedir. Hastalığa yönelik spesifik bir antiviral tedavi bulunmamaktadır.

3.5. Chikungunya Virüsü

Togaviridae ailesinden pozitif polariteli bir RNA virüsü olan Chikungunya virüsü, başlıca *Aedes aegypti* ve *Aedes albopictus* sivrisinekleri aracılığıyla bulaşmakta; nadiren transplasental ve kan yoluyla bulaşma da bildirilmektedir (Caglioti ve ark., 2013). Klinik tabloda ani başlayan ateş, şiddetli eklem ağrıları, baş ağrısı ve döküntü görülmekte; kronik artrit benzeri eklem ağrıları haftalarca sürebilmektedir (Soto-Garita ve ark., 2018). Güney Afrika'da yürütülen bir çalışmada, akut enfeksiyonun üzerinden üç yıl geçmesine rağmen olguların %12'sinde artraljilerin devam ettiği bildirilmiştir (Imad ve ark., 2021). Endemik bölgelere seyahat öyküsü bulunan ve ani başlayan ateş ile çok eklemi tutan ağrı gösteren bireylerde Chikungunya ateşinden şüphelenilmesi önerilmektedir.

Aralık 2013'te, Asya serotipine ait bir varyantın Karayipler'deki Saint Martin Adası'nda ilk kez ortaya çıkmasıyla büyük bir salgın meydana gelmiştir. Virüs buradan Güney Amerika kıtasındaki 50'den fazla ülkeye yayılarak tahminlere göre 1 milyon enfeksiyona yol açmıştır (Van Bortel ve ark., 2014). 2014 yılında Brezilya'nın kuzeydoğusunda ECSA tipi Chikungunya virüsü tespit edilmiştir. Bu tür günümüzde de en yaygın varyant olarak dolaşımda kalmaya devam etmektedir (De Oliveira ve ark., 2021).

Korunma-kontrol stratejileri arasında sivrisinek kovucuların ve koruyucu giysilerin kullanımı, ortam kontrolü, su birikintileri ve loş-nemli kapalı ortamlar gibi üreme alanlarının ortadan kaldırılması, larva yiyen su canlıları aracılığıyla biyolojik mücadele, insektisit kullanımı ve sivrisineklerin *Wolbachia* türü bakterilerle enfekte edilerek viral replikasyonun azaltılmasını hedefleyen endosimbiyotik mücadele yer almaktadır (Xue ve ark., 2018). Aşı çalışmaları devam etmekte olup henüz yaygın kullanımda değildir. Eylem planları; vektör dağılım haritalarının hazırlanması, toplum ve sağlık personelinin bilinçlendirilmesi ile seyahatten dönen olguların bildirimi ve izolasyonunu kapsamaktadır.

3.6. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA)

Nairoviridae ailesinden, zarflı ve negatif sarmallı bir RNA virüsünün neden olduğu Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), başlıca *Hyalomma* cinsi kenelerle doğrudan temas yoluyla bulaşmaktadır. Bunun yanı sıra enfekte hayvanların kanı, dokusu ve vücut sıvılarıyla temas ile insandan insana kan ve vücut sıvısı yoluyla bulaşma da söz konusu olup, bu durum özellikle sağlık çalışanlarını risk altında bırakmaktadır (Whitehouse, 2004). Hastalığın; enfekte kenelerin çıplak elle vücuttan uzaklaştırılması sırasında ezilmesi ve parçalanması veya enfekte hayvanlardan alınan biyolojik sıvılarla temas edilmesi yoluyla da bulaşabileceği bildirilmiştir (Reynard ve ark., 2021).

Klinik seyir prehemorajik dönem (ateş, halsizlik, baş ağrısı, miyalji) ve hemorajik dönem (burun, vajinal ve gastrointestinal sistem kanamaları, peteşiler) olmak üzere iki evrede izlenmekte; letalite oranı %5-30 arasında değişebilmekte ve spesifik bir antiviral tedavi bulunmamaktadır (Hawman ve Feldmann, 2023).

Türkiye'de ilk vakanın 2002 yılında Tokat'ta tespit edilmesinin ardından, bildirilen olgu sayılarında belirgin artışlar kaydedilmiştir. İlk yıllarda özellikle Tokat, Sivas, Yozgat ve Çorum illerinde yoğunlaşan vakalardan, Tokat'ta tespit edilen 50'sinin 6'sı ölümle sonuçlanmıştır (Ergönül ve ark., 2004). Hastalığın, Karadeniz Bölgesi'nin özellikle iç kesimleri ile İç ve Doğu Anadolu Bölgeleri'nin kuzey kesimlerinde, başta tarım ve hayvancılıkla uğraşan bireyler olmak üzere daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Kazan ve Sümer, 2019).

Korunma-kontrol önlemleri arasında açık renkli giysi kullanımı, vücut kontrolü ve dış parazit uygulamaları yoluyla kenelerden korunma, şüpheli hayvan veya hastayla temasın engellenmesi, sağlık personelinin eldiven, maske ve gözlük gibi koruyucu ekipman kullanması, şüpheli vakalarda kene çıkarıldıktan sonra on gün süreyle non-spesifik semptomlar açısından takip yapılması ve enfekte insan/hayvanların kan ve vücut sıvılarına çıplak elle temas edilmemesi yer almaktadır.

Eylem planları kapsamında endemik bölgelerin haritalanması ve hayvan hareketlerinin izlenmesi, klinisyenlerin ayırıcı tanı konusunda eğitilmesi ve ulusal vaka yönetim protokollerinin güncellenmesi, kene popülasyonuna yönelik ekolojik çalışmalar ile aşı araştırmalarına destek (Türkiye'de hâlen Faz 1 düzeyinde) öne çıkmaktadır.

4. TARTIŞMA

İncelenen altı etken bir arada değerlendirildiğinde, iklim değişikliğinin vektör ekolojisi üzerindeki etkisinin, farklı

bulaşma mekanizmalarına sahip hastalıklar için ortak bir tetikleyici konumunda olduğu görülmektedir. Zika, Dengue, Sarı Humma ve Chikungunya virüsleri *Aedes* cinsi sivrisineklerle; Batı Nil virüsü *Culex* cinsi sivrisineklerle; KKKA ise *Hyalomma* cinsi kenelerle bulaşmakta olup, bu vektörlerin tamamı sıcaklık artışı ve nem koşullarındaki değişime duyarlıdır. *Aedes albopictus*'un Karadeniz kıyıları başta olmak üzere Türkiye'de yayılım göstermesi ve Batı Nil Virüsü vaka sayısının 2010 sonrasında artış eğilimi göstermesi, bu ilişkinin ülkemiz açısından teorik değil, gözlemlenebilir bir gerçeklik olduğunu ortaya koymaktadır.

Hastalıkların klinik ağırlığı açısından da önemli farklılıklar bulunmaktadır. Sarı Humma ve KKKA gibi yüksek letalite oranına sahip (sırasıyla %50'ye ve %30'a varan) hastalıklar, erken tanı ve hızlı müdahalenin hayati önem taşıdığı tablolar sunarken; Zika virüsü, doğrudan yüksek mortaliteden ziyade gebelikte geçirilen enfeksiyonun konjenital mikrosefali gibi kalıcı sonuçları nedeniyle özellikle üreme çağındaki kadınlar açısından önem taşımaktadır. Chikungunya virüsü ise düşük mortaliteye karşın kronik artralji ile uzun vadeli yaşam kalitesini etkileyebilmektedir.

Tüm etkenler için ortak bir bulgu, spesifik antiviral tedavinin büyük ölçüde bulunmaması ve yönetimin destekleyici tedaviye dayanmasıdır. Bu durum, tedaviden çok korunma ve vektör kontrolüne dayalı stratejilerin öncelikli hâle gelmesini gerektirmektedir. Sarı Humma dışındaki etkenler için yaygın kullanımda etkili bir aşının bulunmaması da bu önceliği pekiştirmektedir. Bu bağlamda, sivrisinek ve kene popülasyonlarının izlenmesi, üreme alanlarının azaltılması, kişisel koruyucu önlemler ve seyahat sonrası sürveyans, hastalıklar arasında tekrarlayan ortak stratejiler olarak öne çıkmaktadır.

Türkiye özelinde değerlendirildiğinde, ülkemizin Zika virüsü için DSÖ kategori-4 sınıflamasında yer almasına, Sarı

Humma ve Dengue için endemik kabul edilmemesine rağmen, import vakaların görülebilmesi ve vektör varlığının artış eğiliminde olması, mevcut 'düşük risk' algısının statik değil dinamik bir süreç olarak yeniden değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu durum, sağlık sistemlerinin yalnızca yerleşik (endemik) hastalıklara değil, potansiyel import ve yayılım senaryolarına karşı da hazırlıklı olmasını gerekli kılmaktadır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

İklim krizi, vektör ekolojisi üzerindeki etkileri aracılığıyla tropikal ve vektör kaynaklı zoonotik hastalıkların coğrafi dağılımını değiştirmekte ve bu süreç Türkiye dâhil ılıman iklim kuşağındaki ülkeler için giderek büyüyen bir halk sağlığı riski oluşturmaktadır. Zika, Dengue, Batı Nil Virüsü, Sarı Humma, Chikungunya ve KKKA örnekleri, farklı bulaşma yolları ve klinik seyrilere sahip olsalar da vektör kontrolü, erken tanı, toplumsal bilinçlendirme ve disiplinler arası iş birliği eksenlerinde ortak bir mücadele çerçevesine ihtiyaç duymaktadır.

Bu çerçevede aşağıdaki önlemler önerilmektedir:

- Vektör dağılım haritalarının düzenli olarak güncellenmesi ve sörveyans sistemlerinin güçlendirilmesi,
- Seyahat öyküsü bulunan ve uyumsuz klinik tablo gösteren olgularda ayırıcı tanı bilincinin klinisyenler arasında artırılması,
- Yerel yönetimler, sağlık çalışanları, eğitimciler ve risk gruplarına yönelik düzenli bilgilendirme ve eğitim faaliyetlerinin sürdürülmesi,
- Vektör kontrol programlarının (larva mücadelesi, üreme alanlarının azaltılması, kişisel korunma) yaygınlaştırılması,

- Veteriner hekimlik, halk sağlığı ve çevre sağlığı disiplinlerini kapsayan Tek Sağlık yaklaşımının ulusal politikalara entegre edilmesi,
- Aşı ve tedavi araştırmalarına (özellikle KKKA ve Chikungunya için) verilen desteğin artırılması.

Bu tedbirlerin bütüncül biçimde uygulanması, iklim krizinin halk sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinin sınırlandırılmasına ve toplumun tropikal zoonotik hastalıklara karşı direncinin artırılmasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Caglioti, C., Lalle, E., Castilletti, C., Carletti, F., Capobianchi, M. R., & Bordi, L. (2013). Chikungunya virus infection: an overview. *New Microbiol*, 36(3), 211-27.
- Campbell, G. L., Marfin, A. A., Lanciotti, R. S., & Gubler, D. J. (2002). West Nile virus. *The Lancet infectious diseases*, 2(9), 519-529.
- Çalman, F., Öztürkcan, A., & Karahan, M. (2017). İnsanlarda zika virüsü enfeksiyonları ve korunma.
- De Oliveira, E. C., Fonseca, V., Xavier, J., Adelino, T., Morales Claro, I., Fabri, A., ... & Giovanetti, M. (2021). Introduction of chikungunya virus ECSA genotype into the Brazilian Midwest and its dispersion through the Americas. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 15(4), e0009290.
- Delwel, I. O., & Mordecai, E. A. (2025). Molecules to spillover: how climate warming impacts mosquito-borne viruses. *Current Opinion in Virology*, 72, 101473.
- Dick, G. W., Kitchen, S. F., & Haddow, A. J. (1952). Zika virus (II). Pathogenicity and physical properties.
- Diop, S. D., Yildirim, A., Arslanhan, B. A., Toroslu, A. M., Pekmezci, G. Z., Sahin, S., ... & Alto, B. (2026). Mitogenomic diversity and phylogenetic characterization of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) populations from the Black Sea region of Türkiye. *Journal of Medical Entomology*, 63(4), tjag109.
- EEA. (2022). Climate Change as a Threat to Health and Well-Being in Europe: Focus on Heat and Infectious Diseases. EEA Report 7/2022. Copenhagen: European Environment Agency.
<https://www.eea.europa.eu/en/analysis/publications/climate-change-impacts-on-health>

- Ergönül, Ö., Çelikbaş, A., Dokuzoğuz, B., Eren, Ş., Baykam, N., & Esener, H. (2004). Characteristics of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 39(2), 284-287.
- Güner, A. E., Küçükoğlu, M. B., Aktura, B., & Kıran, P. (2025). Epidemiological and clinical characteristics of West Nile virus infections in Istanbul, Türkiye: A population-based cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 25(1), 1603.
- Hansen, C. A., & Barrett, A. D. (2021). The present and future of yellow fever vaccines. *Pharmaceuticals*, 14(9), 891.
- Hawman, D. W., & Feldmann, H. (2023). Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Nature Reviews Microbiology*, 21(7), 463-477.
- Imad, H. A., Matsee, W., Kludkleeb, S., Asawapaithulsert, P., Phadungsombat, J., Nakayama, E. E., ... & Shioda, T. (2021). Post-Chikungunya Virus Infection Musculoskeletal Disorders: Syndromic Sequelae after an Outbreak. *Tropical medicine and infectious disease*, 6(2), 52. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed6020052>
- Ioos, S., Mallet, H. P., Goffart, I. L., Gauthier, V., Cardoso, T., & Herida, M. (2014). Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Medecine et maladies infectieuses*, 44(7), 302-307.
- Karabay, O., Güçlü, E., Şimşek, A., Okan, H. D., Öğütlü, A., Coşgun, Y., & Menemenlioglu, D. (2019). Seyahat İlişkili Ateş ve Döküntü: İki Dengue Ateşi Olgusu. *Mikrobiyol Bul*, 53(3), 348-353.
- Kazan, F. G., & Sümer, H. (2019). Tokat il merkezinde Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA) ön tanısıyla hastanede yatan hastaların, KKKA hastalığı hakkında bilgi düzeyi. *Ankara Medical Journal*, 19(2), 381-395.

- Kuşku, A., & Bayır, A. G. (2026). Değişen İklim Koşullarının Enfeksiyon Hastalıklarına Etkisi: Halk Sağlığı Perspektifinden. *Akademik Et ve Süt Kurumu Dergisi*, (11), 64-73.
- Monath, T. P., & Vasconcelos, P. F. (2015). Yellow fever. *Journal of clinical virology*, 64, 160-173.
- Murugesan, A., & Manoharan, M. (2020). Dengue virus. In *Emerging and reemerging viral pathogens* (pp. 281-359). Academic Press.
- Ozdemir, M. S., Koc, M. M., Gunduz, A., Fersan, E., Elibol, A. O., Tanik, E. B., & Aydın, O. A. (2025). Re-emergence of neuroinvasive West Nile virus infection in Istanbul during summer 2024. *Future Virology*, 20(3-4), 77-82.
- Paules, C. I., & Fauci, A. S. (2017). Yellow fever-once again on the radar screen in the Americas. *New England Journal of Medicine*, 376(15), 1397-1399.
- Reynard, O., Ritter, M., Martin, B., & Volchkov, V. (2021). Crimean-Congo hemorrhagic fever, a future health problem in France? *Medecine Sciences: M/S*, 37(2), 135-140.
- Ross, T. M. (2010). Dengue virus. *Clinics in laboratory medicine*, 30(1), 149-160.
- Soto-Garita, C., Carrera, J. P., López-Vergès, S., & Corrales-Aguilar, E. (2018). Advances in clinical diagnosis and management of chikungunya virus infection. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*, 10(3), 397-409.
- Van Bortel, W., Dorleans, F., Rosine, J., Blateau, A., Rousset, D., Matheus, S., ... & Zeller, H. (2014). Chikungunya outbreak in the Caribbean region, December 2013 to March 2014, and the significance for Europe. *Eurosurveillance*, 19(13).

- Whitehouse, C. A. (2004). Crimean-Congo hemorrhagic fever. Antiviral research, 64(3), 145-160.
- World Health Organization. (2016). Vector control operations framework for Zika virus (No. WHO/ZIKV/VC/16.4). World Health Organization.
- Xue, L., Fang, X., & Hyman, J. M. (2018). Comparing the effectiveness of different strains of Wolbachia for controlling chikungunya, dengue fever, and zika. PLoS neglected tropical diseases, 12(7), e0006666.
- Yardımcı, H. (2026). Zoonotik Hastalıklar, Bulaşma Yolları ve Halk Sağlığına Etkileri. K. Şahin (Ed.), Sokak Hayvanları Toplumsal Sorunlar ve Halk Sağlığı içinde. Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları. <https://doi.org/10.53478/TUBA.978-625-6110-02-1.ch10>

BACTERIAL RESPIRATORY DISEASES IN GUINEA PIGS

Deha Ali DENİZ¹

Çağatay NUHAY²

Oğuzhan AYAR³

1. INTRODUCTION

Veterinary medicine evaluates bacterial infections in guinea pigs through two distinct lenses: laboratory animal science and exotic pet practice. In research colonies, a pathogen might not cause obvious clinical disease, but it can still compromise the immune system, respiratory physiology, and growth parameters. This subclinical presence often leads to significant deviations in experimental data. Conversely, exotic pet practitioners focus more on the individual animal's well-being, managing chronic carriage, recurrent abscesses, and public health implications. Bridging these two disciplines requires us to view bacteria not merely as primary disease agents, but as active participants in a complex host-pathogen-environment triad (Mähler et al., 2014; Padilla-Carlin et al., 2008).

As prey animals, guinea pigs instinctively mask signs of illness until the late stages of a disease. During the initial phases of a respiratory infection, veterinarians rarely see overt

¹ Dr., Bornova Veterinary Control Institute, Bacteriology Laboratory, ORCID: 0000-0002-7885-9523.

² Dr., Bornova Veterinary Control Institute, Bacteriology Laboratory, ORCID: 0000-0002-1475-3041.

³ Dr., Bornova Veterinary Control Institute, Poultry Disease Diagnosis Laboratory, ORCID: 0000-0001-6230-9781.

respiratory distress (dyspnea). Instead, the clinical picture is often limited to non-specific signs like anorexia or lethargy. At the herd level, the dynamic becomes even more complicated. Subclinically infected guinea pigs can shed bacteria into the environment without ever showing outward symptoms. A lack of clinical signs simply does not guarantee a microbiologically clean colony (Mähler et al., 2014). The development of respiratory lesions cannot be explained by bacterial virulence alone. Environmental and physiological stressors play a massive role. Overcrowding, poor ventilation leading to high ammonia levels, transport stress, pregnancy, and vitamin deficiencies all impair mucociliary clearance. When cellular resistance breaks down, latent bacterial carriage quickly transitions into acute pneumonia. In well-managed colonies, many of these bacteria remain harmless commensals, a fact we must always consider when interpreting epidemiological data (Barthold et al., 2016). In routine clinical practice, we often observe that a sudden drop in ambient temperature or a recent stressful transport is the primary trigger for a sudden pneumonia outbreak in a previously healthy guinea pig herd.

2. PATHOGENESIS OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS AND HOST RESISTANCE IN GUINEA PIGS

Nasal hairs, the mucus layer, ciliary epithelial activity, local immunoglobulins, and alveolar macrophages form the primary defense shield against inhaled pathogens. The mucociliary escalator prevents most particles from reaching the lower airways, while alveolar macrophages phagocytize the bacteria that manage to reach the distal spaces. This cellular battlefield is where the ultimate fate of a respiratory infection is decided (Ardiaca García et al., 2021). Successful respiratory

pathogens have evolved to evade this macrophage defense. Bacterial capsules and biofilm structures can mask surface antigens, preventing opsonization and subsequent engulfment (Padilla-Carlin et al., 2008). Guinea pigs have unique anatomical constraints that allow lower respiratory tract infections to escalate rapidly. Once bacteria adhere to the epithelium, release toxins, and trigger local inflammation, mucociliary clearance fails. The infection then cascades from the nasal cavity down into the bronchioles and alveoli. A dominant neutrophilic response eventually fills the airways with mucopurulent exudate, leading to pulmonary consolidation (Barthold et al., 2016). Anatomically, the nasopharynx shares direct connections with the eyes and middle ear cavities. Because the middle ear opens directly into the nasopharynx via the Eustachian tube, upper respiratory microbial overgrowth heavily predisposes the animal to otitis media. Classic microbiological studies have repeatedly isolated common respiratory flora from the middle ears of guinea pigs, confirming this anatomical vulnerability (Boot & Walvoort, 1986). Furthermore, pathogens that penetrate intact ocular and nasal mucosae drain directly into the cervical lymph nodes, rapidly triggering cervical lymphadenitis (Murphy et al., 1991; Quesenberry et al., 2021). Nutrition is a critical pillar of mucosal integrity. Guinea pigs lack the L-gulonolactone oxidase enzyme and cannot synthesize vitamin C. Scurvy (hypovitaminosis C) disrupts collagen production and cellular healing. This breakdown of connective tissue paves the way for secondary bacterial invasion of the oral mucosa, dental roots, and skin. We should view vitamin C deficiency as a primary immunosuppressive factor rather than a direct infectious cause (Kipp et al., 1996). Age, pregnancy, and stress dictate the severity of clinical disease. Neonates and senior guinea pigs are particularly susceptible. Experimental models have shown that pharmacologically immunosuppressed guinea pigs suffer from dramatically reduced bacterial clearance. Pathogens persist in the

lungs, form extracellular biofilms, and trigger severe necrotizing pneumonia (Barthold et al., 2016; Fox et al., 2015).

3. BACTERIAL DISEASES OF THE RESPIRATORY SYSTEM

Guinea pig respiratory infections range from asymptomatic carriage to fatal septicemia. *Bordetella bronchiseptica* and *Streptococcus pneumoniae* are the classic primary pathogens. However, *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium kutscheri*, and various Enterobacterales frequently act as secondary invaders. Evaluating a microorganism's clinical importance based solely on isolation frequency is misleading, as a commensal in one animal can be lethal in another (Fox et al., 2015).

3.1. Bordetella bronchiseptica

Bordetella bronchiseptica is a Gram-negative, obligate aerobic coccobacillus. It infects a wide variety of mammals, including rabbits, dogs, and pigs. Housing multiple species in the same airspace—a common scenario in research facilities or private households—creates a significant epidemiological hazard (Quesenberry et al., 2021). The pathogen attaches to the respiratory mucosa, paralyzes cilia (ciliostasis) using virulence factors like filamentous hemagglutinin and adenylate cyclase toxin, and induces direct epithelial necrosis. This allows the bacteria to easily descend into the lungs (Barthold et al., 2016).

Transmission occurs via direct contact and aerosols. Rabbits frequently harbor the bacteria asymptotically, acting as a classic reservoir for guinea pigs. Recent studies confirm that *B. bronchiseptica* strains isolated from apparently healthy rabbits are fully capable of causing severe pneumonia in guinea pigs,

proving the reality of this cross-species transmission risk (Takahashi et al., 2022).

Early clinical signs include serous nasal discharge, sneezing, and lethargy. As the disease advances, it progresses to acute bronchopneumonia, and pregnant females often abort due to systemic stress (Quesenberry et al., 2021). Necropsy typically reveals dark red-gray consolidation in the cranioventral lung lobes. Microscopically, the lesions present as a classic suppurative bronchopneumonia with bronchioles plugged with neutrophils and necrotic debris (Barthold et al., 2016). Because recovered animals can shed the bacteria from the trachea for months, FELASA mandates routine screening for *B. bronchiseptica* in laboratory colonies (Mähler et al., 2014).

3.1.2. *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae is a Gram-positive diplococcus characterized by a thick polysaccharide capsule and the destructive enzyme pneumolysin. The capsule physically blocks host opsonin proteins, thwarting macrophage recognition and phagocytosis. This evasion mechanism allows the bacteria to rapidly enter the bloodstream during periods of stress (Barthold et al., 2016).

Clinical outbreaks are usually peracute. While some animals show dyspnea, anorexia, or signs of otitis media and meningitis, many simply die suddenly without prior symptoms. The pathology is markedly different from the localized suppurative lesions of *B. bronchiseptica*. Pneumococcal infections produce a diffuse, fibrinous pathology. At autopsy, clinicians frequently observe red-gray fibrinopurulent consolidation, severe pleural effusion, and fibrinous pericarditis (Barthold et al., 2016). Routine monitoring is essential, as subclinical pneumococcal inflammation can severely skew experimental respiratory data (Mähler et al., 2014).

3.3. Streptococcus equi subsp. zooepidemicus

Streptococcus equi subsp. zooepidemicus (SEZ) is an invasive pathogen primarily recognized for causing cervical lymphadenitis (cervical abscesses). However, it can also induce fatal septicemia and pleuritis. Genetic analyses have confirmed the cross-species transmission potential of this pathogen (Jara et al., 2023). Following oropharyngeal mucosal penetration, the infection travels via lymphatic and hematogenous routes to cause systemic illness. From a public health perspective, SEZ is a serious hazard. Direct contact with infected guinea pigs—especially during abscess lancing or cage cleaning—has resulted in human cases of meningitis, glomerulonephritis, and septicemia (Gruszynski et al., 2015). In our clinical practice, we strictly enforce the use of gloves and masks during suspected SEZ outbreaks and advise keeping immunocompromised owners away from infected animals.

3.4. Pasteurella multocida and Other Members of Pasteurellaceae

The Pasteurellaceae family comprises several opportunistic bacteria found on rodent mucosal surfaces. *Pasteurella multocida* is not a common primary respiratory pathogen in guinea pigs, though it has been sporadically isolated from pneumonic lungs and odontogenic abscesses (Minarikova et al., 2016).

The taxonomy of this family has undergone major molecular revisions. Isolates previously lumped under the *Pasteurella pneumotropica* complex have been reclassified into genera like *Rodentibacter* and *Necropsobacter* (Benga et al., 2018; Boot et al., 2018). *Mannheimia caviae* is also recognized in guinea pigs. Because much of the clinical data on *Rodentibacter* comes from mice and rats, extrapolating those disease models to guinea pigs is inappropriate. Today, accurate

diagnosis requires MALDI-TOF MS or molecular sequencing rather than simple phenotypic tests (Boot et al., 2018).

3.5. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa is a motile, Gram-negative opportunistic bacillus. It thrives in moist environments and relies on an extensive arsenal of virulence factors, including robust biofilm production and intrinsic antimicrobial resistance (Tuon et al., 2022; Wood et al., 2023). It primarily targets immunocompromised or stressed guinea pigs.

In immunosuppressed guinea pig models, massive bacterial loads lead to heavy neutrophil infiltration, pulmonary hemorrhage, and necrosis. Bacteria that survive the initial immune response encase themselves in extracellular alginate biofilms (Ishida, 1995; Otani et al., 1982). These biofilms protect the pathogen from phagocytosis and drive the lesion toward a chronic, granulomatous character (Muggeo et al., 2023). This biofilm shield also drastically reduces antimicrobial efficacy. In vivo studies demonstrate that drugs like gentamicin may fail clinically despite appearing effective on standard in vitro susceptibility panels (Ishida, 1995). Nutritional deficiencies, particularly a lack of vitamin C, further exacerbate oxidative stress and mortality during *Pseudomonas pneumonia* (Jensen et al., 2012; Lorenz et al., 2016).

3.6. *Corynebacterium kutscheri*

Corynebacterium kutscheri causes latent infections in laboratory rodents. While well-documented in mice and rats, natural clinical outbreaks in guinea pigs are extremely rare. Environmental stress and malnutrition can trigger opportunistic infections, but the bacterium is primarily a concern for microbiological standardization rather than clinical morbidity (Shomer et al., 2026). FELASA recommends quarterly screening in laboratory settings. Because antimicrobial therapy cannot

reliably eliminate carriage, control strategies focus on biosecurity and colony-level eradication (Mähler et al., 2014).

3.7. *Klebsiella pneumoniae* ve Diğer Enterobacterales Üyeleri

Enteric bacteria like *Klebsiella pneumoniae* occasionally colonize the respiratory tract when husbandry practices fail. High ammonia levels, poor ventilation, and a compromised immune system allow these bacteria to establish necrotizing bronchopneumonia and multiple organ microabscesses (Barthold et al., 2016; Quesenberry et al., 2021).

3.8. Other Atypical and Secondary Respiratory Tract Agents

3.8.1. *Chlamydia caviae*

An obligate intracellular bacterium, *Chlamydia caviae* is historically known for causing inclusion conjunctivitis. However, it readily descends the nasolacrimal duct to cause interstitial pneumonia (Read et al., 2003). The severity of the resulting immune response is highly dependent on the infectious dose and the frequency of repeated exposures (Vujanic et al., 2016). Once considered a pathogen of purely veterinary interest, *C. caviae* is now a recognized zoonotic threat. Owners sharing living spaces with infected guinea pigs have developed severe, community-acquired atypical pneumonia requiring hospitalization (Ramakers et al., 2017). This highlights the critical One Health role of exotic animal practitioners.

3.8.2. *Mycoplasma caviae*

Now reclassified as *Mycoplasma caviae*, this agent is a common commensal of the guinea pig nasopharynx (Hill, 1971). Spontaneous mycoplasmal pneumonia is rare. Instead, *M. caviae* typically acts as a co-factor, weakening epithelial defenses

and exacerbating the damage caused by primary pathogens like *B. bronchiseptica* (Ardiaca García et al., 2021).

3.8.3. *Staphylococcus aureus*

Generally associated with pododermatitis (bumblefoot), *Staphylococcus aureus* can enter the bloodstream from chronic foot lesions and seed the lungs, creating pyogenic microabscesses (Barthold et al., 2016; Quesenberry et al., 2021). A recent Hong Kong study found a high prevalence of antimicrobial resistance among staphylococci isolated from sick pet guinea pigs (Hung et al., 2025). Furthermore, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) has been detected in guinea pigs raised for meat in Ecuador (Zambrano-Mila et al., 2020), suggesting a potential, albeit unconfirmed, reservoir for human infection.

3.8.4. *Yersinia pseudotuberculosis*

An enteric pathogen, *Yersinia pseudotuberculosis* frequently causes mesenteric lymphadenitis. During its septicemic phase, it seeds the lungs and liver, producing caseous, tubercle-like necrotic foci. A natural outbreak in 2026 wiped out 95% of a guinea pig herd within 72 hours, with necropsies revealing severe necro-pyogranulomatous inflammation (Novosel et al., 2026). The bacterium relies on the pYV virulence plasmid and the Ysc-Yop type III secretion system to paralyze host phagocytes and suppress innate immunity (Bliska et al., 2021). Due to its high environmental persistence, *Yersinia* easily cross-infects between wild rodents and captive guinea pig colonies (Fukushima et al., 2001).

KAYNAKÇA

- Ardiaca García, M., Montesinos Barceló, A., Bonvehí Nadeu, C., & Jekl, V. (2021). Respiratory diseases in guinea pigs, chinchillas and degus. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, 24(2), 419–457. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2021.02.001>
- Barthold, S. W., Griffey, S. M., & Percy, D. H. (2016). Pathology of laboratory rodents and rabbits (4th ed.). Wiley-Blackwell.
- Benga, L., Sager, M., & Christensen, H. (2018). From the [Pasteurella] pneumotropica complex to Rodentibacter spp.: An update on [Pasteurella] pneumotropica. *Veterinary Microbiology*, 217, 121–134. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.03.011>
- Bliska, J. B., Brodsky, I. E., & Mecsas, J. (2021). Role of the *Yersinia pseudotuberculosis* virulence plasmid in pathogen-phagocyte interactions in mesenteric lymph nodes. *EcoSal Plus*, 9(2), eESP-0014-2021. <https://doi.org/10.1128/ecosalplus.ESP-0014-2021>
- Boot, R., Nicklas, W., & Christensen, H. (2018). Revised taxonomy and nomenclature of rodent Pasteurellaceae: Implications for monitoring. *Laboratory Animals*, 52(3), 300–303. <https://doi.org/10.1177/0023677218754597>
- Boot, R., & Walvoort, H. C. (1986). Otitis media in guinea pigs. *Laboratory Animals*, 20(3), 242–248. <https://doi.org/10.1258/002367786780865601>
- Fox, J. G., Anderson, L. C., Otto, G., Pritchett-Corning, K. R., & Whary, M. T. (2015). *Laboratory animal medicine* (3rd ed.). Academic Press/Elsevier.
- Fukushima, H., Matsuda, Y., & Seki, R. (2001). Geographical heterogeneity between Far Eastern and Western countries

- in prevalence of the virulence plasmid, the superantigen *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen, and the high-pathogenicity island among *Yersinia pseudotuberculosis* strains. *Journal of Clinical Microbiology*, 39(10), 3541-3547. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.10.3541-3547.2001>
- Gruszynski, K., Young, A., Levine, S. J., Garvin, J. P., Brown, S., Turner, L., Fritzinger, A., Gertz, R. E., Murphy, J. M., Vogt, M., & Beall, B. (2015). *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* infections associated with guinea pigs. *Emerging Infectious Diseases*, 21(1). <https://doi.org/10.3201/eid2101.140640>
- Hibbert, T. M., Whiteley, M., Renshaw, S. A., Neill, D. R., & Fothergill, J. L. (2024). Emerging strategies to target virulence in *Pseudomonas aeruginosa* respiratory infections. *Critical Reviews in Microbiology*, 50(6), 1037–1052. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2023.2285995>
- Hill, A. (1971). *Mycoplasma caviae*, a new species. *Journal of General Microbiology*, 65(1), 109-113.
- Hung, D., Elsohaby, I., Hill, F., Ferguson, A., & McDermott, C. T. (2025). Distribution and antimicrobial resistance patterns of aerobic bacterial isolates from clinically ill pet guinea pigs (*Cavia porcellus*) in Hong Kong. *Animals*, 15(14), 2042. <https://doi.org/10.3390/ani15142042>
- Ishida, Y. (1995). Experimental pneumonia with *Pseudomonas aeruginosa* in immunosuppressed guinea pigs as a model for biofilm-associated infection. *Kansenshogaku Zasshi*, 69(5), 572–581. <https://doi.org/10.11150/kansenshogakuzasshi1970.69.572>

- Jara, L. M., Angulo-Tisoc, J., Giménez-Lirola, L. G., Li, G., Andrade, R., & Mamani, J. (2023). Genomic characterization and virulence potential of *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* isolated from guinea pigs in the Andean region. *Pathogens*, 12(3), 445. <https://doi.org/10.3390/pathogens12030445>
- Jensen, P. Ø., Lykkesfeldt, J., Bjarnsholt, T., Hougen, H. P., Høiby, N., & Ciofu, O. (2012). Poor antioxidant status exacerbates oxidative stress and inflammatory response to *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in guinea pigs. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 110(4), 353–358. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00822.x>
- Kipp, D. E., McElvain, M., Kimmel, D. B., Akhter, M. P., Robinson, R. G., & Lukert, B. P. (1996). Scurvy results in decreased collagen synthesis and bone density in the guinea pig animal model. *Bone*, 18(3), 281-288. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00481-5](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00481-5)
- Lorenz, A., Pawar, V., Häussler, S., & Weiss, S. (2016). Insights into host–pathogen interactions from state-of-the-art animal models of respiratory *Pseudomonas aeruginosa* infections. *FEBS Letters*, 590(21), 3941–3959. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12454>
- Mähler, M., Berard, M., Feinstein, R., Gallagher, A., Illgen-Wilcke, B., Pritchett-Corning, K., & Raspa, M. (2014). FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units. *Laboratory Animals*, 48(3), 178–192. <https://doi.org/10.1177/0023677213516312>
- Minarikova, A., Hauptman, K., Knotek, Z., & Jekl, V. (2016). Microbial flora of odontogenic abscesses in pet guinea

- pigs. *Veterinary Record*, 179(13), 331.
<https://doi.org/10.1136/vr.103551>
- Muggeo, A., Coraux, C., & Guillard, T. (2023). Current concepts on *Pseudomonas aeruginosa* interaction with human airway epithelium. *PLoS Pathogens*, 19(3), e1011221.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011221>
- Murphy, J. C., Ackerman, J. I., Marini, R. P., & Fox, J. G. (1991). Cervical lymphadenitis in guinea pigs: infection via intact ocular and nasal mucosa by *Streptococcus zooepidemicus*. *Laboratory Animal Science*, 41(3), 251-254.
- Novosel, D., Kompes, G., Habrun, B., & Jungić, A. (2026). High-mortality outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* infection in a guinea pig herd: A case report. *Croatian Veterinary Journal*, 57(3), 202-210.
<https://doi.org/10.46419/cvj.57.3.2>
- Otani, T., Katami, K., Une, T., Osada, Y., & Ogawa, H. (1982). Nonbacteremic *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in immunosuppressed guinea pigs. *Microbiology and Immunology*, 26(1), 67-76.
<https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1982.tb00154.x>
- Padilla-Carlin, D. J., McMurray, D. N., & Hickey, A. J. (2008). The guinea pig as a model of infectious diseases. *Comparative Medicine*, 58(4), 324-340.
- Quesenberry, K. E., Carpenter, J. W., Mans, C., & Keller, K. A. (2021). *Ferrets, rabbits, and rodents: Clinical medicine and surgery* (4th ed.). Elsevier.
- Ramakers, B. P., Heijne, M., Lie, N., & Hermans, M. (2017). Zoonotic Chlamydia caviae presenting as community-acquired pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 377(14), 992-994.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc1702983>

- Read, T. D., Myers, G. S., Brunham, R. C., Nelson, W. C., Paulsen, I. T., Heidelberg, J., ... Fraser, C. M. (2003). Genome sequence of *Chlamydophila caviae* (Chlamydia psittaci GPIC): Examining the role of niche-specific genes in the evolution of the Chlamydiaceae. *Nucleic Acids Research*, 31(8), 2134-2147. <https://doi.org/10.1093/nar/gkg321>
- Shomer, N. H., Holcombe, H., Villano, J., & Hayward, A. (2026). Biology and diseases of guinea pigs, gerbils, and hamsters. In *Laboratory Animal Medicine* (4th ed., pp. 287–384). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-13721-1.00009-9>
- Takahashi, A., Asano, Y., Iida, H., & Osamu, N. (2022). Pathogenicity of *Bordetella bronchiseptica* isolated from apparently healthy rabbits in guinea pig, rat, and mouse. *Journal of Veterinary Medical Science*, 84(4), 574-581. <https://doi.org/10.1292/jvms.21-0628>
- Tuon, F. F., Dantas, L. R., Suss, P. H., & Ribeiro, V. S. T. (2022). Pathogenesis of the *Pseudomonas aeruginosa* biofilm: A review. *Pathogens*, 11(3), 300. <https://doi.org/10.3390/pathogens11030300>
- Vujanic, A., Maurer, M., Blazicevic, V., Stojanovic, M., & Barisani-Asenbauer, T. (2016). Infectious dose and repeated infections are key factors influencing immune response characteristics in guinea pig ocular chlamydial infection. *Microbes and Infection*, 18(3), 208-216. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2015.11.002>
- Wood, S. J., Kuzel, T. M., & Shafikhani, S. H. (2023). *Pseudomonas aeruginosa*: Infections, animal modeling, and therapeutics. *Cells*, 12(1), 199. <https://doi.org/10.3390/cells12010199>

Zambrano-Mila, M., Rodriguez, A. S., Rivera-Olivero, I. A., Salas-Rueda, M., Caceres-Orellana, M. V., de Waard, J. H., & Garcia-Bereguian, M. A. (2020). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* carriage among guinea pigs raised as livestock in Ecuador. *One Health*, 9, 100118. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2019.100118>

**VETERİNER HEKİMLİK ALANINDA
GÜNCEL KONULAR VE
AKADEMİK DEĞERLENDİRMELER**

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com