

eISSN: 2667-8292

Turk Vet J, Vol : 3 (1), 2021



Turk Vet J

TURKISH
VETERINARY
JOURNAL

Journal of the Faculty of Veterinary Medicine, Sivas Cumhuriyet University

Aims and Scope

Turkish Veterinary Journal (Turk Vet J), aims to publish articles (original research article, short communication, letters to editor, review article, and case report) on Veterinary basic sciences, clinic or preclinical sciences, zootechnics, animal nutrition, food hygiene and technology both in Turkish or English. Turkish Veterinary Journal (Turk Vet J) is an international, double peer reviewing scientific journal that publishes by Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Veterinary Medicine. Manuscript will be published should not be published before in elsewhere and should be based on the research (except review articles). Turk Vet J is published three in a year and an open access scientific journal. Special issues may be published by the decision of the journal administration. The journal accepts English or Turkish manuscripts. Turk Vet J doesn't ask fee for the processing the article.

Amaç ve Kapsam

Turkish Veterinary Journal (Turk Vet J), Türkçe veya İngilizce olarak, temel bilimler, klinik ve klinik öncesi bilimler, zootekni, hayvan besleme ile gıda hijyeni ve teknoloji alanlarında makaleleri (araştırma makalesi, kısa bildiri, editöre mektup, derleme ve vaka takdimi türlerinde) yayımlamayı amaçlar. Turkish Veterinary Journal (Turk Vet J), Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi tarafından yayımlanan, uluslararası, çift hakemli bilimsel bir dergidir. Dergiye, ulusal ya da uluslararası ilgi ve uygulama içiren ve yeni bilgiler barındıran makaleler sunulabilir. Yayımlanacak makalelerin, daha önceden yayımlanmamış ve araştırma sonuçlarına dayalı olması gerekmektedir (derleme makaleleri hariç). Turk Vet J açık erişim sağlamak üzere yılda üç defa online olarak yayınlanır. Dergi yönetiminin kararları doğrultusunda özel ya da ek sayılar yayımlanabilir. Turk Vet J Türkçe ve İngilizce yayınları kabul eder. Turk Vet J makale işlem ücreti (değerlendirme ücreti veya basım ücreti) ve makalelere erişim için herhangi bir ücret talep etmez.

Owner / Sahibi

Prof. Dr. Kürşat ALTAY

Editors / Editörler

Prof. Dr. Alparslan COŞKUN (Editor in Chief / Baş Editör)

Dr. Öğ. Üyesi Hakan İŞİDAN (Managing Editor / Sorumlu Yazı İşleri Müdürü)

Dr. Öğ. Üyesi Alper KOÇYİĞİT (Editor / Editör)

Editorial Board / Editörler Kurulu

Dr. Öğr. Üyesi Gökçe ÖZDEMİR

Dr. Öğr. Üyesi Hakan MURAT

Doç. Dr. Mustafa KOÇKAYA

Dr. Öğr. Üyesi Recep KALIN

Dr. Öğr. Üyesi Seyda ŞAHİN

+90 346 219 1812

<http://dergipark.gov.tr/turkvetj>, turkvetj@cumhuriyet.edu.tr

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, 58140, Sivas; Türkiye

eISSN: 2667-8292

CONTENTS / İÇİNDEKİLER

Turk Vet J (3)1

Research Article / Araştırma Makalesi

Buzağılarda Tespit Edilen Cerrahi Hastalıkların Değerlendirilmesi: 350 Olgulu Retrospektif Bir Çalışma 21-25

Evaluation of Surgical Diseases Detected in Calves: A Retrospective Study of 350 Cases

İbrahim YURDAKUL*, Kadri KULUALP, Mustafa YALÇIN

Retrospective Study of Beak Deformities in Birds 13-20

Retrospective Study of Beak Deformities in Birds

Aynur DEMİR*, Kübra GERBAGA ÖZSEMİR

Case Report / Vaka Takdimi

A Case of Pulmonary Aspergillosis in a 20-day Old Suckling Lamb 34-37

20 Günlük Emziren Kuzuda Bir Pulmoner Aspergilloz Olgusu

Emre KURTBAŞ*, Emin KARAKURT, Fatih BÜYÜK, Enver BEYTUT, Serpil DAĞ, Mustafa Reha COŞKUN, Hilmi NUHOĞLU, Eray BÜYÜK

The Diagnosis of Scapulohumeral Luxation and Avulsion Fracture with 3- 1-3

Dimensional Computed Tomography in a Yellow-legged gull (*Larus michahellis*)

*Bir Gümüş Martıda (*Larus michahellis*) Skapulohumeral Luksasyon ve Avulsiyon Kırığının Üç Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi ile Tanısı*

Kübra GERBAGA ÖZSEMİR*, Dilruba PERVAZ ALTUNYUVA

Review/ Derleme

Deney Hayvanlarında Testis'in Fonksiyonel Anatomisi ve Embriyolojisi 26-33

Functional Anatomy and Embryology of Testis in Experimental Animals

İsmail TÜRKMENOĞLU*, Saliha ABACIOĞLU

Feline İnfeksiyöz Peritonitise Genel Bakış ve Antiviral Yaklaşımlar 4-12

Overview and Antiviral Approaches of Feline Infectious Peritonitis

Hanne Nur KURUÇAY* , Semra Okur GÜMÜŞOVA



The Diagnosis of Scapulohumeral Luxation and Avulsion Fracture with 3-Dimensional Computed Tomography in a Yellow-legged gull (*Larus michahellis*)

Kübra GERBAGA ÖZSEMİR*, Dilruba PERVAZ ALTUNYUVA

Surgery Department, Veterinary Faculty, Istanbul University-Cerrahpasa, Istanbul, Turkey

Gerbaga Ozsemir K 0000-0001-5880-769X Pervaz Altunyuva D 0000-0001-9123-7588

*Corresponding Author's E-Mail: kubragerbaga@gmail.com

Abstract

An adult yellow-legged gull (*Larus michahellis*) of unknown sex was evaluated with history of motor vehicle trauma and unable to fly. The patient, that on first examination showed no clinical sign, was diagnosed on second day with scapulohumeral luxation and avulsion fracture via 3-dimensional computed tomography. Computed tomography (CT) is a noninvasive, well-recognized diagnostic procedure in avian medicine. This is the first case report to describe use of computed tomography to diagnosis scapulohumeral luxation and avulsion fracture in a yellow-legged gull (*Larus michahellis*).

Received 26 November 2020
Accepted 28 June 2021
Publish 3 September 2021

Key words:

Bird, computed tomography, luxation, pectoral girdle

Cite this article: Gerbaga Özsemir K, Pervaz Altunyuva D (2021) The Diagnosis of Scapulohumeral Luxation and Avulsion Fracture with 3-Dimensional Computed Tomography in a Yellow-legged gull (*Larus michahellis*) Turk Vet J, 3(1):1-3.

Bir Gümüş Martıda (Larus michahellis) Skapulohumeral Luksasyon ve Avulsiyon Kırığının Üç Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi ile Tanısı

Özet

Cinsiyeti bilinmeyen yetişkin bir gümüş martı, araba çarpması sonucu uçamama anamneziyle değerlendirildi. İlk muayenesinde klinik bulgu görülmeyen hastada, ikinci gün 3 boyutlu bilgisayarlı tomografi ile skapulohumeral luksasyon ve avulsiyon kırığı tanısı koyuldu. Bilgisayarlı tomografi kanatlı hekimliğinde bilinen, noninvaziv bir prosedürdür. Bu, bir gümüş martıda (Larus michahellis) skapulohumeral luksasyon ve avulsiyon kırığının bilgisayarlı tomografi ile tanısının sunulduğu ilk olgu raporudur.

Anahtar kelimeler: Kuş, bilgisayarlı tomografi, luksasyon, omuz kemeri

Introduction

Pectoral girdle consists of the clavicle, coracoid, and scapula, all of which articulate proximally and form the triosseal foramen. Distally, the scapula and coracoid also form the glenoid cavity (Beaufre, 2009). Pectoral girdle injuries commonly occur when birds crash into solid objects, such as walls, windows, or cars (Scheelings, 2014). These injuries are presented commonly coracoid fractures, scapulohumeral luxations, clavicle fractures (Azmanis et al., 2014; Scheelings, 2014). Luxation or dislocation is the abnormal displacement of a bone from a joint. A partial dislocation is called subluxation (Azmanis et al., 2014). Luxations are usually suspected based on the history and clinical signs and diagnosed following an orthopedic and neurologic examination and radiographic evaluation (Whitehead and Parker, 2015).

The radiographic assessment of the pectoral girdle is hindered by the superimposition of the wing musculature. There is superimposition of the coracoid and scapula in the VD projection of the pectoral girdle (Krautwald Junghanns et al., 2011). In a previous study, H view was used for the assessment of raptors suspected to have fractures of the thoracic girdle (Visser et al., 2015). Computed tomography and magnetic resonance imaging have been used in some avian cases (Gumpenberger and Scope 2012; Fraga Manteiga et al., 2013; Whitehead and Parker, 2015; Beaufre et al., 2019) and may be useful in specific luxations (e.g. coracoid subluxation, coxofemoral, spinal, palatofacial bones, shoulder joint). With CT examination, reconstructions and measurements of the organs and structures of the bird in different planes, as well as 3-dimensional models can be produced and evaluated in a computer environment (Krautwald Junghanns et al., 2011). The purpose of this case report is to identify the scapulohumeral luxation and

avulsion fracture of the humerus in the yellow-legged gull (*Larus michahellis*), which is diagnosed by three-dimensional computed tomography.

Case Presentation

In this study, an adult yellow-legged gull (*Larus michahellis*) of unknown gender which could not fly due to vehicle trauma experienced 1 hour before being presented to our clinic was evaluated.

On presentation, the bird was alert and responsive. The bird was in good body condition (body score 3/5) at 820 g body weight and no observed external bleeding. Radiograph of the whole body was taken to investigate whether there was any traumatic pathology in internal organs. No other abnormalities were detected. The bird hospitalized during one day and fed with fish and chicken meat. On the following day, the patient was re-evaluated and observed left wing drooping. The wing tip was pinched to evaluate the withdrawal reflex making of any conscious perception of pain and evaluated positively and decided to perform a CT scan to assess the left shoulder.

Before, scanning the bird was sedated with medetomidine hydrochloride 100 µg/kg intravenously (Domitor®, Zoetis, UK). The patient was placed symmetrically in dorsal recumbency. A CT scan (2 mm) was completed with a 63 CT scanner (Schimadzu® Computed Tomograph System, Japan). After scanning the patient recovered uneventfully from sedation. Then, the images were converted to virtual 3-dimensional forms via OsiriX DICOM software program.

Evaluation of the CT images revealed luxation of the left scapulohumeral joint (part of the scapula, coracoid, humerus complex) (Fig. 1). Left humerus displaced completely craniodorsally with avulsion fracture in tuberculum mediale however observed no abnormality on clavicle, coracoid, and scapula.

The patient treated conservatively with analgesia and cage rest with simply bandaging. The bird was confined to a 130x120 cm cage for 3 weeks. Meloxicam 1 mg/kg, PO, q 12 h (Metacam, Boehringer Ingelheim Medicine Inc., Germany) was used for analgesia for 2 weeks. After 3 weeks of convalescence, the bird was evaluated for flying and it was observed that the bird able to perch by a bounce of about one meter however could not rise by flapping. Therefore it was not released back to nature because of an inability to fly appropriately. The bird was placed in a fishing shelter to spend the rest of its life.



Figure 1. Reconstructed 3-D images of the pectoral girdle of the yellow-legged gull. Figure 1A: Cranial view of pectoral girdle, craniodorsal luxation of the left humerus and displacement of crista pectoralis (white arrow). Figure 1B: Caudal view of pectoral girdle. Figure 1C: Lateral view of pectoral girdle. Figure 1D: Avulsion fracture in tuberculum mediale and bony fragment (red arrows). a) scapula, b) clavicle, c) coracoid.

Discussion

As previously mentioned, conventional radiography is the most common method of a diagnostic evaluation for the avian shoulder joints; however, there are significant limitations such as superimposition (Krautwald-Junghanns et al., 2011; Whitehead and Parker, 2015). CT eliminates this disadvantage.

In comparison to conventional radiography, CT is the ideal modality for bone lesions, and also provides improved differentiation of soft tissue and fluid (Whitehead and Parker, 2015). Computed tomography is being more commonly incorporated into the diagnostic plan for case studies in avian medicine. As such, CT has recently been demonstrated to diagnose coxofemoral luxations in mute swan and luxations of palatofacial bones in a parrot (Gumpenberger and Scope, 2012; Beaufriere et al., 2019). In recently, new reconstruction software programs allow images to be converted to virtual 3-dimensional forms and providing a detailed examination of structures in avian medicine (Whitehead and Parker, 2015; Beaufriere et al., 2019). This study demonstrates the advantage of CT for evaluating the pectoral girdle and importance early diagnosis of shoulder injury.

The thoracic girdle is composed of the clavicle, coracoid, and scapula. These bones form a triosseal

canal where the tendon of the m. supracoracoideus lifts the wing (Beaufrere, 2009). Rupture of the tendon of the supracoracoideus muscle, leads to dorsally luxation of the humeral head (Orosz et al., 1992). According to a study that performed a supracoracoideus tenotomy in cockatiels and pigeons, did not observed a significant wing droop in birds (Degernes and Feduccia, 2001). This, similar to our study, makes clinical diagnosis difficult and requires advanced imaging techniques.

The scapulohumeral joint is generally described as a stable joint due to the supporting musculature and the coracohumeral ligaments (Orosz et al., 1992). Luxation rarely occurs, but when it happens, the prognosis is poor. The diagnosis and treatment of luxations within 24 hours can improve prognosis (Azmanis et al., 2014).

To our knowledge, this is the first report of diagnosis of shoulder luxation with avulsion fracture via 3-dimensional CT in a yellow-legged gull. Both conventional radiography and CT are useful in the diagnosis of pathology in avian medicine but CT has many advantages, as mentioned above. We recommend a detailed CT evaluation of the skeletal system for a traumatic avian patient include a complete assessment of bones.

Conflict of interest: *The authors do not have any conflict of interest.*

References

Azmanis PN, Wernic MB, Hatt JM (2014) Avian luxations: occurrence, diagnosis and treatment. *Vet Quart* 34: 11-21. <http://dx.doi.org/10.1080/01652176.2014.905731>.

Beaufrere H (2009) A Review of Biomechanic and Aerodynamic Considerations of the Avian Thoracic Limb. *J*

Avian Med Surg 123: 173-85. <http://dx.doi.org/10.1647/2007-023.1>.

Beaufrere H, Laniesse D, Kabakchiev C, Axelson R, Linden A (2019) Multiple fractures and luxations of palatofacial bones in a hawk-headed parrot (*Deroytyus accipitrinus*). *JAVMA* 254: 251-6. <https://doi.org/10.2460/javma.254.2.251>

Degernes LA, Feduccia A (2001) Tenectomy of the supracoracoideus muscle to deflight pigeons (*Columba livia*) and cockatiels (*Nymphicus hollandicus*). *J Avian Med Surg*, 15: 10–16.

Fraga Manteiga E, Eatwell K, Smith S, Mancinelli E, Schwarz T (2013) Traumatic atlanto-occipital subluxation and cranial cervical block vertebrae in a golden eagle (*Aquila chrysaetos*). *Vlaams Diergeneeskd Tijdschr* 82: 211–5. <https://doi.org/10.21825/VDT.V82I4.1669>

Gumpenberger P, Scope A (2012) Computed tomography of coxofemoral injury in five mute swans (*Cygnus olor*). *Avian Pathol* 41: 465-8. <http://dx.doi.org/10.1080/03079457.2012.712205>

Krautwald Junghanns ME, Schroff S, Bartels T (2011) Birds. In: Krautwald-Junghanns ME (ed) *Diagnostic Imaging of Exotic Pets*, 1st edn. Schlütersche, Hannover, pp 1-15.

Orosz SE, Ensley PK, Haynes CJ (1992) *Avian Surgical Anatomy-Thoracic and Pelvic Limbs*. 1st edn. Saunders, Philadelphia, pp 4-14.

Scheelings TF (2014) Coracoid Fractures in Wild Birds: A Comparison of Surgical Repair Versus Conservative Treatment. *J Avian Med Surg* 28: 304–8. <http://dx.doi.org/10.1647/2013-038>.

Visser M, Hespel AM, Swarte M, Bellah JR (2015) Use of a caudoventral-craniodorsal oblique radiographic view made at 45° to the frontal plane to evaluate the pectoral girdle in raptors. *JAVMA* 247: 1037-41. <http://dx.doi.org/10.2460/javma.247.9.1037>.

Whitehead MC, Parker DL (2015) The use of computed tomography to diagnose chronic shoulder arthritis in an American white pelican (*Pelecanus erythrorhynchos*). *Can Vet J* 56: 261–6.



Feline İnfeksiyöz Peritonitise Genel Bakış ve Antiviral Yaklaşımlar

Hanne Nur KURUÇAY*, Semra Okur GÜMÜŞOVA

Viroloji Anabilim Dalı, Veteriner Fakültesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 55139 Atakum, Samsun, Türkiye

 Kuruçay HN 0000-0001-5157-2090  Gümüşova Okur S 0000-0001-8574-521X

*Corresponding Author's E-Mail: : kurucayhannur@gmail.com

Özet

Feline Enfeksiyöz peritonitis (FIP) kedilerde coronavirusların sebep olduğu bir enfeksiyondur. Virusun iki serotipi iki biyotipi tanımlanmıştır. Dünya çapında baskın olan serotipi FCoV-1 dir. FIP tüm dünyadaki kedilerde görülen enterik coronavirusdaki spesifik mutasyonlarla ortaya çıkar. Kalabalık ortamlarda barındırılan hayvanlarda hastalığın görülme riski artar. Efüziv formun tanısı non efüziv forma göre daha kolaydır ancak yine de hastalığın kesin teşhisi zordur. Etkili antiviral çalışmaları hala devam etmektedir.

Received 06 January 2021
Accepted 06 January 2021
Published 3 September 2021

Anahtar Kelimeler:
Feline enfeksiyöz peritonit, tanı, antiviral yaklaşım.

Cite this article: Kuruçay HN, Gümüşova Okur S (2021) Feline İnfeksiyöz Peritonitise Genel Bakış ve Antiviral Yaklaşımlar. Turk Vet J, 3(1):4-12.

Overview and Antiviral Approaches of Feline Infectious Peritonitis

Abstract

Feline Infectious peritonitis (FIP) is an infectious disease of cats caused by one of the coronaviruses. There are two serotypes of this virus as well as two biotypes have been identified until now, however, the dominant worldwide serotype is FCoV-1. The emergence of this FIP virus occurred as result of a specific mutation in the enteric coronavirus that was seen in cats around the globe. The risk of this disease increases in animals housed in crowded environments. Even though the FIP effusive form is easier to diagnose than the non-effusive form, but the exact diagnosis of the disease is still difficult. Effective antiviral studies are still ongoing for this disease.

Key Words: *Feline infectious peritonitis, diagnosis, antiviral Approach*

Giriş

Kedilerin enfeksiyöz peritonitisi ilk olarak 1960'lerde kedilerin sistemik ölümcül bir hastalığı olarak tanımlanmıştır. Coronaviridae ailesinde Alphacoronavirus genusu içinde sınıflandırılan virus için iki farklı serotip tanımlanmıştır. Serotip I yaygın olarak görülürken serotip II daha nadir görülür (MacLachlan ve Dubovi, 2017).

Bu sınıflandırmadan ayrı olarak, Feline Coronavirus (FCoV) iki biyotipe ayrılır. Bunlar; düşük patojenik kedi enterik coronavirusu (FECV: düşük virülensli FCoV) ve yüksek patojenik FIP (Feline İnfeksiyöz Peritonitis) virusudur (FIPV: yüksek virülensli FCoV) (Pedersen, 2014) Tüm dünyadaki kedilerde, önemli bir patojen olan kedi enterik coronavirusundaki (FECV) spesifik mutasyonlar ile ortaya çıkan FIPV, 9 haftalıktan 16 ayla kadar olan kalabalık kedi popülasyonları arasında (barınaklarda yaşayan ya da serbest dolaşan) yaygın olarak bildirilmiştir (Pedersen, 2004; 2008; 2009). FECV'ye ilk maruz kalma ile hastalığın klinik belirtileri arasındaki süre 2-3 haftadan, birkaç aya kadar uzayabilir. Bu periyotta hastalık subklinikten

linik duruma ilerler. Subklinik enfeksiyonlar genellikle mezenterik lenf düğümleri ile sınırlıdır. (Pedersen ve Black, 1983; Legendre ve Bartges, 2009; Pedersen, 2009). Ancak FIPV'de kedilerin belirgin iyileşme gösterdiği nadir durumlar olsa da klinik belirtiler aylar, hatta yıllar sonra da devam edebilir. Klinik belirtiler ile ölüm arasındaki hastalık seyri değişkendir ancak genellikle genç kedilerde bu süre daha kısadır.

Bu derleme, FIPV enfeksiyonları ve kullanılan antiviraller hakkındaki bilgilerin güncellenmesi derlenmesi amacı ile hazırlanmıştır. FIPV' nin nasıl bulaştığı konusu hala tam olarak bilinmemektedir. Birçok kedide FCoV hastalık oluşturmadan enterositlerde bulunur. Bu kediler dışkı ile virüsü yayarak diğer kedileri enfekte ederler. Virus, kediler arasında dışkı ve salyanın oral veya nazal yolla alınması ile bulaşır. Enfekte kedilerde virus yayılımı 2 ay kadar devam eder. Hemcinsleriyle kalabalık ve aynı ortamda bulunan neredeyse tüm kediler FCoV ile enfekte olurlar. FCoV partikülleri ağızdan alındıktan 24 saat sonra tonsiller ve ince bağırsağa ulaşmaktadır. Bu kediler yaklaşık 1 hafta içinde

seropozitif tespit edilirler. Enfekte kediler 2 gün de dışkı ile etkeni yaymaya başlarlar (Aytuğ, 2008). Hastalık karakteristik olarak efüziv (ıslak) ve non efüziv (kuru) olmak üzere iki formda görülür. İlk klinik bulgular anoreksi, kronik ateş, halsizlik ve kilo kaybı ile kendini gösterir. Efüziv formda bu belirtilere ek olarak karın boşluğunda viskoz bir sıvı birikimi görülür. Efüziv olmayan form da ise oküler, nörolojik belirtiler ve bazı organlarda piyogranümatöz inflamasyon odakları görülür (MacLachlan ve Dubovi, 2017).

Laboratuvar Tanı

FIPV tanısı öncelikle kedilerin yaşı, orijini, klinik bulguları ve fiziksel muayenesi göz önüne alınarak yapılır. Kalıcı fakat dalgalı bir ateş gösteren, kalabalık ortamlardan alınan 4-36 aylık kediler FIPV için şüphelidir. Abdominal efüzyon, pleural efüzyonlu dispne, sarılık, hiperbilirubinüri, böbreklerde ve/veya mezenterik lenf yumrularında belirgin kitleler, üveitis beyin veya omurilikte nörolojik bulguların tümü FIPV' nin efüziv veya efüziv olmayan formları ile ilişkilidir (Pedersen, 2014). Periton boşluğunda karakteristik altın renkli sıvının varlığı FIPV' nin ıslak formunun belirgin tanısal özelliklerinden biridir. FIPV efüzyonları orta derecede bulanık, viskoz (yumurta akı kıvamında) yüksek proteinli ve berraktır. Genellikle bir serum tüpüne yerleştirildiğinde kısmi pıhtı oluştururlar (Zoia ve ark., 2009). FIPV efüzyonlarının içeriği; makrofajlar, nötrofiller ve düşük lenfosit proliferasyonu da dahil olmak üzere çok sayıda hücre içerir (500-5000/ μ L) (Pedersen, 2014).

Tanımda kullanılan klasik testler: Bu testler tam kan sayımı (CBC), total serum proteini, albümin ve globülin seviyeleri, A/G oranlarını içerir. Tam kan sayımında genellikle lökositozis ve lenfositopeni görülmektedir. Artan serum proteini ile düşük A/G oranları yaygın olarak görülmektedir (Addie ve ark., 2009; Pedersen, 2009; Drechsler ve ark., 2011).

Taylor ve ark., (2010), Bristol Üniversitesinde yaptıkları bir çalışmada, kedilerden alınan tüm serum protein elektroforez (SPE) sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmişler ve 155 olgunun 136'sında (%87.7) anormal serum protein elektroforezi profilleri gördüklerini ve en fazla artışın gama globülin değerlerinde olduğunu bildirmişlerdir.

Rivalta Testi FIPV 'nin teşhisinde uzun süredir kullanılmaktadır. Test, zayıf asetik asit solüsyonu içeren bir tüpe birkaç damla torasik efüzyon sıvısının konulmasını içerir. Rivalta testi %91

duyarlılığa, %58'lik pozitif öngörü değerine sahiptir (Fischer ve ark., 2012).

Oküler FIPV genellikle üveitis ile kendini gösterir. İdiopatik üveitisli kedilerde kan/serumda mikrobiyal nükleik asitler, antijenler veya herhangi bir etkene karşı antikor nadiren bildirilirken, enfekte kedilerde serumdaki feline coronavirus $\geq 1:6400$ titresi yalnızca FIPV' li kedilerde tespit edilmiştir. FIPV' li kedilerde, humor akuozusun, baskın olarak nötrofil, lenfosit ve plazma hücreleri içerdiği bildirilmiştir (Pedersen, 2014).

Feline Coronavirus antikor titreleri ile ilişkili temel problem, birbiriyle hemen hemen aynı olan FECV ve FIPV' lerin indirekt immunofloresan testinde aynı antikor tepkileri uyandırmasıdır. Sağlıklı kedilerde 1:600 antikor titresi varken titre $\geq 1:3200$ olduğunda FIPV' yi düşündürür (Hartmann ve ark., 2003). $< 1: 100$ titrelerine sahip sağlıklı kediler nadiren dışkılarına FECV saçarken, 1:400 titrelerine sahip kedilerin dışkıları kedi coronavirusu için genellikle pozitifdir (Pedersen ve ark., 2008).

Tanımda kullanılabilir bir diğer parametre α -1 Asit glikoprotein (AGP)' dir. AGP enfeksiyonlarda ve yarısal durumlarda ortaya çıkan akut faz proteindir ve FIPV' ye spesifik bir parametre değildir. Özellikle Avrupa'da FIPV teşhisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Duthie ve ark., (1997) serumdaki normal AGP düzeylerinin > 1.5 g/L olduğunu bildirmişlerdir. FIPV' li kedilerde plazmadaki AGP düzeyleri 1500 μ g/ml olarak tespit edilmiştir (Aytuğ, 2008).

FIPV' nin postmortem ve histopatolojik bulguları ile klinik ve histolojik bulguları genellikle benzerdir. Hastalıklı dokuların yeterli histopatolojik incelemesini içeren kapsamlı bir nekropsi, tanıyı doğrulamak için doğru bir yol olabilir. Ancak bu yöntemlerle her zaman kesin tanıya varılamamaktadır (Pedersen., 2014).

FIPV' in kesin tanısının konulabilmesi için klinik bulguların ve enfekte dokulardaki viral RNA'nın immunohistokimya yada Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile tespitinin birlikte yapılması gerekmektedir.

PCR Tabanlı Testler: Viral nükleik asidin tespitine dayanan testler neredeyse 20 yıldır FIPV' nin teşhis edilmesine yardımcı olmak için kullanılmıştır (Li ve Scott, 1994). PCR, kedi coronavirusları için dışkıda veya dokularda viral RNA'nın saflaştırılması ile başlar ve RNA tamamlayıcı DNA'ya (cDNA) kopyalanır. Sonrasında ise feline coronavirusun spesifik sekansını kodlayan küçük bir DNA bölgesi binlerce kez çoğaltılır ve ürün jel elektroforezinde tek bir bant olarak tanımlanır.

Araştırmacılar PCR' nin duyarlılığını artırmak için çeşitli iyileştirmeler üzerinde çalışmışlar Nested PCR gibi daha hassas bir nükleik asit tespit yöntemiyle az miktarda kedi coronavirus RNA'sını tespit edebilmişlerdir. Nested PCR birinci aşamada viral cDNA'nın daha büyük bir parçasının çoğaltılarak bu PCR ürününün saflaştırıldığı, daha sonra ikinci bir reaksiyon ile bu büyük amplifiye DNA'dan daha küçük bir parçanın büyütüldüğü >%90 duyarlılığa sahip bir yöntemdir (Gamble ve ark., 1997).

Nested PCR çok hassas olmasına rağmen DNA' nın PCR ürünleri ile kontamine olabilmesi nedeniyle yanlış pozitif reaksiyonlar oluşabilmektedir. Kontaminasyon probleminden kurtulmak için ise Gerçek Zamanlı PCR (Real Time) tercih edilmeye başlanmıştır. Birçok araştırma ile bu yöntemin hem deneysel hem de doğal enfekte kedilerde FCoV tespitinde kullanılabilir olduğu duyarlı, yarı kantitatif ve spesifik bir yöntem olduğu bildirilmiştir (Pedersen ve ark., 2008; Pedersen ve ark., 2009; Pedersen ve ark., 2012; Kipar ve ark., 2010; Vogel ve ark., 2010; An ve ark., 2011; Addie ve ark., 2012; Amer ve ark., 2012; Wang ve ark., 2013).

Gerçek zamanlı PCR dışkıda ve hastalıklı dokularda/efüzyonlarda coronavirus RNA'sını saptamanın hassas bir yoludur. Bununla birlikte, nükleik asit varlığının belirlendiği testlerin hastalıklı dokularda FIPV varlığını doğrulamakta sadece %80-90 oranında başarılı olduğu saptanmıştır (Sharif ve ark., 2010).

FECV RNA' sının FIPV RNA'sından ayırt edilmesi gerektiği oldukça erken fark edilmiştir (Herrewegh ve ark., 1995). FECV' lerin sadece bağırsakta bulunan ve dokularda çoğalmayan bir formda bulunduğu teorisine dayanarak sadece dokularda çoğalan FCoV' lerin tespiti için bir test geliştirilmiştir. Bu testin daha önce FIPV pozitif olduğu kanıtlanmış kedilerin %93'ünü doğru bir şekilde teşhis ettiği iddia edilmiştir (Simons ve ark., 2005). Ancak aynı prosedürü kullanan ikinci bir çalışmada özellikle sağlıklı 6-12 yaş aralığındaki kedilerin %54' ü pozitif olarak tespit edilmiştir (Can-Sahna ve ark., 2007).

FECV ve FIPV enfeksiyonlarının ayrımı, FIPV' ye özgü mutasyonları tanımlayan testler tasarlanarak yapılabilir. FIPV' ye özgü mutasyonların spike veya yüzey proteininin füzyon proteini bölgesi içindeki iki nükleotid değişkeni ile oluştuğu saptanmıştır (Change ve ark., 2010). Bu mutasyonlardan herhangi birinin hastalıklı dokularda tespit edilen FIPV' lerin >% 98' inde meydana geldiği ancak mutasyonların kanda saptanabilir seviyelerde bulunup bulunmadığına dair herhangi veri olmadığı,

ayrıca mutasyonların abortif veya subklinik enfeksiyonları olan kedilerde de bulunabileceği ifade edilmiştir (Porter ve ark., 2014).

İmmunohistokimyasal Boyama Yöntemi: Hastalıklı dokuların immunohistokimya veya sıvıların immunofloresan yada immunoperoksidaz yöntemleriyle incelenmesinin Gerçek Zamanlı PCR kadar güvenilir olabileceği ancak bu testlerin doğruluğunun, kullanılan reaktiflerin kalitesi, örneklenen dokular ve incelemeyi yapan uzmanın uzmanlığı ile sınırlı olduğu ayrıca FIPV şüpheli kedilerin efüzyonlarının genellikle preperatlara yapışan çok sayıda virus pozitif makrofaj içerdiği, ancak tespitite spesifik olmayan pozitif boyamaların olabileceği ortaya konulmuştur (Pedersen, 2014).

Listler ve ark. (2013), postmortem ve antemortem feline coronavirus enfeksiyonlarında direkt immunofloresandan elde edilen sonuçları abdominal veya torasik efüzyonlu 17 kedi ile karşılaştırmış, yapılan histopatolojik incelemede 10/17 vaka da FIPV' yi doğrulamıştır. FIPV' li 7/17 vakanın 5' inde direkt immunofloresan testi negatif, 2' sinde ise pozitif olduğunu belirleyerek immunohistokimya testinin duyarlılığını %100, özgüllüğünü ise %71.4 olarak hesaplamışlardır.

Güncel antiviral ilaç yaklaşımları

FIPV' li kedileri tedavi etmek için diğer viral enfeksiyonlarda da (İnsan immun yetmezlik virusu tip 1, hepatit B ve C) kullanılan viral replikasyonu inhibe eden ilaçlar kullanılmaktadır. İkinci bir tedavi seçeneği, interferon gibi maddelerle inflamatuvar yanıtı engellemektir. İnterferon nadiren bağımsız olarak çalışırken genellikle spesifik antiviral ilaçlar ile birleştirildiğinde (ribavirin, tenofovir, entecavir) başarılı olmuştur. Üçüncü bir tedavi yaklaşımı ise enfeksiyonun üstesinden gelebileceği ümidiyle spesifik olarak bağışıklık sistemini uyarmaktır. Bazen bu tedavi seçeneklerinin biri veya birkaçı birleştirilerek kullanılır (Hartmann ve Ritz, 2008).

Antiviral ilaçlar iki tiptedir. Birinci tip antiviral ilaçlar, virusların replikasyonda kullandığı hücre mekanizmasını hedeflerken, diğeri viral enfeksiyon ve replikasyon mekanizmasına özgü bazı aktiviteleri hedefler. En başarılı antiviral tedaviler enfeksiyon ve replikasyonda önemli süreçleri düzenleyen, viral genomun belirli bölgelerini hedef alan ilaçlar ile yapılmaktadır (Pedersen,2014).

Sıtma tedavisinde kullanılan klorokin' in, in vitro şartlarda FIPV replikasyonunu inhibe ettiği ve antienflamatuvar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Yapılan deneysel enfeksiyonlarda

klorokin ile tedavi edilen gruplarda, tedavi edilmeyen gruplara göre klinik belirtiler azalmış olmasına rağmen bu gruptaki kedilerde alanin aminotransferaz seviyeleri artmıştır, bu da istenmeyen bir toksik etki olduğunu göstermiştir (Takona ve ark., 2013). Siklosporin A'nın anticoronavirus aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Siklosporin A'nın hücre kültüründe kedi coronavirus replikasyonunu inhibe etme kabiliyeti doğrulanmış ancak in vivo olarak test edilmemiştir (Tanaka ve ark., 2013).

Pfefferle ve ark. (2011), bir dizi immunofilinlerin coronavirus yapısal olmayan protein 1 (NS1) ile güçlü bir şekilde etkileşime girdiğini ve siklosporin A gibi siklofilin inhibitörlerinin insan, kedi ve kanatlı dahil olmak üzere tüm coronavirusların replikasyonunu bloke ettiğini göstermiştir. Klorokin ve siklosporin gibi antiviral ajanlarla ilgili problem ise, hücrel ve viral aktivitelerin ortak yollarından geçmeleridir. Coronaviruslar kendi replikasyonlarını kolaylaştırmak için normal hücrel yolları kullanmaktadırlar. Klorokin ve siklosporin gibi bileşikler antiviral etkilerini gösterirken, konakçıya ve virusa ait mekanizmaları ayırmazlar. Örneğin; in vivo klorokin antiviral aktivitesi in vitro aktiviteden daha düşüktür ve konakçıda toksik etkiler oluşturmuştur (Takona ve ark., 2013).

Galanthus Nivalis Agglutinin ve Nelfinavir'in Sinerjistik Antiviral Etkisi: Hseih ve ark. (2010) Felis catus tam fetüs-4 (fcwf-4) hücre kültüründe lokal bir kedi coronavirus suşuna karşı 16 bileşiğin antiviral etkinliklerini inceledikleri çalışmalarında GNA(Galanthus nivalis agglutinin) ve nelfinavir ile tedavi edilen grupların tedavi edilmemiş gruplarla karşılaştırmasını yapmışlar ve bu bileşiklerin FCoV enfeksiyonunun neden olduğu sitopatik efekt (CPE) odaklarının oluşumunu önemli ölçüde inhibe ettiğini, hatta GNA'nın, etkisinin nelfinavirden daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır.

Bir başka çalışmada ise GNA ve nelfinavirin antiviral etkilerinin konsantrasyona bağlı olup olmadığını belirlemek için dört farklı konsantrasyonda (0.48, 0.24, 0.12, 0.06 µM ve 9.41, 4.70, 2.35 ve 1.17 µM) nelfinavir ve GNA test edilmiş ve 9.41µM nelfinavirin CPE oluşumunu önemli ölçüde engellediği, buna karşılık GNA'nın dört konsantrasyonunun da güçlü inhibitör aktiviteler gösterdiği ortaya konulmuştur (Hseih ve ark., 2010). Ayrıca nelfinavir ve GNA'nın düşük konsantrasyonları, FCoV ile enfekte edilmiş hücreler üzerinde test edilmiş ve viral replikasyonun inhibe edilmesinde etkili oldukları kanıtlanmıştır. Nelfinavir, güçlü in vivo aktiviteye sahip HIV-1 proteaz inhibitörüdür, ilaç güvenlidir ve HIV (İnsan

Bağışıklık Yetmezliği Virus) ile enfekte hastalarda yaygın şekilde kullanılır (Lewis ve ark., 1997). Nelfinavir için bilinen yan etki daha önce HIV hastalarında gözlemlendiği gibi hafif ishaldir, ancak GNA için yan etki bildirilmemiştir (Kaldor ve ark., 1997). İn vitro yapılan bir başka çalışma GNA'nın FCoV I ve II serotiplerini güçlü bir şekilde inhibe ettiğini göstermiştir (Van der Meer ve ark., 2007a). Bununla birlikte her iki madde aynı anda enfekte hücreye eklendiğinde sinerjik bir antiviral etki gözlemlenmiştir (Hsieh ve ark., 2010). Hücre canlılığı testleri GNA'nın, fcwf-4 hücreleri ile nelfinavirden daha geniş bir konsantrasyon aralığında güvenli bir şekilde kullanılabileceğini göstermiştir. Nelfinavirin daha yüksek konsantrasyonlarda antiviral aktivitesi, bileşiğin sitotoksitesisi nedeniyle daha fazla test edilememiştir. (Hseih ve ark., 2010). Sonuçlar bu iki ajanın kombine kullanımının erken tamda FIPV'li kedilerin tedavisi için potansiyel bir terapi olduğunu göstermektedir. (Hseih ve ark., 2010).

Kolesterol Transport İnhibitörü U18666A'nın Antiviral Etkisi: FCoV'un viral replikasyon periyodu kolesterol ile yakından ilişkilidir. Ayrıca plazma membran kolesterolündeki artışın tip I FCoV enfeksiyonunu arttırdığı doğrulanmıştır (Takano ve ark., 2016). Bu bulgular, hücre membran kolesterolünün tip I FCoV enfeksiyonunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Son çalışmalar, hücre içi kolesterol sentezi ve transport inhibitörlerinin virus replikasyonunu azaltma potansiyelinde olduğunu göstermiştir.

U18666A, kolesterol biyosentezini ve hücre içi transportunu bozan bir katyonik amfifilik (hem hidrofilik hem de hidrofobik özellik taşıyan) (CAD) ilaçtır (Cenedella,2009). Kolesterol taşıyıcısı Niemann-Pick tip C' in (NPC1) bir inhibitörüdür. U18666A, NPC' i bağlar ve işlevini engeller, Oksidoskualen siklazı baskılayarak hücre içi kolesterol biyosentezini inhibe eder (Cenedella ve ark., 2004). U18666A ayrıca Niemann-Pick tip C1 fonksiyonunu bozarak lizozomlardan kolesterol salınımını inhibe eder (Ko ve ark., 2001).

U18666A ile tedavi tip I FCoV enfeksiyonunu önemli ölçüde inhibe etmiştir ancak tip II FCoV enfeksiyonu üzerinde önemli bir etki gösterememiştir. FCoV enfeksiyonu üzerinde U18666A'nın etkilerini daha fazla belirleyebilmek için FCoV viral proteinlerinin ekspresyonu araştırılmıştır. U18666A ile muamele edilen fcwf-4 hücrelerinde tip I FCoV'nin N protein seviyeleri spesifik olarak azalmıştır. Tip I FCoV'nin aksine U18666A ile muamele edilen fcwf-4 hücrelerinde tip II FCoV'nin N protein seviyeleri değişmemiştir

(Takano ve ark., 2017). 2mM veya daha yüksek U18666A ile önceden işlem görmüş hücrelerin kültür süpernatantında FCoV virus titresinin önemli ölçüde azaldığı ancak tip II FCoV titresinin etkilenmediği bildirilmiştir. Bir Histon deasetilaz inhibitörü (HDAC) olan Vorinostat U18666A ile muamele edilmiş fcwf-4 hücrelerine eklendiğinde kolesterol birikimi azalmıştır. Vorinostat tip I FCoV replikasyonunu önemli ölçüde azaltmıştır (Takano ve ark., 2017).

U18666A, hücre içinde kolesterol birikimini indüklemiş ve tip I FCoV replikasyonunu inhibe etmiştir. Tip I FCoV' nin aksine U18666A'nın tip II FCoV replikasyonuna karşı hiçbir inhibitör aktivitesi kaydedilmemiştir. Tip I FCoV replikasyonu plazma membran kolesterolüne bağlıdır ancak tip II FCoV replikasyonu bağlı değildir (Takano ve ark., 2016).

İtrakonazolün Tip I Kedi Coronavirus Enfeksiyonuna Karşı Antiviral Etkisi: Bir azol antifungal olarak sınıflandırılan itrakonazolün (ICZ) (Saag ve ark., 1988), düşük toksisiteye sahip olduğu ve immun sistemi baskılanmış hastalarda mantar enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanıldığı bildirilmiştir (McKinsey ve ark., 1999).

ICZ'nin fcwf-4 hücrelerinde FCoV enfeksiyonuna karşı etkisi araştırılmıştır. Fcwf-4 hücreleri 24 saat boyunca 37 OC de belirtilen konsantrasyonlarda (MOI 0.01) ICZ içeren ortamlarda kültüre edilmiş ve kültür süpernatantları enfeksiyondan 48 saat sonra toplanıp virus titresini titrasyon tahlili ile belirlenmiştir. ICZ ile muamele edilen tip I FCoV enfeksiyonunda plak oluşumu doza bağlı bir şekilde azalmıştır (Takano ve ark., 2019).

ICZ' nin FCoV enfeksiyonu üzerindeki etkilerini daha iyi değerlendirmek için viral proteinlerin ekspresyonunda araştırılmıştır. ICZ ile muamele edilen fcwf-4 hücrelerinde tip I FCoV' nin N protein seviyeleri, spesifik olarak azalmıştır. Tip I FCoV' nin aksine, ICZ ile muamele edilen fcwf-4 hücrelerinde tip II FCoV N protein seviyelerinde bir değişiklik gözlenmemiştir (Takano ve ark., 2019).

ICZ tip I FCoV enfeksiyonunu inhibe etmiştir. Öte yandan ICZ tip II FCoV enfeksiyonunu etkilememiştir. Bu durum ICZ' nin antiviral etkilerinin FCoV serotipine bağlı olarak farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. FIPV' li kedilerin %70-90' ı tip I FCoV ile enfekte olduğundan ICZ kullanımının bir anti-FIPV ajanı olarak kullanılması makul olabilir. ICZ' nin erken dönemde yüksek dozda uygulanması FIPV' ye karşı antiviral etkiler gösterebilir (Addie ve ark., 2003). Son zamanlarda, ICZ' nin lizozomda NPC1' e etki ederek kolesterol birikimini indüklediği bildirilmiştir. Bu rapora

dayanarak, ICZ, U18666A ile aynı mekanizma yolu ile tip I FCoV replikasyonunu inhibe edebilir (Takano ve ark., 2019).

Kedi TNF-alfa Monoklonal Antikoronun Terapötik Etkisi: Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) hücre yüzeyi TNF reseptörlerine bağlanan ve çeşitli fizyolojik aktiviteleri indükleyen bir sitokindir (Vandenabeele., 1995; Reinhard., 1997). Makrofajlarda/monositlerdeki virus replikasyonu TNF- α üretimini indükler ve üretilen TNF- α FIPV patojenitesini artırır (Takano ve ark, 2007a; Takano ve ark., 2007b).

TNF- α monoklonal antikoronun (mAb) teröpatik etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada 6 adet SPF kedi kullanılarak 2 deney grubu oluşturulmuştur. FIP79-1146 suşu kedilere deri altından uygulanmış ve aşılardan 2 hafta sonra gruplardan birine (grup A) plasebo PBS, diğerine (grup B) anti TNF- α mAb 2-4 intravenöz olarak uygulanmıştır (Doki ve ark., 2016).

FIPV gelişen kedilerde plazma α -1 asit glikoprotein (AGP) ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) seviyelerinde artışlar şekillenmiştir (Duthie ve ark., 1997).

FIPV inokulasyonundan 14 gün sonra (mAb 2-4 uygulamasından 0 gün sonra) A ve B grupları arasında AGP ve VEGF seviyelerinde anlamlı bir fark görülmemiştir, bununla birlikte bu seviyeler FIPV inokulasyonundan 21 gün sonra (mAb 2-4 uygulamasından 7 gün sonra) B grubunda A grubundan anlamlı derecede düşük çıkmıştır. FIPV inokulasyonu ve mAb 2-4 uygulamasından sonra nötrofil sayısındaki değişiklikler araştırılmış; A grubunda FIPV aşılardan sonra nötrofillerin oranı artmış ve yüksek seviyede kalmıştır. Buna karşılık B grubundaki 2 kedide nötrofil oranı, FIPV ile aşılardan 14 gün sonra artmış ve daha sonra mAb 2-4 uygulamasından 7 gün sonra stabil kalmıştır. FIPV inokulasyonu ve mAb 2-4 uygulamasından sonra periferik lenfosit sayısındaki değişiklikler araştırılmış ve periferik lenfositler virus inokulasyonundan 7 gün sonra bütün kedilerde belirgin şekilde azalmıştır. Ancak B grubundaki 2 kedide mAb 2-4 uygulamasından 21 gün sonra lenfositler artmaya başlamıştır. Buna karşılık FIPV gelişen A grubundaki kedilerde periferik lenfosit sayıları düşük kalmıştır. Yardımcı T lenfosit alt gruplarından CD4+ ve sitotoksik T lenfosit alt gruplarından CD8+ T lenfositleri FIPV gelişen A ve B gruplarındaki kedilerde virus inokulasyonundan 7 gün sonra belirgin şekilde azalmıştır. Bu sayılar A grubundaki tüm kedilerde sürekli azalmıştır. Ancak B grubundaki kedilerde mAb 2-4 uygulamasından

sonra virus öncesi aşılama seviyelerine geri dönmüştür (Doki ve ark., 2016).

FIPV inokulasyonundan sonra vücut ağırlıklarındaki değişikliklerde ölçülmüş; A grubu ve B grubundan bir kedide FIPV gelişiminden sonra vücut ağırlıkları belirgin şekilde azalmış buna karşın mAb 2-4 uygulanan kedilerin ikisinde vücut ağırlıklarında artış gözlenmiştir. Her iki grupta da FIPV inokulasyonundan 15 gün sonra klinik belirtiler (iştahsızlık halsizlik) gözlenmiş ancak mAb uygulamasından sonra B grubunda iyileşme sağlanmıştır.

MAb 2-4 ile tedavi edilen 3 kedinin 2'sinde FIPV için ilerleme önlenmiş plasebo kontrol grubundaki 3 kedide de FIPV gelişmiştir. MAb 2-4 ile muamele edilen kedilerde antikor ve lenfosit sayısı ve plazma VEGF seviyeleri düzelmiştir. MAb 2-4 FIPV' li kedilerin yaşam süresini ve yaşam kalitesini iyileştirmiştir. Bununla birlikte mAb 2-4 uygulanan kedilerden birinde FIP gelişmiştir. Bu nedenle FIPV'ye karşı terapötik bir ilaç olarak uygulanabilirliğini belirlemek için başka araştırmalar da gereklidir (Doki ve ark., 2016).

3C Benzeri Proteaz İnhibitörlerinin FIPV Tedavisindeki Etkinliği: Coronavirus 3C benzeri proteaz (3CL) kimotripsin benzeri bir sistein proteazı olarak sınıflandırılır. Coronavirus 3CL proteaz sırasıyla norovirus ve picornavirusların 3CL veya 3C proteazlarıyla yapısal ve fonksiyonel olarak ortak özellikler paylaşan sistein proteazıdır. Kimotripsin benzeri kıvrımlara ve korunmuş aktif bölgelere sahiptir.

Viral replikasyonda önemli rol oynar ve antiviral ilaçların gelişimi için iyi bir hedeftir (Kim ve ark., 2013). 3C benzeri proteazların antiviral etkinliğini araştırmak için Amerika'da yapılan bir çalışmada, 3C benzeri proteazları hedefleyen peptidil bileşikleri sentezlenmiş ve bunların kedi coronaviruslarına karşı etkinliği değerlendirilmiştir (Kim ve ark., 2012). Çalışmaya ABD'nin çeşitli bölgelerinden farklı yaşlarda 20 kedi dahil edilmiş, 3CL proteaz inhibitörü GC376, 15 mg/kg dozda deri altından uygulanmıştır. Denemedeki ilk 5 kedi 2 hafta boyunca tedavi edilmiştir. Tüm kedilerde hızlı bir iyileşme gözlenmiş ve tedavi durdurulmuştur. Olumlu yanıtı rağmen hastalık belirtileri 2 haftalık tedavi sona erdikten sonra tekrarlamıştır. Deneye giren yeni kediler daha sonra 3 veya 4 hafta süre ile tedavi edilmiştir. Kedilerden birinde nörolojik belirtiler görülürken bir tanesinde de abdominal lezyonlarda nüklere rastlanmıştır. Primer ve sekonder tedavilerden 12 hafta sonra klinik enfeksiyon belirtileri bulunmayan ve laboratuvar bulguları normal olan kedilerde tedavi

durdurulmuştur. Minimum tedavi süresinin 12 hafta olması gerektiği belirlenmiştir. Tedavinin ilk 1-4 haftasında 19/20 kedide çarpıcı ve ilerleyici bir iyileşme gözlenmiştir. FIPV' li genç kedilerde rastlanan bir bulgu olan sarılık, 2 hafta veya biraz daha uzun bir sürede yavaş yavaş azalmıştır. Tüm yavrular antiviral tedavi sırasında ve sonrasında sabit bir şekilde kilo almış ve viral RNA seviyeleri bir kedi hariç diğerlerinde tedavi öncesi değerlere kıyasla 2 hafta içinde 1.567.463 kat azalmıştır. Çalışmadaki 20 kedinin 13'ü hastalığın tekrarlanmasına yenik düşmüş, bu kedilerin 8'inde ciddi nörolojik bulgular, 5' inde abdominal hastalık nüksleri görülmüştür (Pedersen ve ark., 2018).

GC376 tedavi çalışmasında en az 12 hafta boyunca sürekli tedavi edilen 20 kedinin 7'sinde tedavinin kesilmesinden sonra 12 haftadan fazla bir sürede hastalık remisyonuna dayanarak potansiyel tedavi başarılı olarak kategorize edilmiştir. Uzun süreli hayatta kalan kedilerin 6'sında CBC, hematokrit ve total protein seviyelerinde tedavinin başlangıcında anormal değerler görülürken tedaviden sonra tamamen normal seviyelerine dönmüştür (Pedersen ve ark., 2018).

Nükleozid Analogu GS-441524'ün FIPV Tedavisindeki Etkinliği: GS-441524, bir adenin C-nükleozid riboz analoğu ve güçlü antiviral aktivitesi olan küçük bir moleküldür (Cho ve ark., 2012). Bu analoglar, alternatif bir substrat ve viral RNA'ya bağlı RNA polimerazın RNA zinciri sonlandırıcısı olarak görev yaparlar (Murphy ve ark., 2018).

GS-441524 gibi küçük moleküllü ilaçlar yaklaşık 1 nm boyutundadır, hücrelere kolayca girebilir ve ana hedef moleküller ile etkileşime girebilir, virus tarafından kodlanan çoğaltma işlemlerine doğrudan müdahale ederler (Murphy BG ve ark., 2018; Kim ve ark., 2016).

Pedersen ve ark. (2019) doğal olarak oluşan FIPV enfeksiyonunda GS-441524 tedavisi için 31 kedi üzerinde çalışma yapmıştır. GS-441524 için başlangıç dozaj rejimi, daha önceki doku kültürü deneyleri ve farmakokinetik çalışmalara dayanarak 2 mg/kg SC q24h olarak belirlenmiştir. Asgari tedavi süresi doğal olarak oluşan FIPV' ye karşı 3CL proteaz inhibitörü GC376 ile olan deneyimlere dayanarak 12 hafta olarak belirlenmiştir (Pedersen., 2018).

Çalışmanın ilerleyen aşamalarında, tedavinin uzatılması gereken durumlarda veya hastalık tekrarı olduğunda dozaj 2.0 ila 4.0 mg/kg arasında artmıştır. Tedaviye alınan hayvanlar her 12 saatte bir vücut ısısı, iştah, aktivite, idrara çıkma ve dışkılama açısından izlenmiştir. Ayrıca hematokrit, total protein, bilirubin, beyaz kan hücre sayısını

değerlendirmek için 1-3 gün aralıklarla kanları alınmıştır. 31 kedinin 26'sında efektif FIPV, 5'inde efektif olmayan FIPV tespit edilmiştir. Beş kedi ağır klinik bulgular nedeniyle tedavinin başlangıcından sonraki 2-5 gün içinde ötenazi edilmiştir. En az on iki hafta süre ile tedavi edilen 26 kedinin klinik bulgularında belirgin değişiklikler gözlenmiştir. Ateş 12-36 saat içinde düzelmiş, iştahta, aktivite seviyelerinde ve kilo alımında belirgin bir artışla beraber abdominal efüzyonlar tedaviden sonraki 10-14 gün içinde hızla kaybolmuştur (Pedersen ve ark., 2019). Rezidüel dispne ve torasik efüzyon tedaviye hızla yanıt vermiş ve 7 gün sonra kaybolmuştur. Sarılık 2-4 hafta içinde yavaş yavaş çözülmüştür. En az 12 hafta kesintisiz primer tedaviyi tamamlayan 26 kediden 18'inde daha fazla tedaviye gerek kalmamıştır. Bununla birlikte tedavilerine geçici olarak ara verilen diğer 8 kedide hastalık nüksleri görülmüştür. Bu kedilerde GS-441524 dozu 2.0 mg/kg'dan 4.0 mg/kg' a kadar çıkartılmıştır. 8 kedide yüksek dozaj rejimine iyi cevap vermiştir. 12 hafta boyunca tedavi edilen 26 kedinin serumundaki albümin seviyeleri tedavinin başlangıcında genellikle düşük gözlenmiştir. Daha sonraki süreçte albümin seviyeleri yavaş yavaş artmış ve 8 haftada normal seviyelere ulaşmıştır (Pedersen ve ark., 2019). GS-441524'ün toplam 12-30 hafta boyunca uygulanan tedavisi son derece güvenli sonuçlar vermiştir. Tedavi edilen kedilerin CBC değerlerinde uzun vadeli bir anormallik gözlenmemiştir. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları, amilaz/lipaz seviyeleri tedavi sırasında ve sonrasında normal seviyelerde bulunmuştur (Pedersen ve ark., 2019).

GS-441524, GC376'dan sonra son iki-üç yıl içinde FIPV' li kedilerin tedavisi için değerlendirilecek olan ikinci antiviral ilaçtır (Pedersen ve ark., 2018; Murpy ve ark., 2018; Kim ve ark., 2016). Bu iki ilaç, viral RNA transkripsiyonunu sonlandırarak veya viral poliproteinlerin bölünmesini bloke ederek viral replikasyonu bloke eder (De Clercq ve ark., 2016). Her iki ilaçta oldukça güvenli görünmektedir ancak GC376 yavru kedilerde kalıcı dişlerin gelişimini engellemiştir (Pedersen ve ark., 2018).

Sonuç olarak GS-441524 ile tedavi edilen 31 kediden elde edilen sonuçlar beklentileri aşmıştır ve FIPV' nin nükleozid analogları kullanılarak tedavi edilebilir bir hastalık olduğunu göstermiştir (Pedersen ve ark., 2019).

Sonuç

Feline Enfeksiyöz Peritonitis hakkında genel bilgiler, tanı yöntemleri ve antiviral yaklaşımlar hakkında bilgilendirme yapılmıştır. Kesin tanı için birden fazla klinik parametre ile birlikte laboratuvar

parametrelerinin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastalığın teşhisinde post mortem muayene ile histopatopatolojik bulgular birlikte değerlendirilmeli ve teşhis laboratuvar bulguları ile desteklenmelidir. FIP mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Şu ana kadar yapılan antiviral çalışmalar umut vericidir. En umut veren tedavi çalışmaları arasında viral replikasyonu hedef alan antiviral ilaç denemeleri yer almaktadır.

Kaynaklar

Addie DD, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosie MJ, Lloret A, Lutz H (2009) Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg* 11:594-604.

Addie DD, McDonald M, Audhuy S, Burr P, Hollins J, Kovacic R, Lutz H, Luxton Z, Mazar S, Meli ML (2012) Quarantine protects Falkland Islands (Malvinas) cats from feline coronavirus infection. *J Feline Med Surg* 14:171-176.

Addie DD, Schaap IAT, Nicolson L, Jarrett O (2003) Persistence and transmission of natural type I feline coronavirus infection. *J Gen Virol* 84:2735-2744.

Amer A, Siti Suri A, Abdul Rahman O, Mohd HB, Faruku B, Saeed S, TengkuAzmi TI (2012) Isolation and molecular characterization of type I and type II feline coronavirus in Malaysia. *Virology J* 9, 278.

An DJ, Jeoung HY, Jeong W, Park JY, Lee MH, Park BK (2011) Prevalence of Korean cats with natural feline coronavirus infections. *Virology J* 8, 455.

Aytuğ N (2008) Kedi Enfeksiyonları 1: Zorlayan Tanı, Kedilerin Enfeksiyöz Peritonitisi Uludağ Univ J Fac Vet Med 27;1-2: 11-17.

Can-Sahna K, Soydal Ataseven V, Pinar D, Oğuzoğlu TC (2007) The detection of feline coronaviruses in blood samples from cats by mRNART-PCR. *J Feline Med Surg* 9, 369-372.

Cenedella RJ, Jacob R, Borchman D, Tang D, Neely AR, Samadi A, Mason RP, Sexton P (2004) Direct perturbation of lens membrane structure may contribute to cataracts caused by U18666A, an oxidosqualene cyclase inhibitor *J Lipid Res*; 45, 1232-1241.

Cenedella RJ (2009) Cholesterol synthesis inhibitor U18666A and the role of sterol metabolism and trafficking in numerous pathophysiological processes. *Lipids* ; 44, 477-487.

Chang HW, Groot RJ, Egberink HF, Rottier PJ (2010) Feline infectious peritonitis: Insights into feline coronavirus pathobiogenesis and epidemiology based on genetic analysis of the viral 3c gene. *J Gen Virol* 91, 415-420.

Cho A, Saunders OL, Butler T, Zhang L, Xu J, Vela JE, Feng JY, Ray AS, Kim CU (2012) Synthesis and antiviral activity of a series of 1'-substituted 4-aza-7,9

dideazaadenosine C-nucleosides. *Bioorg Med Chem Lett* ;22, 2705–2707.

De Clercq E, Li G (2016) Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev* ; 29: 695–747.

Doki T, Takano T, Kawagoe K, Kito A, Hohdatsu T (2016) Therapeutic effect of anti-feline TNF-alpha monoclonal antibody for feline infectious peritonitis. *Res Vet Sci* 104; 17-23.

Drechsler Y, Alcaraz A, Bossong FJ, Collisson EW, Diniz PP (2011) Feline coronavirus in multicat environments. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice.* 41, 1133-1169.

Duthie S, Eckersall PD, Addie DD, Lawrence CE, Jarrett O (1997) Value of alpha 1-acid glycoprotein in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Vet Rec* 141, 299-303.

Fischer Y, Sauter-Louis C, Hartmann K (2012) Diagnostic accuracy of the Rivalta test for feline infectious peritonitis. *Vet Clin Path* 41, 558-567.

Gamble DA, Lobbiani A, Gramegna M, Moore LE, Colucci G (1997) Development of a nested PCR assay for detection of feline infectious peritonitis virus in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 35, 673-675.

Hartmann K, Binder C, Hirschberger J, Cole D, Reinacher M, Schroo S, Frost J, Egberink H, Lutz H, Hermanns W (2003) Comparison of different tests to diagnose feline infectious peritonitis. *J Vet Intern Med* 17, 781-790.

Hartmann K, Ritz S (2008). Treatment of cats with feline infectious peritonitis. *Vet Immunol Immunop* 123, 172-175

Herrewegh AA, de Groot RJ, Cepica A, Egberink HF, Horzinek MC, Rottier PJ (1995) Detection of feline coronavirus RNA in feces, tissues, and bodyfluids of naturally infected cats by reverse transcriptase PCR. *J Clin Microbiol* 33, 684-689.

Hsieh LE, Lin CN, Su BL, Jan TR, Chen CM, Wang CH, Lin DS, Lin CT, Chueh LL (2010) Synergistic antiviral effect of Galanthus nivalis agglutinin and nelfinavir against feline coronavirus. *Antiviral Res* ;88, 25-30.

Kaldor SW, Kalish VJ, Davie JF 2nd, Shetty BV, Fritz JE, Appelt K, Burgess JA, Campanale KM, Chirgadze NY, Clawson DK, Dressman BA, Hatch SD, Khalil DA, Kosa MB, Lubbehusen PP, Muesing MA, Patick AK, Reich SH, Su KS, Tatlock JH (1997) Viracept (nelfinavir mesylate, AG1343): a potent, orally bioavailable inhibitor of HIV-1 protease. *J Med Chem*; 40, 3979-3985.

Kim Y, Liu H, Galasiti Kankanamalage AC, Weerasekara S, Hua DH, Groutas WC, Chang KO, Pedersen NC (2016) Reversal of the progression of fatal coronavirus infection in cats by a broad-spectrum coronavirus protease inhibitor. *PLoS Pathogens* ; 12.

Kim Y, Lovell S, Tiew KC, Mandadapu SR, Alliston KR, Battaile KP, Groutas WC, Chang KO. (2012) Broad-spectrum antivirals against 3C or 3C-like proteases of picornaviruses, noroviruses, and coronaviruses. *J Virol* 86: 11754-11762.

Kim Y, Mandadapu SR, Groutas WC, Chang KO (2013) Potent inhibition of feline coronaviruses with peptidyl compounds targeting coronavirus 3C-like protease. *Antiviral Res* 97: 161-168.

Kipar A, Meli ML, Baptiste KE, Bowker LJ, Lutz H (2010) Sites of feline coronavirus persistence in healthy cats. *J Gen Virol* 91, 1698-1707.

Ko DC, Gordon MD, Jin JY, Scott MP (2001) Dynamic movements of organelles containing Niemann-Pick C1 protein: NPC1 involvement in late endocytic events. *Mol Biol Cell*;12, 601-614.

Legendre AM, Bartges JW (2009) Effect of polyprenyl immunostimulant on the survival times of three cats with the dry form of feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg* 11, 624–626.

Lewis JS 2nd, Terrif CM, Coulston DR, Garrison MW (1997) Protease inhibitors: a therapeutic breakthrough for the treatment of patients with human immunodeficiency virus. *Clin Ther*; 19, 187-214.

Li X, Scott FW (1994) Detection of feline coronaviruses in cell cultures and in fresh and fixed feline tissues using polymerase chain reaction. *Vet Microbiol* 42, 65-77.

Litster AL, Pogranichniy R, Lin TL (2013) Diagnostic utility of a direct immunofluorescence test to detect feline coronavirus antigen in macrophages in effusive feline infectious peritonitis. *The Veterinary Journal* 198, 362- 366.

MacLachlan J. and Dubovi JE (2017) Coronaviridae. In: *Fenner's Veterinary Virology*, 5th edition. Elsevier, New York. pp. 435-461

McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Pierce M, Black JR, Bamberger DM, Goldman M, Thomas CJ, Gutsch HM, Moskovitz B, Dismukes WE, Kauffman CA (1999) Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clin Infect Dis*; 28:1049-1056.

Murphy BG, Perron M, Murakami E, Bauer K, Park Y, Eckstrand M, Pedersen NC (2018) The nucleoside analog GS-441524 strongly inhibits feline infectious peritonitis (FIP) virus in tissue culture and experimental cat infection studies. *Vet Microbiol*; 219: 226-233.

Pedersen NC, Allen CE, Lyons LA (2008) Pathogenesis of feline enteric coronavirus infection. *J Feline Med Surg* 10, 529-541.

Pedersen NC, Black JW (1983) Attempted immunization of cats against feline infectious peritonitis, using avirulent live virus or sublethal amounts of virulent virus. *Am J Vet Res* 44, 229-234.

Pedersen NC, Kim Y, Liu H, Galasiti Kankanamalage AC, Eckstrand C, Groutas WC, Bannasch M, Meadows JM, Chang K (2018) Efficacy of a 3C-like protease inhibitor in treating various forms of acquired feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg* 20(4) 378-392.

Pedersen NC, Liu H, Dodd KA, Pesavento PA. (2009) Significance of coronavirus mutants in feces and diseased

tissues of cats suffering from feline infectious peritonitis. *Viruses* 1, 166-184.

Pedersen NC, Liu H, Scarlett J, Leutenegger CM, Golovko L, Kennedy H, Kamal FM. (2012) Feline infectious peritonitis: Role of the feline coronavirus 3c gene in intestinal tropism and pathogenicity based upon isolates from resident and adopted shelter cats. *Virus Res* 165, 17-28.

Pedersen NC, Perron M, Bannasch M, Montgomery E, Murakami E, Liepnieks M, Liu H. (2019) Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg* 1-11.

Pedersen NC, Sato R, Foley JE, Poland AM. (2004) Common virus infections in cats, before and after being placed in shelters, with emphasis on feline enteric coronavirus. *J Feline Med Surg* 6, 83-88.

Pedersen NC. (2009) A review of feline infectious peritonitis virus infection. *J Feline Med Surg* 11, 225-258.

Pedersen NC. (2014) An update on feline infectious peritonitis: Virology and immunopathogenesis *Vet J* 201, 123-132.

Pfefferle S, Schöpf J, Kögl M, Friedel CC, Müller MA, Carbajo-Lozoya J, Stellberger T, von Dall'Armi E, Herzog P, Kallies S, Niemeyer D, Ditt V, Kuri T, Züst R, Pumpor K, Hilgenfeld R, Schwarz F, Zimmer R, Steffen I, Weber F, Thiel V, Herrler G, Thiel HJ, Schwegmann-Wessels C, Pöhlmann S, Haas J, Drosten C, von Brunn A. (2011) The SARS-coronavirus-host interactome: Identification of cyclophilins as target for pan-coronavirus inhibitors. *PLoS Pathogens*; 10-1002331.

Porter E, Tasker S, Day MJ, Harley R, Kipar A, Siddell SG, Helps CR. (2014) Amino acid changes in the spike protein of feline coronavirus correlate with systemic spread of virus from the intestine and not with feline infectious peritonitis. *Vet Res* 45, 49.

Reinhard C, Shamon B, Shyamala V, Williams LT. (1997) Tumor necrosis factor alpha-induced activation of c-jun N-terminal kinase is mediated by TRAF2. *EMBO J* 16, 1080-1092.

Saag MS, Dismukes WE. (1988) Azole antifungal agents: emphasis on new triazoles. *J Antimicrob Chemother* 32:1-8.

Sharif S, Arshad SS, Hair-Bejo M, Omar AR, Zeenathul, NA, Alazawy A. (2010) Diagnostic methods for feline coronavirus: A review *Vet Med Int* <https://doi.org/10.4061/2010/809480>

Simons FA, Vennema H, Rofina JE, Po JM, Horzinek MC, Rottier PJ, Egberink HF. A (2005) mRNA PCR for the diagnosis of feline infectious peritonitis. *J Virol Methods* 124, 111-116.

Takano T, Akiyama M, Doki T, Hohdatsu T. (2019) Antiviral activity of itraconazole against type I feline coronavirus infection. *Antivir Res.* 50(1), 5.

Takano T, Endoh M, Fukatsu H, Sakurada H, Doki T, Hohdatsu T. (2017) The cholesterol transport inhibitor U18666A inhibits type I feline coronavirus infection *Antivir Res.* 145: 96-102.

Takano T, Hohdatsu T, Hashida Y, Kaneko Y, Tanabe M, Koyama H (2007a) A "possible" involvement of TNF-alpha in apoptosis induction in peripheral blood lymphocytes of cats with feline infectious peritonitis. *Vet Microbiol* 119, 121-131.

Takano T, Hohdatsu T, Toda A, Tanabe M, Koyama H. (2007b) TNF-alpha, produced by feline infectious peritonitis virus (FIPV)-infected macrophages, upregulates expression of type II FIPV receptor feline aminopeptidase N in feline macrophages. *Virology* 364, 64-72.

Takano T, Katoh Y, Doki T, Hohdatsu T. (2013b) Effect of chloroquine on feline infectious peritonitis virus infection in vitro and in vivo. *Antivir Res.* 99, 100-107.

Takano T, Satomi Y, Oyama Y, Doki T, Hohdatsu T. (2016) Differential effect of cholesterol on type I and II feline coronavirus infection. *Arch Virol* 161, 125-133.

Tanaka Y, Sato Y, Sasaki T. (2013) Suppression of coronavirus replication by cyclophilin inhibitors. *Viruses* 5, 1250-1260.

Taylor SS, Tappin SW, Dodkin SJ, Papasouliotis K, Casamian-Sorrosal D, Tasker S. (2010) Serum protein electrophoresis in 155 cats. *J Feline Med Surg* 12, 643-653.

Van der Meer FJ, de Haan CA, Schuurman NM, Haijema BJ, Peumans WJ, Van Damme EJ, Delputte PL, Balzarini J, Egberink HF. (2007a) Antiviral activity of carbohydrate-binding agents against Nidovirales in cell culture. *Antivir Res* 76, 21-29.

Vandenabeele P, Declercq W, Beyaert R, Fiers W. (1995) Two tumour necrosis factor receptors, structure and function. *Trends Cell Biol* 5, 392-399.

Vogel L, Van der Lubben M, Te Lintelo EG, Bekker CPI, Geerts T, Schuijff LS, Grinwis GCM, Egberink HF, Rottier PJM. (2010) Pathogenic characteristics of persistent feline enteric coronavirus infection in cats. *Vet Res* 41, 71.

Wang YT, Su BL, Hsieh LE, Chueh LL. (2013) An outbreak of feline infectious peritonitis in a Taiwanese shelter: Epidemiologic and molecular evidence for horizontal transmission of a novel type II feline coronavirus. *Vet Res* 44, 57.

Zoia A, Slater LA, Heller J, Connolly DJ, Church DB. (2009) A new approach to pleural effusion in cats: Markers for distinguishing transudates from exudates. *J Feline Med Surg* 11: 847-855.



Retrospective Study of Beak Deformities in Birds

Aynur DEMİR*, Kübra GERBAGA ÖZSEMİR

Istanbul University-Cerrahpaşa, Veterinary Faculty, Surgery Department, Istanbul, Turkey

Demir A 0000-0002-5471-1655 Gerbaga Özsemir K 0000-0001-5880-769X

*Corresponding Author's E-Mail: aynurdemir1903@hotmail.com

Abstract

The aim of this study was to determine the type of lesions in birds referred to the clinic with the complaint of beak deformity, the potential presence of the lesions among the bird species, and the possible causes of the lesions and to report what treatment should be applied. Twenty-six individuals from several bird species with broken beaks and abnormal beak deformities were presented to our clinics. Different forms of beak deformities were observed, and the causes of some of the lesions were determined as unknown. Beak lesions in wild birds were mostly traumatic fractures, whereas cage birds had parasitic infections and abnormal beak elongation due to nutritional disorders. Treatment protocols appropriate for each case, severities of the lesions, underlying causes, and species of the birds were determined.

Received 16 February 2021
Accepted 16 February 2021
Published 3 September 2021

Anahtar Kelimeler:

Beak, birds, deformity, fracture, treatment

Cite this article: Demir A, Gerbaga Özsemir K (2021) Retrospective Study of Beak Deformities in Birds. *Turk Vet J*, 3(1):13-20.

Retrospective Study of Beak Deformities in Birds

Özet

Bu çalışmanın amacı, gaga deformitesi şikayeti ile kliniğe sevk edilen kuşlarda lezyon tiplerini, kuş türleri arasında lezyonların olması ve nedenlerini belirlemek ve hangi tedavinin yapılması gerektiğini bildirmektir. Gagasında kırık ve anormal gaga deformiteleri olan çeşitli kuş türlerinden 26 hasta kliniğimize getirildi. Farklı şekillerde gaga deformiteleri görüldü ve bazı lezyonların nedenlerinin bilinmediği belirtildi. Yabani kanatlılardaki gaga lezyonlarının çoğunlukla travmatik kırıklar, kafes kuşlarında ise parazitik enfeksiyonlar ve beslenme bozukluklarından dolayı anormal gaga uzaması şeklinde olduğu belirlendi. Gaga bölgesine, lezyonun ciddiyetine, altta yatan nedene ve kuş tipine uygun tedavi protokolleri belirlendi.

Key Words: Gaga, kuş, deformite, kırık, tedavi.

Introduction

The beak replaces lips and teeth for birds and forms the entrance to the oral cavity (Gelis, 2006). An avian beak consists of living and nonliving tissues like a nail and continues to grow throughout the life of the animal. The beak is formed by the maxillary and mandibular jaw bones which are covered with a light keratin sheath called rhamphotheca (Soons et al., 2010; Worell, 2013). The maxillary rhamphotheca is also called rhinotheca, and the mandibular rhamphotheca is also known as gnathotheca (Worell, 2013). There are many blood vessels and nerve endings in the proximal part of the beak, which makes it very sensitive to bleeding and cause severe pain when injured unlike the apex of the beak (Worell, 2013). Birds use their beaks to prey, groom, eat, construct a nest (wild birds), hold

on to perches, stay in balance during movement, and defend themselves. This structure tends to grow constantly. Depending on the species, a bird's beak grows from one to three inches (1 inch=25.4mm) per year and is eroded by various environmental interactions such as eating, rubbing, and scraping on hard objects (Worell, 2013). However, in case of beak fractures or deformations all these activities are affected, resulting in the bird's overall health and nutritional status impairments and even death (Jones et al., 2015). Avian beak deformities may be either congenital or result from (Speer and Powers, 2016) genetic mutations, traumatic injuries, infectious diseases (viral, bacterial or parasitic), nutritional deficiencies and imbalances (e.g., hypovitaminosis A), neoplasia, problems during incubation, and the

inadequate wearing of the rhinotheca (Altan et al., 2016, Purificacao, 2019).

The aim of this study was to undertake a long-term retrospective analysis of the causes and the findings of beak deformity of birds that were brought to Istanbul University Veterinary Faculty clinics for clinical evaluation and treatment between 2017 and 2019.

Material and Method

Material

The materials of the study were consisted of 26 birds, i.e, one African gray parrots, one Conure parrot, one Amazon parrot, two Sultan parrots, 13 Budgerigars, two Canaries, and five wild Songbirds (Hoopoe, Finch, Shepherd, Pigeon, and Sparrow), which were brought to our clinics with beak fractures and deformities. The ages of all the birds were determined to be adult. Sex determination could not be ascertained in any of the birds.

Method

The examined patients were evaluated under the headings of traumatic beak fractures and abnormal elongation in beak and deformities. Information concerning the cause of the lesions, feeding and accommodation of the bird was obtained from the owners of the patients. Beak fractures were classified as simple fractures, depressive fractures, fractures with bone defects, and avulsion fractures according to their severity. For every patient with traumatic beak fractures, bleeding control, supportive and analgesic therapy and oral feeding were undertaken. Considering the patients' blood loss, lactated Ringer's solution (subcutaneous 4060 ml / kg / day) was given in a warm tub in a quiet place. After general condition stabilization, the wound area was carefully cleaned with isotonic, a vitamin-supported liquid feeding protocol was established, and the appropriate treatment method was selected for the patient. According to the condition of the fracture the treatment methods like reshaping or adhering the broken part of the beak were applied. Acrylic-based odorless adhesives were used to bond the beak fracture. A multivitamin complex was given daily in the drinking water (5 ml/100 ml water, Avisol Plus, Biyoteknik, Istanbul, Turkey) to support healthy beak elongation.

Abnormal elongation and deformities in beak were noted to be due to abrasion deficiency, knemidocoptes mites, nutritional deficiency, and chronic sinusitis. For the knemidocoptes in treatment, the ivermectin solution diluted 1:1 with

isotonic was applied topically twice in three weeks until the crusts disappeared. In nutritional deficiencies, balanced commercial foods and multivitamin complex containing biotin are recommended, while silymarin (Milk Thistle, Solgar, USA) 100 mg/kg PO was prescribed for patients with hepatomegaly.

An empirically broad-spectrum antibiotic doxycycline (0.28 mg/mL) was applied to a patient with chronic sinusitis who had received amoxicillin (20 mg / kg PO) with drinking water (Medicamox oral suspension, Medicavet, Istanbul, Turkey) for four weeks before being brought to our clinic. In cases where the upper beak was prolonged due to the lack of wear, only reshaping was applied using a small-edged Dremel for parrots, and clippers for budgerigars and canaries. In two budgerigars with beak deformity due to tumoral formations, only supportive treatment and reshaping were applied because the owners did not accept a biopsy procedure.

Results

This study consisted of a total of 26 bird cases (21 cage birds and five wild) brought to the clinical examination with the complaint of beak problems between 2017 and 2019. The clinical examination revealed traumatic beak fracture in nine birds, abnormal elongation in 15 and tumoral beak problems in two. The etiology of diseases was identified as malnutrition in three birds, knemidocoptes mites in six, trauma in nine, chronic sinusitis in one, and tumor in two. In the remaining five patients, the underlying causes could not be determined. Traumatic beak fractures were detected in all the wild birds (5/5) and 19.04% (4/21) of the cage birds, with abnormal elongation in the beak being 71.4% (15/21) in cage birds. Abnormal elongation was detected in the upper beak in 11 birds and both in the lower beak and upper beak in four birds. The cause of abnormal beak elongation was malnutrition in three of 15 cage birds (one budgerigar, two African gray parrots (Figure 1), knemidocoptes in six (budgerigars) (Figure 2), chronic sinusitis (Figure 3) in one (cockatiel), and unknown in five (one budgerigar, two canaries, one cockatiel, and one amazon parrot). According to the traumatic beak fractures classification of Speer et al. (2016), the patients in the current study were grouped into simple fractures (3/9), depressed fractures (3/9), avulsion fractures (2/9) (Figure 4) and fractures with bone defects (1/9). Six cases with abnormal beak elongation were only reshaped, six were given an antiparasitic application and

reshaped, two were given nutritional support and reshaped, and one was given sinusitis treatment. Of the 15 cage bird cases, only one case died and the remaining patients fully recovered. In the treatment of fractures, three cases were treated by adhesion to the broken beak and all patients showed improvement. Six cases were treated with self-releasing and reshaping, and after observing that there were no feeding problems due to the beak, three of the wild bird patients were released to nature, but three patients (two wild birds) died on the same day. As a result of the treatments applied while six patients died 20 patients recovered. Detailed information about the species distributions, diseases and treatments applied are presented in Table 1.



Figure 1. Case 9 (A) Double-layered upper beak (white arrow), but normal occlusion. (B) The same bird in A, after trimming of upper beak.



Figure 2. Case 4 Note the scaly surface of the upper beak, cere and periorbital area.

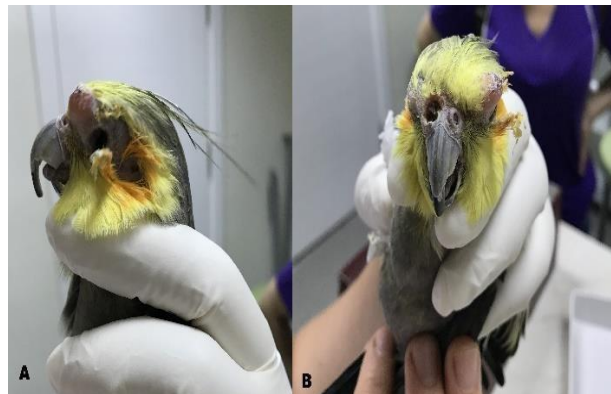


Figure 3. Case 8, Chronic sinusitis in a cockatiel.



Figure 4. Case 5, Traumatic avulsion of the maxillary beak in a budgerigar due to crow attack. A) The appearance of the wound on the cere. B) One month later, granulation tissue in the upper beak. Dullness and irregularity in the feathers of the bird that cannot preening and trimming with the help of the beak C) the part of the beak that grows back is smooth and healthy, and it has returned to its former form.

Table 1: Distribution of bird species and disease

Case no	Bird	Maxillary beak overgrowth	Mandibular beak overgrowth	Scissor beak	Maxillary beak fracture	Mandibular beak fracture	Etiology	Result	Treatment
1	Yellow-naped amazon (<i>Amazona auropalliata</i>)			x		x	unknown	recovered	Reshaped
2	Budgerigar (<i>Melopsittacus undulatus</i>)	x					knemidocoptes	recovered	Antiparasitic, reshaped
3	Sun conure (<i>Aratinga solstitialis</i>)				x		trauma	recovered	fixed with adhesive
4	Budgerigar (<i>Melopsittacus undulatus</i>)	x					knemidocoptes	recovered	Antiparasitic, reshaped
5	Budgerigar (<i>Melopsittacus undulatus</i>)				x		trauma	recovered	fixed with adhesive / supportive
6	Budgerigar (<i>Melopsittacus undulatus</i>)				x		trauma	ex	supportive
7	Budgerigar (<i>Melopsittacus undulatus</i>)	x					knemidocoptes	recovered	Antiparasitic, reshaped
8	Cockatiel (<i>Nymphicus hollandicus</i>)	x					chronic sinusitis	ex	Supportive, antibiotic
9	African grey parrot (<i>Psittacus erithacus</i>)	x					nutritional disorder	recovered	Supportive, reshaped
10	Budgerigar (<i>Melopsittacus undulatus</i>)	x	x				knemidocoptes	recovered	Antiparasitic, reshaped
11	Budgerigar (<i>Melopsittacus undulatus</i>)	x					knemidocoptes	recovered	Antiparasitic, reshaped
12	Budgerigar (<i>Melopsittacus undulatus</i>)	x					knemidocoptes	recovered	Antiparasitic, reshaped
13	Budgerigar (<i>Melopsittacus undulatus</i>)	x					nutritional disorder	recovered	Supportive, reshaped
14	Budgerigar (<i>Melopsittacus undulatus</i>)						tumor	ex	supportive
15	Budgerigar (<i>Melopsittacus undulatus</i>)						tumor	ex	supportive
16	Cockatiel (<i>Nymphicus hollandicus</i>)	x					unknown	recovered	reshaped
17	Budgerigar (<i>Melopsittacus undulatus</i>)				x		trauma	recovered	fixed with adhesive
18	Budgerigar (<i>Melopsittacus undulatus</i>)	x					unknown	recovered	reshaped
19	African grey parrot (<i>Psittacus erithacus</i>)	x					nutritional disorder	recovered	reshaped
20	Domestic pigeon					x	trauma	ex	conservative

21	(<i>Columba liviadomestica</i>) House sparrow (<i>Passer domesticus</i>)			x		trauma	ex	supportive
22	European nightjar (<i>Caprimulgus europaeus</i>)				x	trauma	recove red	conservative
23	Hoopoe (<i>Upupa epops</i>)			x		trauma	recove red	supportive
24	Common chaffinch (<i>Fringilla coelebs</i>)			x	x	trauma	recove red	conservative
25	Canary (<i>Serinus canaria</i>)	x			x	unknown	recove red	reshaped
26	Canary (<i>Serinus canaria</i>)	x			x	unknown	recove red	reshaped

Discussion

The beak of a bird, also known as 'rostrum', is used for feeding, defense, climbing, mating, regulating body temperatures and finding and building nests. This structure differs in each bird species according to the environment and type of food. The beak has been shaped in a way to facilitate the feeding process of the animal (Gelís, 2006). While the beak, is usually covered with hard keratin and constitutes only the tip of the waterfowl, while the entire beak is relatively soft (Gelís, 2006). Psittacines have a prokinetic maxilla, a very strong beak that allows them to move their mandible and their maxilla independently (Gelís, 2006). In this way, the opening of the beak allows the development of the ability to place the food in the beak, as well as the cracking of seeds and nuts, and stretching and shock absorption, as well as other behaviors, such as pecking (Gelís, 2006).

Avian beaks can be directly or indirectly affected by many congenital or acquired factors.

Congenital deformities occur mostly in waterfowl and poultry, which are seen in the White Peking ducks in the form of short-maxilla shape and curvature changes, such as microchrome syndrome or 'scissors-beak' and prognatism that cause beak-specific malocclusion (Gelís, 2006). Scissor beak deformity is characterized by the lateral deviation of the premaxilla/maxilla and rhinotheca to the right or left. Irregular wear due to lateral beak deformity gradually worsens the beak and creates a scissor effect. These lesions are common developmental beak disorders in parrots, especially in young cockatoo and macaw, but it can also affect pigeon and other predatory species (Speer and Powers, 2016). The causes of both conditions are not fully

known. However, possible causes may include genetic and malnutrition, vitamin and/or mineral imbalances, insufficient or excessive dietary protein during development, infectious diseases, and sinusitis infections (Gelís, 2006). Scissor beak deformity can generally be corrected. Both upper and lower beaks can be reshaped with a rotary tool or nail clipper. Since the beak grows continuously, repeated reshaping needs to be taken overtime depending on the severity of the deformation. Acquired deformities can develop secondary to musculoskeletal components or any disease that damages rhamphotheca. It is a consequence of the abnormal development of musculoskeletal beak structures during the bird's development, and its etiology is not fully understood, but is thought to be complex, variable, and multifactorial (Speer and Powers, 2016). They can be broadly classified as traumas (damage to the germinal layers of the beak), nutrition deficiencies (embryonic deficiencies of biotin, folic acid or pantothenic acid), diseases (overgrowth of the beak associated with liver disease), and infections (viral, bacterial, parasitic or fungal) (Gartrell et al., 2003). Beak problems can be easily visible, but the underlying cause maybe hidden. In this study, five of the cases brought with the complaint of beak problems were wild birds, and all of the lesions were traumatic while 21 cases were cage birds and excessive beak growth was in 15 cases, trauma-induced fractures in four, and neoplasia in two. It was determined that excessive growth in the beak was caused by chronic sinusitis in one case, lack of balanced nutrition in three cases, and parasitic infection in six, and the cause could not be determined in five cases. Scissors beak deformity, known as excessive beak elongation among Amazon parrots, was encountered in one

case and the beak reshaping process was applied. No evidence of mandibular prognathism was found in any of the birds in this study.

Many beak deformities are caused simply by nutritional deficiencies, especially methionine, pantothenic acid, riboflavin (B2 vitamin), D vitamin, biotin, and calcium. If these are absent from the bird's diet; then, proper beak development does not occur, and the beak tends to bend and soften. For example, malnutrition and vitamin A deficiency cause significant beak deformities in the chicks of the hand-fed African gray parrot (*Psittacus erithacus*). Nutrition with high fat content can cause liver disease, obesity, and scaly beaks in birds. Furthermore, liver disease can lead to the disruption of amino acid metabolism (effective in keratin formation), metabolic bone disease, abnormal bone growth, and potentially developmental beak deformities. Patients diagnosed with liver disease (x-ray and biochemistry profile) and malnutrition have rhinothecal overgrowth characterized by intraluminal bleeding. Timely treatment can rapidly eliminate defects. In addition, diet regulation, feeding the bird with a suitable diet, and beak correction often eliminate these symptoms over time (Gelis, 2006; Speer and Powers, 2016). In our study, beak elongation due to malnutrition was observed in two African gray parrots and one budgerigar, and the beak was reshaped.

The traumatic lesion is one of the most common cause of the beak diseases. Trauma occurs when birds hit hard objects, such as windows and cars or fall from the roost, are attacked by the cage mate or other animals, or get stuck between the cage bars. Since beak sharpening is limited, the traumatic injuries of this organ are more common in captive predators. These injuries can cause beak cracks, severe wounds, fractures of the rostral part of rhinotheca, partial or total avulsion of the beak. Traumatic beak avulsion is somewhat more common in psittacine birds and waterfowl. In psittacine birds, injury is almost always caused by the attack of another psittacine bird (Speer and Powers, 2016). Acute traumatic beak injuries are a matter of emergency in birds, as they cause severe bleeding and provide easy access for different pathogens (Crosta, 2002). Therefore, in case of trauma, urgent intervention is needed, including stopping bleeding, providing fluid therapy, and reducing shock, providing analgesia, and preventing infection. In this process, necessary nutritional support should be provided for the patient to protect the beak from further damage and allow it to grow again (Wheler, 2002). Depending on the affected area, the degree of damage, type of bird, and feeding

pattern, the preferred method of repairing the beak varies. Avulsions occurring in a distal third of the beak have a possibility of regeneration in short-beaked birds (such as budgerigars), or in some parrots, they can be adapted with appropriate wound care, supportive care, and analgesia treatment without the requirement of surgical intervention. Periodic gnathotheca restorative procedures may be required on the opposite side of the affected beak due to insufficient keratin wear. Surgical intervention is required in other species, such as ostriches (*Struthio camelus*), in which beak growth stops in adulthood, or bird species such as Ramphastidae and storks, which may have difficulty in self-feeding (Crosta, 2002). In these birds, the beak prosthesis should be placed surgically. Acrylic prostheses can be used temporarily to provide beak function and appearance until new keratin growth occurs.

However, in permanent injuries, since these prosthetic beaks perform poorly, they need to be remodeled, replaced every three to six months or reapplied regularly. Rhamphothecal fractures can be stabilized with tissue adhesives, such as cyanoacrylate. More serious fractures may require surgery by remodeling techniques with intramedullary pins, Kirshner wires, sutures, epoxy, or acrylic adhesive resins, depending on the type of bird and location of the injury or fracture. Some affected birds require assisted feeding, and even an esophagostomy tube during the initial healing period (Speer and Powers, 2016). In this study, traumatic beak fractures were detected in nine of the 26 cases, five of which were wild birds and four were cage birds. The fractures were classified as simple in three of nine birds, depressed in three, avulsion in two, and bone defect in one. All the beak lesions in the wild birds were traumatic fractures. It was learned from the pet owners that the beak fractures of the cage birds developed after hitting hard objects or being attacked by another bird. In the treatment of fractures, three cases were treated with broken beak and six with self-releasing and reshaping. Three cases had been attack by another bird. Three birds died shortly after the same initial treatment was applied. In our study, failure to achieve hemostasis in one patient (Case 6) was considered as the most important factor that resulted in the patient's condition becoming critical. Prosthesis was not considered, as it was a member of cases 5 and 17 psittacine and adapted to self-feeding in a short time (within five days). The areas with avulsion were left to heal in case 5 without surgical intervention. Vitamin support and regular wound care were provided to achieve healthy beak growth. A previous study showed that in the case of beak

damage, biotin (50 µg/kg daily for two to three months) could increase regrowth rates by oral administration (Wheler, 2002). Therefore, to achieve this in the current study, a multivitamin containing biotin was selected for the treatment of cases 5 and 17. In another study, a captured adult female American Kestrel with missing maxilla, was compared with other captured adult female American Kestrel. The results revealed that the furcular fat and pectoral muscle score were similar but the mass was 100 g, which was lighter than that of the other females (Iko and Dusek, 2011). In our cases, since the manual feeding of soft food is sufficient to meet the bird's metabolic energy demands, no dramatic weight loss was observed in these lesions seen in cage birds.

A number of neoplasms related to the beak have been identified. As with other parts of the body, neoplasms can develop in beak in varying shapes and sizes. These lesions appear in the form of erosion, discoloration, and swelling. They cause the beak and surrounding tissue to deteriorate. These lesions have been rarely reported in birds such as budgerigars, other psittacine and Passerine. Fibrosarcoma, squamous cell carcinomas, and malignant melanomas are the most common neoplasms of the beak. According to their location and time of detection, they can be surgically removed (Worell, 2013). Surgical amputation may be indicated in aggressive neoplasms of beak tissue (Speer and Powers, 2016). In our study, very large beak tumors were found in two budgerigars, but since the owners did not accept biopsy, the tumor type was not determined, and the patients were only given supportive treatment.

Rhinitis and chronic sinusitis have been associated with permanent defects in the adjacent germinative layers of the upper beak or rhinotheca (Raidal and Butler, 2001). Antibiogram tests provide broad diagnostic value to identify some bacterial and/or fungal pathogens, specific antibiotics that can be used (Speer and Powers, 2016). If an antibiogram is not possible or if drug selection must be administered before test results are known, then, historical data can be used to select an empirical drug (Flammer, 2006). In case 8, the malformation on the cere and beak was so severe that the applicability of treatment was unlikely to save the patient, and the bird died as expected in the following days.

Many bacterial, viral (psittacine beak and feather disease, bird pox), parasitic (facial mites) and fungal pathogens can directly infect bird beaks, causing secondary problems in the beak or infect another part of the bird's body. Of these, knemidocoptes,

which is a latent infection until stress factors occur. Knemidocoptes are mites that affect unfeathered skin in birds, causing proliferative, spongy like typical lesions and thickening of the skin, and if the mites are not identified and eliminated, the damage can be potentially life-threatening (Toparlak et al., 1999). The mites not only affect the beak, but also the bruise, periorbital area and feet around the nostrils and legs. Mites penetrate the hair follicles, skin folds, and epidermis, causing sac-like cavities and producing secondary sacs in the commissure of the beak. Skin and rhamphotheca can cause hyperkeratotic and pitted or honeycomb appearance. This may cause hyperkeratotic or honeycomb appearance on the skin and rhamphotheca. Advanced lesions can cause severe disruption of rhamphotheca. In chronic and advanced cases, the germinal layer of the rhinothecal and gnathotheca epithelium, rhamphotheca is disrupted and permanent beak deformities occur. Mites burrowing into the germinal layer of the beak can damage growth, especially in the upper beak (Abou-Alsoud and Karrouf, 2016). This infection is common in small songbirds and psittacine birds, such as budgerigars, kakarikis, and Neophema. Budgerigars of all ages can be affected, but the disease is most common in young birds and young adults. Diagnosis is made by the direct visualization of the skin and microscopic examination or rhamphothecal scraping. Avermectins, such as ivermectin and moxidectin, are often recommended for the common treatment of knemidocoptes spp., often at seven-day to 10-day intervals. Ivermectin can be administered orally or topically to the lesions. In a study, one and two spot-on applications of moxidectin were found to be similarly effective (Toparlak et al., 1999). Weekly topical application of 0.05 mL of 1 mg/mL solution was effective in eliminating mites in budgerigars within two weeks. Systemic treatment is recommended for birds with severe or general infections. This condition was observed in six budgerigars in our study. In some of the cases, it was seen that the disease progressed rapidly, since a wrong diagnosis was made and the patient was not treated earlier. However, ivermectin treatment was successfully administered, and beak elongation was corrected without malformation.

Conclusion

At the beginning of the most common beak diseases in cage birds, knemidocoptes parasite infections caused beak elongation and trauma beak fractures. According to the affected species, beak elongations were more common in budgerigars, and the reason for this was due to knemidocoptes parasite infection

and topical ivermectin application was very successful. In wild birds, the most common trauma beak fractures were seen. In beak fractures, it was observed that the emergency intervention hemostasis was very important and the mortality rate was high in birds due to the fact that both traumatic shock and hemostasis could not be achieved in a short time after trauma. African gray parrots were also found to have excessive beak elongation due to malnutrition.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

- Abou-Alsoud** ME, Karrouf GI (2016) Diagnosis and management of Knemidocoptes pilae in budgerigars (Melopsittacus Undulates): Case reports in Egypt. M J Vete 1:007.
- Altan** E, Eravcı E, Cizmecigil UY, Yildar E, Aydin O, Turan N, Ozsoy S et al. (2016) Detection and phylogeny of beak and feather disease virus and avian polyomavirus in Psittacine pet birds in Turkey. J Exot Pet Med 25:280-287. <https://doi.org/10.1053/j.jepm.2016.06.012>
- Crosta** L (2002) Alloplastic and heteroplastic bill prostheses in 2 Ramphastidae birds. J Avian Med Surg 16:218-222. [http://dx.doi.org/10.1647/10826742\(2002\)016\[0218:AAHBPI\]2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.1647/10826742(2002)016[0218:AAHBPI]2.0.CO;2)
- Flammer** K (2006) Antibiotic drug selection in companion birds. J Exot Pet Med 15:166-176. doi:10.1053/j.jepm.2006.06.003
- Gartrell** BD, Alley MR, Kelly T (2003) Bacterial sinusitis as a cause of beak deformity in an Antipodes Island parakeet (Cyanoramphus unicolor). N Z Vet J 51:196-198. <http://dx.doi.org/10.1080/00480169.2003.36365>
- Gelis** S (2006) Evaluating and treating the gastrointestinal system. Clinical avian medicine, 1, 411-440.
- Iko** WM, Dusek RJ (2011) Severe bill deformity of an American Kestrel wintering in California. West Birds 42:251-254.
- Jones** CW, Rısi MM, Kuntz W, Ryan PG, Steinfurth A, Bond AL (2015) Bill deformities in Penguins (Spheniscidae): A global review. Mar Ornithol 43:207-209.
- Purificacao** KN (2019) A case of beak deformity in the Shiny Cowbird Molothrus bonariensis and a review on beak deformities in wild birds in Brazil. Rev Bras Ornithol 27:212-217. doi: 10.1007/BF03544473
- Raidal** SR, Butler R (2001) Chronic rhinosinusitis and rhampotheal destruction in a Major Mitchell's cockatoo (Cacatua leadbeateri) due to Cryptococcus neoformans var gatii. J Avian Med Surg 15:121-126. [http://dx.doi.org/10.1647/1082-6742\(2001\)015\[0121:CRARDI\]2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.1647/1082-6742(2001)015[0121:CRARDI]2.0.CO;2)
- Soons** J, Herrel A, Genbrugge A, Aerts P, Podos J, Adriaens D, Witte Y et al. (2010) Mechanical stress, fracture risk and beak evolution in Darwin's ground finches (Geospiza). Phil. Trans. R. Soc. B 365: 1093-1098. doi:10.1098/rstb.2009.0280
- Speer** B, Powers LV (2016) Anatomy and disorders of the beak and oral cavity of birds. Vet Clin Exot Anim 19:707-736. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvex.2016.04.003>
- Toparlak** M, Tüzer E, Gargili A, Gülanber A (1999) Therapy of knemidocoptic mange in budgerigars with spot-on application of moxidectin. Turk J Vet Anim Sci 23:173-174.
- Wheler** CL (2002) Orthopedic conditions of the avian head. Vet Clin North Am Exot Anim Pract 5:83-95. doi:10.1016/s1094-9194(03)00047-1
- Worell** AB (2013) Dermatological conditions affecting the beak, claws, and feet of captive Avian species. Vet Clin Exot Anim 16:777-799. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvex.2013.05.005>



Buzağlarda Tespit Edilen Cerrahi Hastalıkların Değerlendirilmesi: 350 Olgulu Retrospektif Bir Çalışma

İbrahim YURDAKUL*¹, Kadri KULUALP², Mustafa YALÇIN¹

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi ABD, Sivas-TÜRKİYE

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi ABD, İzmir-TÜRKİYE

Yurdakul İ 0000-0002-5696-5069

Kulualp K 0000-0002-5877-0054

Yalçın M 0000-0002-5479-1165

Özet

*Corresponding Author's E-Mail: iyurdakul@cumhuriyet.edu.tr

Bu çalışmada; Cerrahi kliniğine getirilen buzağlarda tespit edilen cerrahi hastalıkların genel olarak bir retrospektif değerlendirilmesi yapıldı. Çalışma materyalini yaşları 1 gün ile 7 ay arasında değişen farklı ırk ve cinsiyette toplam 350 adet buzağı oluşturdu. Hastalar ırklara göre değerlendirildiğinde Simmental 179 adet (%51.14), Montofon 151 adet (%43.14), yerli 8 adet (%2.29), Holstein 6 adet (%1.71), Şarole 4 adet (%1.14) ve diğer ırk buzağlar 2 adet (%0.58) olarak tespit edildi. Vakaların 227'sini (%64.86) erkek, 123'ünü (%35.14) ise dişi buzağlar oluşturdu. Toplam 350 vaka cerrahi hastalıklar yönünden değerlendirildiğinde göbek bölgesi lezyonuna sahip buzağlar (omfalitis, omfaloflebitis, omfaloarteritis, hernia umbilicalis, göbek apsesi, urakus fistülü, evantratio umbilicalis) 100 adet (%28.57), artrit 80 adet (%22.86), kırık olguları 54 adet (%15.43), iskelet sistemi (kemik, bağ, kas, tendo) doku travması 33 adet (%9.43), kongenital intestinal anomali 32 adet (%9.14), arçure-bouleture 16 adet (%4.57), angular deformite 7 adet (%2), idrar yolu problemi 7 adet (%2), luksasyon 5 adet (%1.43), parapleji 4 adet (%1.14), bursitis 3 adet (%0.86), prolapsus rekti 2 adet (%0.57), kist dermoid 2 adet (%0.57), palatoşizis 2 adet (%0.57) ve diğer hastalıklar 3 adet (%0.86) olarak tespit edildi.

Received 22 February 2021
Accepted 7 May 2021
Published 3 September 2021

Anahtar Kelimeler:

Buzağı, artrit, arçure, intestinal atresia, kırık, omfalit

Cite this article: Yurdakul İ, Kulualp K, Yalçın M (2021) Buzağlarda Tespit Edilen Cerrahi Hastalıkların Değerlendirilmesi: 350 Olgulu Retrospektif Bir Çalışma Turk Vet J, 3(1):21-25.

Evaluation of Surgical Diseases Detected in Calves: A Retrospective Study of 350 Cases

Abstract

In this study; a general evaluation of surgical diseases detected in calves brought to the surgery clinic was made. A total of 350 calves of different breed, gender and aged between 1 day and 7 months, formed the study material. The cases according to breeds were evaluated Simmental 179 (%51.14), Montofon 151 (%43.14), Domestic breeds 8 (%2.29), Holstein 6 (%1.71), Charole 4 (%1.14) and other calves 2 (%0.58). Of the cases that came to the clinic, 227 (%64.86) male and 123 (%35.14) female calves were constituted. When a total of 350 cases were evaluated in terms of surgical diseases, calves with umbilical lesions (omphalitis, omphalophlebitis, omphaloarteritis, hernia umbilicalis, umbilical abscess, uracus fistula, evantratio umbilicalis) 100 (%28.57), arthritis 80 (%22.86), fracture cases 54 (%15.43), skeletal system (bone, ligament, muscle, tendo) tissue trauma 33 (%9.43), congenital intestinal anomaly 32 (%9.14), arçure-bouleture 16 (%4.57), angular deformity 7 (%2), urinary tract problems 7 (%2), luxation 5 (%1.43), paraplegia 4 (%1.14), bursitis 3 (%0.86), prolapse recti 2 (%0.57), cyst dermoid 2 (%0.57) palatoschisis, 2 (%0.57) and 3 other diseases (%0.86). As a result, when an evaluation was made in terms of diseases, umbilical region lesions, arthritis, fracture cases, skeletal system (bone, ligament, muscle, tendo) tissue trauma, intestinal anomaly and arçure bouleture cases were determined as the most common diseases in calves.

Key Words: Calf, arthritis, arçure, intestinal atresia, fracture, omphalitis

Giriş

Ülkemizde büyükbaş hayvancılık sektörünün en önemli problemlerinden biri yüksek oranda karşılaşılan buzağı kayıplarıdır. Buzağı hastalıklarının neden olduğu kayıplar; tedavi masrafları ve performans üzerindeki uzun dönem etkileri nedeniyle sığırcılık işletmelerinin ekonomisi açısından büyük bir etkiye sahiptir. Dünya genelinde doğum sonrası buzağı ölüm oranları %8,7-67 arasında değişiklik göstermektedir.

Yapılan bir prevalans çalışmasında buzağı kayıp oranlarının İtalya'da %25, İngiltere'de %2,47 ile %7,42 arası olduğu belirtilmiştir (De Amicis, 2017). Ülkemizde buzağı ölüm oranları bölge ve işletmelere göre farklılık göstermekle beraber ortalama %10-15 arasındadır. Türkiye istatistik kurumu 2020 verilerine göre ülkemizde mevcut sığır varlığı 18.426.219 baş olarak bildirilmiştir (TÜİK, 2020). Bu rakamların 1/3 ünü damızlık dişi olduğu

varsayıldığında yaklaşık 6.142.073 adet yavru doğmaktadır. Basit bir matematikle %15 buzağı kaybı yaşanan ülkemizde 2020 yılı için yaklaşık 921.311 buzağı kaybı görülmüştür. Yapılan bir araştırmada, buzağı ölüm oranı %20 olan bir işletmenin karlılık seviyesinde %38 oranında bir azalma olduğu bildirilmektedir (PMC US, 2002). Bu bilgiler ışığında buzağı kayıpları ciddi ekonomik zararlara yol açmaktadır.

Buzağılarda ciddi ekonomik kayıplara neden olan hastalıklar arasında göbek bölgesi lezyonları, artrit, kongenital anomaliler (Belge ve ark., 2000; Ganga ve ark., 2011; Goodarzi ve ark., 2015) ve ekstremiteler kırıkları önemli yer tutmaktadır (Arıcan ve ark., 2014).

Neonatal buzağılarda sıklıkla karşılaşılan omfalitis, omfaloflebitis, omfaloarteritis, urakus fistülü, hernia umbilicalis, göbek apsisi, evantratio umbilicalis olguları göbek lezyonları olarak belirtilmektedir (Ganga ve ark., 2011; Farman ve ark., 2018; Tan ve Yayla, 2018).

Yeni doğan buzağılarda sıklıkla karşılaşılan bir diğer hastalık olan artrit; eklem bölgesinde farklı derecelerde ateş, ağrı, şişkinlik ve topallık semptomu gösteren eklem bileşenlerinin yaygın bir hastalığı olarak tanımlanır (Goodarzi ve ark., 2015; Jesse ve ark., 2017).

İntestinal atresia; bağırsak duvarının gelişim anomalisine bağlı olarak bağırsak lümeninin kısmi veya tam kapalı olmasına ya da bağırsak lümeninin bir kısmının tamamen yokluğu olarak tanımlanır (Azızı ve ark., 2010). İntestinal atresialar buzağılarda önemli ekonomik kayıplara yol açması ve genetik olarak yeni nesillere aktarılması nedeniyle büyük önem taşımaktadırlar (Belge ve ark., 2000)

Buzağılarda uzun ekstremiteler kırıkları sıklıkla şekillenmektedir (Arıcan ve ark., 2014). Şekillenen kırıklar içerisinde en fazla karşılaşılan kırıklar sırasıyla metakarpus ve metatarsus, femur, tibia, radius ve ulna, vertebra ve humerus kırıklarıdır. Pelvis, kosta, mandibula ve phalanxlarda oluşan kırıklar nadir olarak görülmektedir (Görgül ve ark., 2004; Arıcan ve ark., 2014; El-Shafaey ve ark., 2014).

Sunulan bu çalışmada, 2017-2020 yılları arasında çeşitli şikâyetler ile hayvan hastanesi cerrahi kliniğine getirilen buzağı vakalarının değerlendirilmesi yapılarak, elde edilen verilerin ileride yapılacak çalışmalara ve sahada çalışan meslektaşlarımıza yardımcı olması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışma materyalini Ocak 2017- Ocak 2020 yılları arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Cerrahi kliniğine çeşitli şikâyetler ile getirilen farklı yaş, ırk ve cinsiyette toplam 350 adet buzağı oluşturdu. Hasta sahiplerinden hastalıkların oluşumu hakkında bilgi alınarak elde edilen klinik bulgulara göre buzağı hakkındaki diğer bilgiler ile beraber kayıt altına alındı.

Bulgular

Cerrahi hastalıklar yönünden buzağılar ırklara göre değerlendirildiğinde Simmental ırkı buzağılar 179 adet (%51,14), Montofon ırkı buzağılar 151 adet (%43,14), yerli ırk buzağılar 8 adet (%2,29), Holstein ırkı buzağılar 6 adet (%1,71), Şarole ırkı buzağılar 4 adet (%1,14) ve diğer ırk buzağılar 2 adet (%0,58) olarak tespit edildi. Cerrahi hastalıkların ırklara göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Cerrahi hastalıklar yönünden buzağıların 227'sini (%64,86) erkek, 123'ünü (%35,14) ise dişi buzağılar oluşturdu.

Toplam 350 adet buzağı içerisinde cerrahi hastalıklar yönünden göbek bölgesi lezyonuna sahip buzağılar (omfalitis, omfaloflebitis, omfaloarteritis, hernia umbilicalis, göbek apsisi, urakus fistülü, evantratio umbilicalis) 100 adet (%28,57), artrit 80 adet (%22,86), kırık olguları 54 adet (%15,43), iskelet sistemi (kemik, bağ, kas, tendo) doku travması 33 adet (%9,43), kongenital intestinal anomali 32 adet (%9,14), arquire-bouleture 16 adet (%4,57), angular deformite 7 adet (%2), idrar yolu problemi 7 adet (%2), luksasyon 5 adet (%1,43), parapleji 4 adet (%1,14), bursitis 3 adet (%0,86), prolapsus rekti 2 adet (%0,57), kist dermoid 2 adet (%0,57), palatoşiz 2 adet (%0,57) ve diğer hastalıklar 3 adet (%0,86) olarak tespit edildi. Cerrahi hastalıkların yıllara göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Buzağılarda görülen cerrahi hastalıkların yıllara göre dağılımı incelendiğinde 2017 yılında 124 adet (%35,43), 2018 yılında 102 adet (%29,14), 2019 yılında ise 124 adet (%35,43) olarak belirlendi.

Cerrahi hastalıklar yönünden buzağılarda en sık karşılaşılan hastalık ilk sırada göbek bölgesi lezyonları olup bunu artrit, iskelet sistemi (kas, tendo, doku) lezyonları, kırık ve argure-bouleture izlemektedir.

Tablo1. Cerrahi Hastalıkların Irklara Göre Dağılımı

Hastalıklar	Simmental	Montofon	Yerli	Holstein	Şarole	Diğer	Toplam
Göbek Bölgesi Lezyon	54	39	2	2	2	1	100
Artrit	38	37	3	1	1		80
Kırık	34	18		1		1	54
İskelet Sistemi Hast. (Tendo, Kas, Bağ Doku)	17	14	1	1			33
İntestinal Anomali	15	16	1				32
Arçure-Bouleture	6	10					16
Angular Deformite	4	3					7
İdrar Yolu Problemi	4	3					7
Luksasyon	3	1			1		5
Parapleji	2	2					4
Bursitis	1		1	1			3
Prolapsus Rekti		2					2
Kist Dermoid		2					2
Palatoşiz	1	1					2
Diğer Hastalıklar		3					3
Toplam	179	151	8	6	4	2	350

Tablo 2. Cerrahi Hastalıkların yıllara göre dağılımı

Yıllar	Adet (n)	Oran (%)
Ocak 2017-Ocak 2018	124	%35.43
Ocak 2018- Ocak 2019	102	%29.14
Ocak 2019- Ocak 2020	124	%35.43
Toplam	350	%100

Tartışma ve Sonuç

Göbek lezyonları (omfalitis, omfaloflebitis, omfaloarteritis, urakus fistülü, hernia umbilikalıs, göbek apsesi, evantratio umbilikalıs) sindirim sistemi ve solunum sistemi hastalıklarından sonra en sık görülen üçüncü hastalık olarak ifade edilmektedir (Guerra ve ark., 2020). Yeni doğan buzağlarda cerrahi hastalıkları yönünden önemli bir yere sahip olan göbek bölgesi enfeksiyonları ve komplikasyonları neonatal buzağların yaklaşık %1,3 ile %29,9'unda görülmektedir (Wieland ve ark., 2016). İşler ve ark. (2015) yaptıkları bir çalışmada kliniklere gelen hasta sayılarını incelediklerinde hastaların çoğunluğunu buzağların oluşturduğunu ve bu buzağlarda da göbek lezyonları ve eklem hastalıklarının yüksek oranda görüldüğünü bildirmişlerdir. Pamuk ve ark. (2009) yaptıkları retrospektif çalışmada buzağlarda ilk sırayı göbek bölgesi lezyonlarının aldığını bildirmişlerdir. Yapılan bu çalışmada göbek bölgesi

lezyonlarının görülme sıklığı %28,57 olarak tespit edilmiş olup çalışmamızda göbek bölgesi

lezyonlarının buzağlarda en sık görülen hastalık olması literatür bilgileri doğrulamakta ve araştırmacıların çalışmalarına paralellik göstermektedir.

Artritis, yeni doğan buzağları sık sık etkileyen çok yaygın bir eklem yangısıdır (Jackson, 1999; Bumin ve ark., 2001). Özellikle genç hayvanlarda artrit olguları; doğumdan sonra alınması gereken kolostrumun alınmaması veya az miktarda alınması, doğumun hemen sonrasında göbek bakımının yapılmaması veya hijyenik olarak düzgün yapılamaması neticesinde göbek kordonu lezyonlarının bir komplikasyonu olarak hastalık etkenlerinin eklemelere yerleşmesi sonucu ortaya çıkabilir (Jackson, 1999; Bumin ve ark., 2001). Sunulan bu çalışmada artrit olgularının göbek lezyonlarından sonra en sık görülen hastalık olması (80 adet, %22,86) yeni doğan buzağlarda göbek kordonu bakımının hijyenik olarak yeterince yapılmadığını göstermekte ve literatür bilgileri desteklemektedir.

Buzağlarda uzun ekstremite kırıklarına sıklıkla karşılaşılmaktadır (Arıcan ve ark., 2014). Kırık olguları özellikle doğum esnasında anne pelvis kanalının dar olması nedeni ile hayvan sahiplerinin güç doğuma yardım amaçlı uyguladıkları işlemlerin bilinçsiz, yanlış yapılması ve doğumda aşırı güç

uygulanması sonucu meydana gelmektedir (Nuss ve ark., 2011). Yapılan bu çalışmada kırık olguları göbük lezyonları ve artrit sonra en sık görülen hastalık olarak tespit edilmiş olup (54 adet, %15,43) yeni doğan buzağlarda kırık şekillenmesinde baş aktörlerin bilinçsiz hayvan sahipleri olduğunu doğrulamaktadır.

Güç doğum esnasında özellikle buzağların dar pelvis kanalında sıkışıp dakikalarca bu kanalda kalması, buzağının bacaklarına doğumu kolaylaştırmak için naylon benzeri iplerin bağlanarak ve buzağıya normal doğum pozisyonunun aksine yanlış rotasyon yaptırılarak çekilmesi gibi işlemler neticesinde buzağlarda kırık şekillenmeyebilir. Fakat buzağlarda iskelet sisteminin kas, tendo, sinir ve bağ dokusunda çeşitli lezyonların şekillenmesine, hayvanın güçsüz kalmasına ve hatta buzağının günlerce ayağa kalkamamasına sebep olabilir. Çalışmamızda yeni doğan buzağlarda kemik ve iskelet sistemi doku travmasının 33 adet (%9.43) gibi yüksek oranda belirlenmesi görüşlerimizi destekler niteliktedir.

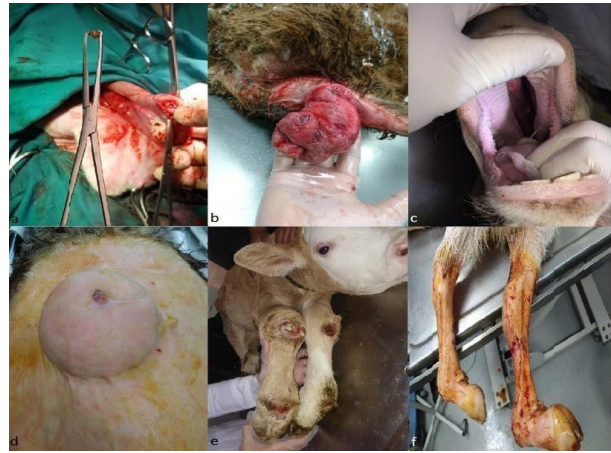
Bağırsak lümeninin kısmi veya tam kapalı olması ya da bağırsak lümeninin bir kısmının tamamen yokluğu olarak tanımlanan intestinal atresia olguları önemli ekonomik kayıplara yol açması ve genetik olarak yeni nesillere aktarılması nedeniyle büyük önem taşımaktadırlar (Azızı ve ark., 2010; Göksel ve Sarıtaş, 2016). Bu çalışmada da kliniğimize getirilen buzağların 32'sinde (%9,14) intestinal atresia belirlenmiş olup gerek sayı yönünden gerekse oran yönünden incelendiğinde çalışmaya dahil edilen hastalıklar arasında intestinal atresia olgularının en sık görülen hastalıklardan biri olduğunu ve literatür bilgiler doğrultusunda hastalığın önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Tendo kontraktiline bağlı olarak ayak eklemleri seviyesinde görülen ön bacaklarda arsure ve arka bacaklarda ise bouleture kas-iskelet sistemi anomalilerinde en çok görülen ekstremitte hastalıklarından biri olduğu belirtilmektedir (Gençcelep ve ark., 2017). Çalışmamızda 16 adet (%4.57) buzağda arsur-bouletur tespit edilmiş olup çalışmamızdaki ekstremitte hastalıklarına bakıldığında literatür bilgiyi doğruladığı görülmektedir.

Çalışmamızda; beslenme hatasına bağlı olduğunu düşündüğümüz idrar yolu problemi (Şekil 1a), yine yüksek bir ihtimalle güç doğuma yanlış müdahale sonucu şekillenen luksasyon ve parapleji, angular deformite, bursitis, prolapsus rekti (Şekil 1b), kist dermoid, palatoşiz (Şekil 1c) ve diğer hastalıklarında yeni doğan buzağlarda çok sık

olmasa da görülebileceğini belirtmemizde yarar olacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak hastalıklar yönünden bir değerlendirme yapıldığında sırasıyla göbük bölgesi lezyonları (Şekil 1d), artrit (Şekil 1e), kırık olguları, iskelet sistemi (kemik, bağ, kas, tendo) doku travmaları, intestinal anomali ve arsure-bouleture (Şekil 1f) olguları buzağlarda en çok görülen hastalıklardır. Bu nedenle ülkemizde hayvan sektörünün en önemli problemlerinden biri olan yüksek oranda buzağı kayıplarının koruyucu hekimliğin teşvik edilerek yetiştiricilerin eğitilmesi ile önüne geçilebileceği, böylece hem bölge hem de ülke hayvancılığına katkı sağlanacağı kanaatine varıldı.



Şekil 1. Buzağlarda görülen cerrahi hastalıklar, a: İdrar yolu problemi, b: Prolapsus rekti, c: Palatoşiz, d: Göbük bölgesi apsesi, e: Artrit, f: Arsure

Kaynaklar

- Arıcan M, Erol H, Esin E, Parlak K (2014)** A retrospective study of fractures in neonatal calves: 181 cases (2002-2012). *Pak Vet J*, 34, 247-250.
- Azızı S, Mohammadı R, Mohammadpour I (2010)** Surgical repair and management of congenital intestinal atresia in 68 calves. *Veterinary Surgery*, 39, 115-120.
- Belge A, Gönenci R, Biricik HS, Ormancı S (2000)** Buzağlarda doğmasal anomali olguları. *YYU Vet Fak Derg*, 11, 23-26.
- Bumin A, Temizsoylu MD, Kibar M, Alkan Z (2001)** İrinli artritli buzağlarda, klinik, radyografik ve artroskopik bulguların değerlendirilmesi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*. 48, 183-187.
- De Amicis I (2017)** Prevalence, causes, resolution and consequences of bovine dystocia in Italy. *Theriogenology*, 107, 104-108.
- El-Shafaey EA, Aoki T, Ishii M, Yamada K (2014)** Conservative management with external coaptation technique for treatment of a severely comminuted

fracture of the proximal phalanx in a Holstein-Friesian cow. Iranian Journal of Veterinary Research, 15, 300-303.

Farman RH, Al-Husseiny SH, Abd Al-Ameer AN (2018) Surgical treatment of hernia in cattle: A review QJVMS. Vol. 17 No. (2) 6th (1st international) Scientific Conference 27-28 Sep.

Ganga NS, Ananda KJ, Kavitha RB, Kotres am, Shambulingappa BE, Patel SR. (2011). Navel ill in new born calves and its successful treatment. Vet World, 4, 326-327.

Gençcelep M, Kuşcu Y, Sancak T (2017) Congenital Tarsocrural Subluxation and Flexor Tendon Conracture in a Calf. Van Vet J, 28 (3), 173-175.

Goodarzi M, Khamesipour F, Mahallati SA, Karimi M, Azizi D, Azizi S (2015) Study on prevalence of bacterial causes in calves arthritis. ARPN Journal of Agricultural and Biological Science, 10, 6.

Göksel BA, Sarıtaş ZK (2016) Buzağlarda intestinal atresia'larda klinik ve operatif yaklaşımlar. Kocatepe Vet J, 9, 200-210.

Görgül OS, Seyrek-İntaş D, Çelimli N, Çeçen G, Salcı H, Akın İ (2004) Buzağlarda kırık olgularının değerlendirilmesi: 31 olgu (1996-2003). Veteriner Cerrahi Dergisi, 10, 16-20.

Guerra G, Vignoli M, Palombi C, Monaci M, Petrizzi L. (2020). Ultrasonographic evaluation of umbilical structures in Holstein calves: A comparison between healthy calves and calves affected by umbilical disorders. Journal of dairy science, 103, 1-13.

İşler CT, Altuğ ME, Devenci MZY, Gönenci R, Yurtal Z (2015) Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Cerrahi Kliniği'ne Getirilen Olguların Değerlendirilmesi, 1293 Olgu (2009-2013) F Ü Sağ Bil Vet Derg. 29 (2), 97 – 102.

Jackson P (1999) Treatment of septic arthritis in calves. Farm animal practice, 596-601. DOI: 10.1136/inpract.21.10.596

Jesse FFA, Bitrus AA, Abba Y, Mahadzar M, Hambalı IU, Peter ID, Haron AW, Lıla MAM, Saharee AZ (2017) Clinical management of septic arthritis in a sheep: A case report. Adv Anim Vet Sci, 5(6), 267-270. Doi: 10.17582/journal.aavs/2017/5.6.267.270

Nuss K, Spiess A, Feist M, Köstlin R (2011) Treatment of long bone fractures in 125 newborn calves: A retrospective study. Tieraerztl Prax, 39, 15-26.

Pamuk K, Sarıtaş ZK, Demirkan İ, Korkmaz M (2009) Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi cerrahi kliniğine getirilen hastaların değerlendirilmesi:1090 olgu (2001-2008) Kocatepe Vet J, 2 (1): 29-33

PMC US National Library of Medicine National institute of Health (2002) Milk Fever Control Principles: A Review published by Bio Med Central, Journal Acta Vet Scand, 43(1), 1-19.

Tan E, Yayla S. (2018). Buzağlarda göbek fitıklarının onarımında greft kullanımının postoperatif ağrı üzerine etkinliğinin değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Vet Sci, 9, 8-16.

TÜİK, (2020) Hayvansal üretim istatistikleri, Haziran T.C. Başbakanlık Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK), Ankara

Wieland M, Mann S, Guard CL, Nydam DV. (2016). The influence of 3 different navel dips on calf health, growth performance, and umbilical infection assessed by clinical and ultrasonographic examination. American Dairy Science Association. 100: 1-12.



A Case of Pulmonary Aspergillosis in a 20-day Old Suckling Lamb

Emre KURTBAŞ*¹, Emin KARAKURT², Fatih BÜYÜK³, Enver BEYTUT², Serpil DAĞ², Mustafa Reha COŞKUN³, Hilmi NUHOĞLU¹, Eray BÜYÜK³

¹Kafkas University, Institute Health Sciences, 36100, Kars, Turkey

²Kafkas University, Veterinary Faculty, Pathology Department, 36100, Kars, Turkey

³Kafkas University, Veterinary Faculty, Department of Microbiology, 36100, Kars, Turkey

Kurtbas E 0000-0002-9752-194X Karakurt E 0000-0003-2019-3690 Büyük F 0000-0003-3278-4834 Beytut E 0000-0003-3360-2940
Dag S 0000-0001-7667-689X Coskun M R 0000-0002-1441-3995 Nuhoglu H 0000-0003-2530-2542 Buyuk E 0000-0003-8901

Abstract

*Corresponding Author's E-Mail: : kurtbas50@gmail.com

In this study, a case of pulmonary aspergillosis was described in a 20-day-old suckling lamb. Lamb suffering from high fever, anorexia, weakness and balance disorder was brought to the Department of Pathology of Kafkas University Faculty of Veterinary Medicine for necropsy. According to the anamnesis obtained from the animal owner, an intense and random drug treatment was administered to the animal. Following the systemic necropsy of the animal, various tissue samples were taken from for histopathological and microbiological analysis. On macroscopic examination, a yellowish-white colored focus in a diameter of 2x2 mm was detected in only one area of the animal's lung. Histopathological examinations revealed a granuloma in the lung. In the center of this granuloma, in addition to severe necrosis, neutrophils and fungal hyphae were detected. In the PAS staining of the lung tissue, it was noted that these hyphae took the stain and gave a positive reaction in terms of fungus. Ziehl-Neelsen staining of the lung and liver tissues revealed that these tissues were negative for tuberculosis. As a result of histopathological and microbiological analysis, this case, which is rarely seen in dairy lambs, was diagnosed as pulmonary aspergillosis.

Received 5 April 2021
Accepted 9 August 2021
Published 3 September 2021

Anahtar Kelimeler:
Aspergillus spp., pulmonary aspergillosis, suckling lamb

Cite this article: Kurtbas E, Karakurt E, Buyuk F, Beytut E, Dag S, Coskun M R, Nuhoglu H, Buyuk E (2021) A Case of Pulmonary Aspergillosis in a 20-day Old Suckling Lamb Turk Vet J, 3(1):34-37.

20 Günlük Emziren Kuzuda Bir Pulmoner Aspergilloz Olgusu

Özet

Bu çalışmada 20 günlük bir süt kuzusunda pulmoner aspergillozis vakası tanımlanmıştır. Yüksek ateş, iştahsızlık, halsizlik ve denge problemleri yaşayan kuzu nekropsisi yapılmak üzere Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na getirildi. Hayvan sahibinden alınan anamnez bilgilerine göre hayvana yoğun ve gelişigüzel bir şekilde ilaç tedavisi yapıldığı kaydedildi. Ardından hayvanın sistemik nekropsisi yapıldı. Histopatolojik ve mikrobiyolojik incelemeler için hayvandan çeşitli doku örnekleri alındı. Makroskopik muayenede hayvanın akciğerinde sadece bir alanda 2*2 mm çapında sarımtırak beyaz renkli bir odak tespit edildi. Histopatolojik incelemelerde, akciğerde granulom yapısı saptandı. Bu granulomun merkezinde ise şiddetli nekrozun yanı sıra nötrofiller ve mantar hifalarının varlığı tespit edildi. Akciğer dokusunun PAS boyamasında bu hifaların pozitif reaksiyon verdiği ve boya aldığı kaydedildi. Akciğer ve karaciğer dokularının Ziehl-Neelsen boyamalarında bu dokuların tüberküloz yönünden negatif olduğu tespit edildi. Histopatolojik ve mikrobiyolojik incelemeler sonucunda süt kuzularında oldukça nadir olarak görülen bu vakaya pulmoner aspergillozis tanısı konuldu.

Key Words: *Aspergillus spp., pulmoner aspergillozis, süt kuzusu*

Introduction

Aspergillosis is a systemic, invasive and opportunistic infection caused by fungi belonging to the *Aspergillus* genus in animals and humans. *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus nidulans* and *Aspergillus niger* are among the most common and pathogenic species in this genus (Cafarchia et al., 2012). Aspergillosis causes many pathological changes in humans, especially in the respiratory system. It is also a

common problem in veterinary medicine and poultry are particularly affected by this infection (Şahin et al., 1997; Latif et al., 2015). In addition to poultry, there are some literatures showing that this disease can be seen in dogs, cats, horses and marine mammals (Savelieff et al., 2018). In ruminants, *Aspergillus* species are considered to be the cause of pneumonia, mastitis, gastroenteritis and placentitis (do Carmo et al., 2014).

In this study, it was aimed to evaluate pulmonary aspergillosis infection, which was detected and rarely observed in a 20-day old lamb, by histopathological and microbiological methods.

Case History

The study material was a 20-day-old suckling lamb who had high fever, anorexia, weakness and balance disorder in Susuz District of Kars Province in May 2019 and was brought to the Department of Pathology of the Faculty of Veterinary Medicine of Kafkas University as dead for systemic necropsy. According to the anamnesis obtained from the animal owner, it was recorded that the animal was intensely and indiscriminately supplemented with antibiotics containing amoxicillin, enrofloxacin, oxytetraxacin and vitamin B12 and Selenium-Vitamin E combination. It was found out that Theranecron and Meloxicam were used for papillomatous growths detected in the oral cavity of the animal. Systemic necropsy of the animal was then performed. Rib traces were found in the lung of the animal on macroscopic examination. A yellowish-white colored focus in a diameter of 2x2 mm was detected in an area in the lung. In addition, papillomatous growths were observed on the lips of the animal. One or two small gray areas with a diameter of 1x3 mm were found in the liver. Since the areas in the lung and liver do not have a specific appearance, they were not photographed by us. Numerous large and small calcified white areas were detected in skeletal muscles in the armpit, tail, and gluteal regions. No pathological finding was observed in internal organs such as stomach and intestine.

Various tissue samples (lung, liver, etc.) taken from the animal were fixed with 10% buffered formaldehyde solution. Paraffin blocks prepared after routine tissue follow-up procedures were cut in 5 micron thickness and stained with Hematoxylin-Eosin (H&E), Periodic Acid Shift (PAS) and Ziehl-Neelsen (ZN). Sections were examined under a light microscope and photographed to determine histopathological changes. Intense hyperemia in the lung and a well-circumscribed granuloma structure in a single area were detected (Fig. 1A and Fig. 1B). In the center of this granuloma, intense neutrophil infiltration and fungal hyphae were observed as well as severe necrosis (Fig. 1C and Fig. 1D). Granulomatous lesions were determined in the lung and liver tissue, whereas in the PAS staining (Fig. 1E and Fig. 1F), it was noted that the hyphae gave a positive reaction and stained. In the oral mass, fibrosis and inflammatory infiltration were observed in the dermis. (Fig. 2A). Papillomatous growths and severe necrosis were also detected in the mass (Fig. 2B). Hydropic degeneration and pustule formations

in the papillomatous area were also revealed (Fig. 2C). Severe calcification and fibrosis were observed in skeletal muscles (Fig 3A and Fig. 3B). A single granulomatous area was detected in the subcapsular area of the liver (Fig. 4A). Histocytic cells, giant cells and calcifications were noted in this area (Fig. 4B and Fig. 4C). On the other hand, liver tissue gave negative results in terms of PAS staining. Ziehl-Neelsen staining of the lung and liver tissues revealed that these tissues were negative for tuberculosis. For microbiological analysis of the fungal agents, the tissue samples were plated on Sabouraud Dextrose Agara (SDA) plates and left to incubation for 5 days at 24°C under aerobic conditions. The agent identification was performed according to typical macroscopic and microscopic morphologies and reproductive characteristics of fungi (Swatek et al., 1985; Şahin et al., 1997). In this study, fungal colonies with typical blue-green powdery upper morphology and pale yellow back lower morphology formed by the tissue samples cultured on SDA were defined as *A. fumigatus*. The ethics committee report of this study was obtained from Kafkas University Animal Experimentals Local Ethics Committee (Authorization number: KAU-HADYK-2020/165). Cerrahi hastalıkların yıllara göre dağılımı Tablo 2’de verilmiştir.

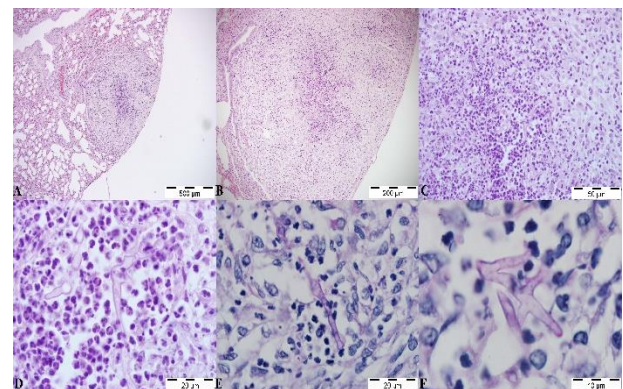


Figure 1. A) Granuloma, lung, H&E, bar = 500 µm. B) Granuloma with a higher magnification, H&E, bar: 200 µm. C) The center of the granuloma, severe necrosis and hyphae, H&E, bar = 50 µm. D) Hyphae and neutrophils, H&E, bar = 20 µm. E) Hyphae, PAS staining, bar = 20 µm. F) Hyphae, PAS staining, bar = 10 µm.

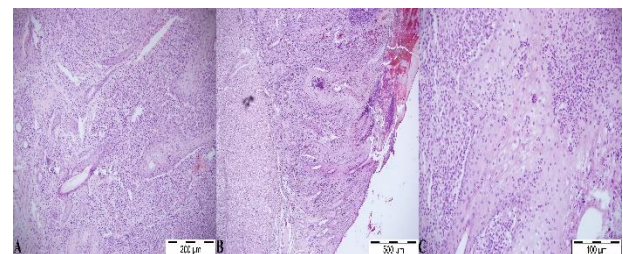


Figure 2. A) Oral mass, fibrosis and inflammatory infiltration in the dermis, H&E, bar = 200 µm. B) Papillomatous growths and severe necrosis, H&E, bar = 500 µm. C) Hydropic degeneration and pustule formations in the papillomatous area, H&E, bar = 100 µm.

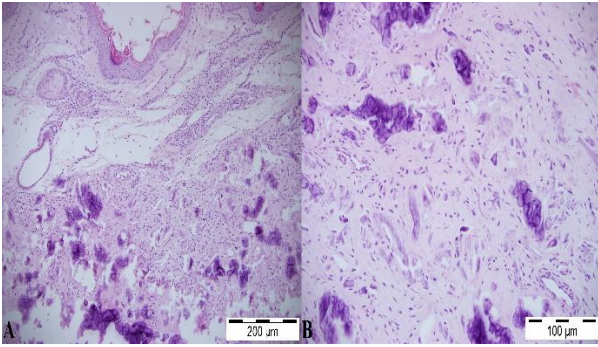


Figure 3. A) Skeletal muscle, severe calcification and fibrosis, H&E, bar = 200 µm. B) Skeletal muscle at a higher magnification, severe calcification and fibrosis, H&E, bar = 100 µm.

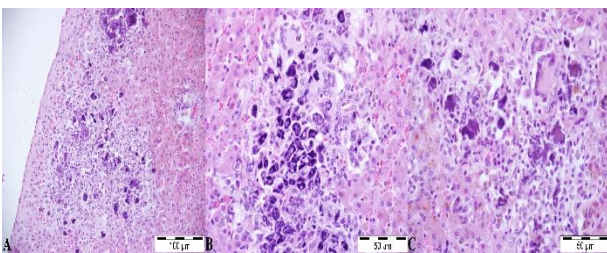


Figure 4. A) Single granulomatous structure in the subcapsular area of the liver, H&E, bar = 100 µm. B) Granulomatous area, histiocytes and calcifications, H&E, bar = 50 µm. C) Granulomatous area, giant cell and pigments, H&E, bar = 50 µm.

Discussion

Aspergillus species are saprophytic filamentous fungi that have the potential to infect many living hosts, including plants, insects, birds and mammals, and live in agricultural land, humid environments and soils (Amchentsev et al., 2008; Seyedmousavi et al., 2015). Although there are more than 300 known species in the *Aspergillus* genus, infections in animals are mainly caused by *A. fumigatus* and rarely by a few other species (Seyedmousavi et al., 2018). (Swatek et al., 1985; Şahin et al., 1997). *Aspergillus* species play a role as opportunistic pathogens in immunocompromised or malformed animals. Suppression of the host's immune system or taking excessive amount of spore are the most important factors in the formation of the disease (Aslan et al., 2015). We think that the age of the lamb in our study is very young and the animal owner used a large number of drugs randomly and without the advice of a veterinarian may have weakened the animal's immune system and these factors may play an important role in the formation of the infection (Özsoy and Hazıroğlu, 2009). Macroscopic and histopathological findings of samples taken from skeletal muscles in the armpit, tail and gluteal regions also support our argument

that the infection is formed as a result of unconscious drug administration. We believe that dystrophic calcification in the muscles occurs as a result of necrosis due to intense and random drug use (Özdemir et al., 2016).

In veterinary sciences, aspergillosis is reported in dogs, horses, cattle and dolphins. Unlike the immunocompromised mammals, poultry show greater sensitivity to *A. fumigatus* (Şahin et al., 1997; Tell et al., 2005). In ruminants, *Aspergillus* species are considered to be the cause of pneumonia, mastitis, gastroenteritis and placentitis (do Carmo et al., 2014). There are few literatures reporting pulmonary aspergillosis in suckling lambs and sheep (Austwick et al., 1960; Gracey and Baxter, 1961; Fragner et al., 1970; Young, 1970; Ohshima et al., 1976; Chihaya et al., 1980; Pérez et al., 1998; Pérez et al., 1999). Fungal infections in sheep are mainly caused by *Aspergillus* spp. or zygomycetes. Systemic mycoses often affect several organs, such as the lungs, mammary glands, or forestomach, and multifocal pyogranulomatous inflammation is observed in these organs (Dagleish et al., 2010). Various researchers have identified a large necrotic area in the middle of these multifocal pyogranulomatous nodules and that this necrotic area is surrounded by neutrophils. They demonstrated the presence of mononuclear cells and a small number of giant cells in the further outer layer of neutrophils (Chihaya et al., 1980; Pérez et al., 1998; Pérez et al., 1999). The macroscopic and microscopic findings of this study were consistent with previous literature data (Chihaya et al., 1980; Pérez et al., 1998; Pérez et al., 1999; Dagleish et al., 2010). Although the general appearance, size, Y-shaped branching structure and septa of the filaments indicate the characteristic morphology of *Aspergillus* in histological sections stained with Hematoxylin-Eosin, special staining techniques such as PAS and Grocott's methenamine silver (GMS) staining are used in the diagnosis of these hyphae (Fragner et al., 1970; Chihaya et al., 1980; Dagleish et al., 2010). In our study, only granulomatous lesions were observed in the lung and liver tissue, whereas in the PAS staining, we observed that the hyphae gave a positive reaction and stained in accordance with the literature data (Fragner et al., 1970; Chihaya et al., 1980; Pérez et al., 1998; Pérez et al., 1999).

In conclusion, there are few studies reporting aspergillosis infection in sheep and lambs, especially from the lungs (Austwick et al., 1960; Gracey and Baxter, 1961; Fragner et al., 1970; Young, 1970; Ohshima et al., 1976; Chihaya et al.,

1980; Pérez et al., 1998; Pérez et al., 1999). It is quite remarkable that the lamb, which is the material of our study, was 20 days old and it is thought that the findings obtained may contribute to the literature. In line with the findings of the study, it was concluded that the formation of pulmonary aspergillosis infection in a lamb at such a young age may have been caused by the suppression of the animal's immune system by the intensive and indiscriminate drugs the animal owner had taken. It was concluded that suppression of the immune system also plays a major role in the emergence of infection. Therefore, based on these data, the importance of the use of medicines in the conscious and under the supervision of a physician becomes clear.

Acknowledgments

This study was presented orally and printed as summary text in congress book in 10th National & 1st Veterinary Pathology Congress, 27-31 October 2020, Burdur/Turkey.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Amchentsev** A, Kurugundla N, Saleh A (2008) Aspergillus-related lung disease. *Respir Med CME* 1: 205-215. <https://doi.org/10.1016/j.rmedc.2008.08.008>
- Aslan** Ö, Yaman D, Karaca Bekdik İ, Abay S, Ekebaş G (2015) Bir güvercin sürüsünde *Aspergillus fumigatus* enfeksiyonu. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 12:147-152.
- Austwick** PKC, Gitter M, Watkins CV (1960) Pulmonary aspergillosis in lambs. *Vet Rec* 72: 19-20.
- Cafarchia** C, Paradies R, Figueredo LA, Padalino B, Greco MF, Greco G, Otranto D (2012) A case of equine aspergillosis: a novel sampling procedure for diagnosis. *JEVS* 32:634-637. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2012.02.009>
- Chihaya** Y, Matsukawa K, Takahashi K, Matsui Y, Koosaka Y, Niioka K, Mizushima S (1980) An ovine case of generalized aspergillosis with alimentary lesions. *Nihon Juigaku Zasshi* 42:703-707. <https://doi.org/10.1292/jvms1939.42.703>
- Dagleish** MP, Benavides J, Chianini F (2010) Immunohistochemical diagnosis of infectious diseases of sheep. *Small Ruminant Res* 92:19-35. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2010.04.003>
- do Carmo** PM, Portela RA, de Oliveira-Filho JC, Dantas AF, Simões SV, Garino F Jr, Riet-Correa F (2014) Nasal and cutaneous aspergillosis in a goat. *J Comp Pathol* 150:4-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2013.06.007>
- Fragner** P, Vítovec J, Vladík P, Tesařík L (1970) Bronchopulmonary aspergillosis in lamb. *Mycopathol Mycol Appl* 40:337-340.

- Gracey** JF, Baxter JT (1961) Generalized *Aspergillus fumigatus* infection in a lamb. *Br Vet J* 117:11-14.
- Latif** H, Gross M, Fischer D, Lierz M, Usleber E (2015) Immunochemical analysis of fumigaclavine mycotoxins in respiratory tissues and in blood serum of birds with confirmed aspergillosis. *Mycotoxin Res* 31:177-183. <https://doi.org/10.1007/s12550-015-0228-4>
- Ohshima** K, Miura S, Seimiya Y, Chihaya Y (1976) Pathological studies on mucormycosis of the forestomach and abomasum in ruminants: a report on six cases complicated with candidiasis or pulmonary aspergillosis. *Nihon Juigaku Zasshi* 38:269-280. <https://doi.org/10.1292/jvms1939.38.269>
- Özemre** MÖ, Seçgin CK, Gülşahı A (2016) Yumuşak doku kalsifikasyonları ve ossifikasyonları: derleme. *Acta Odontol Turc*, 33, 166-175. <https://doi.org/10.17214/aot.55965>
- Özsoy** ŞY, Hazıroğlu R (2009) Bir tayda akciğer aspergillozisi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 56, 309-311.
- Pérez** V, Corpa JM, García Marín JF, Adúriz JJ, Jensen HE (1998) Mammary and systemic aspergillosis in dairy sheep. *Vet Pathol* 35:235-240. <https://doi.org/10.1177/030098589803500401>
- Pérez** V, Corpa JM, García Marín JF, Adúriz JJ, Jensen HE (1999) Generalized aspergillosis in dairy sheep. *Zentralbl Veterinarmed B* 46:613-621. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0450.1999.00290.x>
- Savelieff** MG, Pappalardo L, Azmanis P (2018) The current status of avian aspergillosis diagnoses: Veterinary practice to novel research avenues. *Vet Clin Pathol* 47:342-362. <https://doi.org/10.1111/vcp.12644>
- Seyedmousavi** S, Bosco SMG, de Hoog S, Ebel F, Elad D, Gomes RR, Jacobsen ID, Jensen HE, Martel A, Mignon B, Pasmans F, Piecková E, Rodrigues AM, Singh K, Vicente VA, Wibbelt G, Wiederhold NP, Guillot J (2018) Fungal infections in animals: a patchwork of different situations. *Med Mycol* 56:165-187. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx104>
- Seyedmousavi** S, Guillot J, Arné P, de Hoog GS, Mouton JW, Melchers WJ, Verweij PE (2015) *Aspergillus* and aspergilloses in wild and domestic animals: a global health concern with parallels to human disease. *Med Mycol* 53:765-797. <https://doi.org/10.1093/mmy/myv067>
- Swatek** R, Halde C, Rinaldi MJ, Shadomy HJ (1985) *Aspergillus* species and other opportunistic saprophytic hyaline Hyphomycetes. In: Lennette EH, Balows A, Hausler Jr WJ, Shadomy HJ (Eds) *Manual of Clinical Microbiology*, 4th edn. American Society for Microbiology, ASM Press, Washington, pp 584-594.
- Şahin** M, Aydın F, Genç O, Güler MA (1997) Kazlardan *Aspergillus fumigatus* izolasyonu ve identifikasyonu. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg* 3:19-23.
- Tell** LA (2005). Aspergillosis in mammals and birds: impact on veterinary medicine. *Med Mycol* 43:S71-73. <https://doi.org/10.1080/13693780400020089>
- Young** NE (1970) Pulmonary aspergillosis in the lamb. *Vet Rec* 86:790. <https://doi.org/10.1136/vr.86.26.790>




Deney Hayvanlarında Testis'in Fonksiyonel Anatomisi ve Embriyolojisi

İsmail TÜRKMEÑOĞLU^{1*}, Saliha ABACIOĞLU²

¹ Afyon Kocatepe University, Faculty of Veterinary Medicine

² Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu

 Türkmenoğlu İ 0000-0001-6591-7774 Abacıoğlu S 0000-0002-8270-7346

*Corresponding Author's E-Mail: turkmen@.aku.edu.tr

Testis ekzokrin ve endokrin fonksiyonları sayesinde hem spermatozoon üretimi, hem de testosteron hormonu salgılanmasından sorumludur. Doğumdan önce karın boşluğunda bulunan testisler deney hayvanlarında genellikle doğum sonrası scrotum adı verilen keseye inerler. Rat ve farelerde ise testisler yaşamları boyunca karın boşluğu ile scrotum arasında yer değiştirirler. Scrotum fare ve ratlarda preputium ve anus arasında bulunurken, tavşanda iki bacak arasında ve penisin iki yanında, kobayda ise tavşandaki yerine benzer şekilde ancak daha önde bulunur. Histolojik olarak baktığımızda en dışta tunica albuginea tabakası bulunur ve bu tabaka merkeze doğru yaptığı duvar yapıları (septula testis) ile testisi loççuklara ayırır. Bu loççuklar tubuli seminiferi adı verilen kıvrımlı kanallar ve bu kanalların arasını dolduran gevşek bağ dokudan (interstitium) oluşmaktadır. Tubuli seminiferi'ler iç kısmı destek fonksiyonlarını yerine getiren Sertoli hücreleri ile spermatogenetik hücrelerin oluşturduğu germinal epitel ile kaplıdır. İnterstitial doku ise barındırdığı Leydig hücreleri sayesinde androjen üretiminden sorumludur. Primitif bir gem hücresi olan spermatogonium'un olgun bir spermatozoon'a dönüşmesi Spermatogenesis ve Spermiogenesis aşamalarından oluşur. Spermatogenesis Mitoz ve Mayoz evrelerinden oluşur ve bu aşama sonunda spermatid ortaya çıkar. Spermiogenesis aşamasında ise spermatid'ler golgi, çap, akrozom ve matürasyon fazlarından geçerek olgun spermatozoon olarak tubuli seminiferi lümenine salınırlar. Testisin fonksiyonları ve deney hayvanlarında testislerin özelliklerinin anlaşılmasının bu alanda çalışma yapacak araştırmacılar için faydalı olacağını düşünmekteyiz. edildi.

Sonuç olarak hastalıklar yönünden bir değerlendirme yapıldığında sırasıyla göbük bölgesi lezyonları, artrit, kırık olguları, iskelet sistemi (kemik, bağ, kas, tendo) doku travmaları, intestinal anomali ve arçure-bouleture olguları buzağılarda en çok görülen hastalıklar olarak belirlendi.

Functional Anatomy and Embryology of Testis in Experimental Animals

Abstract

The testis performs exocrine and endocrine functions. Testicles found in the abdominal cavity before birth, usually descend into the sac called the scrotum after birth in experimental animals. In rats and mice, testicles move between the abdominal cavity and scrotum throughout their lives. It is located between the preputium and anus in mice and rats, between the two legs and on both sides of the penis of the rabbit. In the guinea pig, its location is similar to the rabbit but more in front. Histologically, there is the outer tunica albuginea layer and this layer separates the testicle into lobules. These lobules consist of curved canals called tubuli seminiferous and loose connective tissue (interstitium) filling between these canals. The inner part of Tubuli seminiferous is covered with germinal epithelium formed by Sertoli cells that perform support functions and spermatogenetic cells. Interstitial tissue is responsible for androgen production by the Leydig cells. The transformation of spermatogonium consists of the stages of Spermatogenesis and Spermiogenesis. At the end of spermiogenesis phase, spermatids are released into the lumen of the tubuli seminiferous as mature spermatozoa. We think that understanding the testes of experimental animals will be useful for researchers who will work in this field.

Key Words: Anatomy, experimental animal, embryology, function, testis

Giriş

Erkek üreme organı olan testisler, ekzokrin ve endokrin fonksiyonları bir arada barındırır. Spermatozoon (erkek üreme hücresi) üretmek ekzokrin, leydig hücreleri sayesinde testosteron salgılayarak endokrin fonksiyonunu yerine getirir

(Kelch ve ark., 1973; Jewett ve ark., 1983). Bunların yanında hücre üretme özelliğinden dolayı sitojenik

Testisin fonksiyonel anatomisi

Testisler fare, rat, tavşan ve kobayda oval şekilde olup; tavşanda yanlardan basık, kobayda dolgun, fare ve ratta ise yuvarlağa daha yakın şekildedir

Received 9 March 2021
Accepted 7 May 2021
Published 03 September 2021

Anahtar Kelimeler:
Anatomi, deney hayvanı, embriyoloji,
fonksiyon, testis

Cite this article: Türkmenoğlu İ, Abacıoğlu S (2021) Deney Hayvanlarında Testis'in Fonksiyonel Anatomisi Ve Embriyolojisi. Turk Vet J, 3(1):26-33.

(Gren, 1966; Cooper ve Schiller, 1976; McLaughlin ve Chiasson, 1990). Erişkin farelerde ve ratlarda doğumda karın boşluğunda bulunan testisler, doğumdan 4-6 hafta sonra scrotal keseye iner. Scrotum preputium ile anus arasında bulunur. Farelerde ve ratlarda canalis inguinalis yaşam boyu açık olduğundan testisler genellikle geriye çekilmiş durumda, vücut boşluğunun gerisinde ve idrar kesesinin iki yanında bulunurlar. Hava sıcaklığı, hayvanın yatış pozisyonu ve cinsel işlev durumuna göre abdominal, inguinal ya da scrotal bölgede bulunabilmektedir (Gren, 1963; Gren, 1966; Chiasson, 1994). Tavşanlarda testis doğumdan 10-12 hafta sonra penis'in cranialinde yer alan scrotum'a iner. Scrotum iki bacak arasında ve penis'in iki yanında bulunur ve testisin uzun eksenini vücudun eksenine göre hafif çaprazdır (McLaughlin ve Chiasson, 1990). Kobaylarda testis iki bacak arasında, penis'in cranialateral'inde ve tavşana göre daha cranial'de bulunur (Cooper ve Schiller, 1976).

Testis anatomik olarak iki yüz ve iki kenara sahiptir. Yüzlerden dışa bakan facies lateralis, içe bakan ise facies medialis adını alır. Kenarlarından serbest olarak bulunan ve dışbükey olanının adı margo liber iken epididymis'in corpus'unun yapıştığı kenarının adı margo epididymalis'dir. Testis'in iki ucu bulunur. Bunlardan cauda epididymis'e temas eden ucuna extremitas caudata ve caput epididymis'e temas ucuna extremitas capitata adı verilir (Dursun, 2005; König ve Liebich, 2018). Testis ağırlığı ile vücut ağırlığı arasında oran bulunmaktadır. Testis ağırlığı ile vücut ağırlığı oranı tavşanda 1/1700, insanda 1/1500, sıçanda 1/100'dür. Testis ağırlığı gelişim dönemi, ırk, tür ve mevsim gibi etkenlere göre değişiklik gösterir. Testis ağırlığı yaklaşık olarak sıçanlarda 3-5 g, tavşanlarda 8-10 g arasındadır (Kalkan, 2001; Ogbuewu ve ark., 2009).

Testis, aorta abdominalis'den köken alan arteria testicularis tarafından beslenmektedir. Arteria testicularis canalis inguinalis'e girdikten sonra funiculus spermaticus içerisinde kıvrımlı seyrederek. Arteria testicularis, rami ductus deferentis ve rami epididymales kollarını verdikten sonra tunica albugineadan geçer ve tunica vasculosa'da dağılır. Testis'in toplardamarı vena testicularis'tir. Testis ve epididymis'den gelen toplardamarların meydana getirdiği plexus pampiniformis'ten çıkan damarlar birleşerek v. testicularis'i meydana getirir. V. testicularis funiculus spermaticus içerisinde a. testicularis ile arteriovenöz anastomoz şekillendirir ve vücut boşluğuna geçerek vena cavae caudalis'e açılır (Dursun, 2005; König ve Liebich, 2018).

Testis'in lenf damarları lnn. lumbales aortici ve lnn. iliaceo mediales'e dökülür. Lenf sıvısı testis hormonlarını da ihtiva eder. Testis'in sempatik lifleri plexus mesentericus caudalis ve plexus

pelvinus'dan, parasempatik lifleri n. vagus ve plexus pelvinus'tan gelmektedir (König ve Liebich, 2018).

Descensus testis

Testisler vücut sıcaklığında endokrin faaliyetlerini sürdürebilir ancak ekzokrin faaliyetlerini (spermatozoon üretimi) vücut sıcaklığından birkaç derece düşük sıcaklıkta sürdürebilmektedir (Lin ve ark, 2021). Bu nedenle testisler ve epididymis özelleşmiş bir kese şeklindeki scrotum'a yerleşmiş ve funiculus spermaticus ile asılmıştır. Testisler embriyonun gelişim döneminin başında abdomende bulunurken, sonrasında karın duvarının arka-yan duvarından aşağıya doğru inerek scrotum'a yerleşir. Testis'in karın boşluğundan inerek scrotuma yerleştiği bu olaylar dizisine descensus testis adı verilir (Wheater ve ark., 1987; Tsunenari ve Kast, 1992; Çöven, 1994).

Testis'in scrotuma yerleşmesinde fibröz bir kordon yapısındaki gubernaculum testis vasıtasıyla olur. Fötüsta testisin alt ucuna bağlanan Gubernaculum, canalis inguinalis'ten geçer ve scrotum'a yapışır. Bu sayede testis'in scrotum'a inerken yönlenmesini sağlar. Zamanla fötüs gelişir ve büyür, ancak gubernaculum aynı oranda büyüyemez hatta testosteron etkisiyle kısalır ve descensus testis gerçekleşir (Wensing, 1986; George ve Peterson, 1988). Descensus testis postnatal olarak sıçanlarda 30-40. günlerde, tavşanlarda 6. haftada gerçekleşir (Wheater ve ark., 1987; Tsunenari ve Kast, 1992; Çöven, 1994). Sıçan, fare ve yaban tavşanı gibi bazı kemirgenlerde testis inaktif olduğu dönemlerde karın boşluğuna çekilebilmektedir (Simeunovic ve ark, 2000). Testis'in scrotuma yerleşmesinde fibröz bir kordon yapısındaki gubernaculum testis vasıtasıyla olur. Fötüsta testisin alt ucuna bağlanan Gubernaculum, canalis inguinalis'ten geçer ve scrotum'a yapışır. Bu sayede testis'in scrotum'a inerken yönlenmesini sağlar. Zamanla fötüs gelişir ve büyür, ancak gubernaculum aynı oranda büyüyemez hatta testosteron etkisiyle kısalır ve descensus testis gerçekleşir (Wensing, 1986; George ve Peterson, 1988). Descensus testis postnatal olarak sıçanlarda 30-40. günlerde, tavşanlarda 6. haftada gerçekleşir (Wheater ve ark., 1987; Tsunenari ve Kast, 1992; Çöven, 1994). Sıçan, fare ve yaban tavşanı gibi bazı kemirgenlerde testis inaktif olduğu dönemlerde karın boşluğuna çekilebilmektedir (Simeunovic ve ark, 2000).

Testis'in katmanları (Tunica testis)

Testis'in etrafını saran katmanlara Tunica testis adı verilmektedir. Scrotum adı verilen en dış katmanı ince bir deri katmanı olup, ter ve yağ bezleri içerir.

Testis ve epididymis'i scrotum'un içinde bulunur. Scrotum hayvan türlerine göre farklı yerleşimdedir. Testisler çoğu memelide scrotal kese içinde ve septum scroti adı verilen bir ara duvarla birinden ayrılırken, tavşanlardada scrotum penisin her iki yanında iki ayrı kese şeklinde, sıçanda ise daha caudal'de bulunur (Andrews, 1940; Holtz ve Foote, 1978).

Scrotum'un altında düz kas yapısında olan tunica dartos bulunmaktadır. Tunica dartos kasıldığında testisi vücuda yaklaştırarak testis'in vücut sıcaklığından faydalanmasını, dolayısıyla testis'in termoregülasyonunu ve spermatogenesis'in yürütülmesini sağlar (Maloney ve ark, 2005; König ve Liebich, 2018).

Tunica dartos'un altında karın kaslarından m.obliquus externus abdominis'in aponeurozu tarafından oluşturulan fascia spermatica externa bulunur. Fascia spermatica externa'nın altındaki katman fascia cremasterica ve m. cremaster m. obliquus internus abdominis'in fasciasından oluşmaktadır. Fascia cremaster'den sonra gelen katman olan fascia spermatica interna karın duvarındaki fascia transversalis tarafından oluşturur (Craigie, 1948; König ve Liebich, 2018).

Fascia transversalis'ten sonra gelen katman olan tunica vaginalis periton'un devamı niteliğindedir ve seröz yapıdadır. Bu tabakanın fascia spermatica interna'ya sıkıca yapışan lamina parietalis ve tunica albuginea'ya yapışan lamina visceralis olmak üzere iki yaprağı vardır (Craigie, 1948; König ve Liebich, 2018).

Testis'in en iç katmanı, fibröz yapıda olan ve testis yüzeyini sıkıca saran tunica albuginea'dır. Tunica albuginea testis merkezine septula testis adı verilen bağ dokudan bölmeler uzatır ve bu sayede testis parenşimi piramit şeklinde lopçuklara ayrılır. Septula testis'in uzantıları testis merkezinde bir araya gelerek mediastinum testis'i oluşturur (Martínez-Berganza ve ark. 1998; König ve Liebich, 2018).

Testis parenşimi

Testis parenşimi en dıştan tunica albuginea tabakası ile sıkıca sarılmış ve septula testis vasıtasıyla piramidal lopçuklara ayrılır. Testis lopçukları içerisinde tubuli seminiferi adı verilen kıvrımlı kanallar ve bu kanalların arasında bulunan interstitium'dan (gevşek bağ doku) bulunur. İnterstitium bol miktarda sinir, kan ve lenf damarları ile interstitiel hücreleri (leydig hücreleri) içerir. Tubuli seminiferi'ler erkek üreme hücreleri olan spermatozoon'ları üretir. İnterstitial hücreler ise testis androjenlerini salgılamakla görevlidir (Morton

ve ark., 1986; Junqueira ve Carneiro, 2003; König ve Liebich, 2018).

Tubuli seminiferi

Testis lopçukları 2-5 adet kadar kör uçla başlayan kanalcıkları içerir. Tunica albuginea'dan başlayan ve testis'in merkezine doğru giden bu kıvrımlı kanallar tubuli seminiferi contorti adını alır ve her bir testiste 250-1000 adet bulunur. Bu kanalcıkların duvarları karmaşık yapıda çok katlı epitel hücreden oluşmaktadır (Junqueira ve Carneiro, 2003; König ve Liebich, 2018).

Testis'in merkezine ilerledikçe bu kanalcıkların lümenleri daralarak kıvrımlarını kaybederek düzleşir ve tubuli seminiferi recti adını alırlar. Tubuli seminiferi recti'ler ise testis'in merkezindeki mediastinum testis'e açılır. Mediastinum'da birbirleri ile anastomozlaşan tubuli seminiferi recti'ler rete testis adı verilen ağı oluştururlar. Rete testis'ten ductuli efferentes testis adı verilen kanalcıklar ayrılır ve tunica albuginea'yı geçerek epididymis'e açılır. (Junqueira ve Carneiro, 2003)

Tubuli seminiferi'lerin iç kısmı germinal epitel ile kaplıdır. Bu epitel katmanda sertoli ve spermatogenik hücreler bulunmaktadır. Kanal duvarının dışında fibröz yapıdaki bazal membran olan tunica propria ile kemirgenlerde tek kattan oluşan kasılabilir peritubuler myoid hücre tabakası yer alır. Myoid hücreler hareketsiz olan spermatozoonların rete testis'e ilerletilmesine yardımcı olur (Perey ve ark., 1961; Junqueira ve Carneiro, 2003).

Destek hücreleri olarak görev yapan Sertoli hücreleri, lateral ve apikal uzantıları sayesinde spermatogenik hücreleri çepeçevre sarar. Işık mikroskobu ile bakıldığında sertoli ve spermatogenik hücrelerin sınırları tam olarak ayrılamaz. Sertoli hücreleri olgunlaşmamış spermatozoon'ların destek, korunma ve beslenme görevlerini yerine getirir. Bununla birlikte eşey hücrelerinden dejenere olanları ya da olgunlaşan hücrelerin atıklarını fagosite eder, aktin aracılı kasılmaları ile erişkin spermatozoon'ların lümene salınımına sağlar, sekresyonları sayesinde spermatozoon'ların taşınmasına yardımcı olur ve kan-testis bariyerini oluşturur. Bu fonksiyonlarının yanında sertoli hücrelerinin östrojen salgıladığı da bildirilmiştir. (Junqueira ve Carneiro, 2003; Bremner ve ark, 1994).

Kan – Testis Bariyeri

Sertoli hücrelerinin alt-yan yüzlerinde sıkı ilişkiler ile birbirlerine bağlanması sonucu oluşan ve bazı

moleküllerin geçişini engelleyen bu yapısına kan-testis bariyeri denir. Sertoli hücreleri birbirleri ile bağlanırken tubuli seminiferi; bazal kompartıman ve adlüminal kompartıman olmak üzere iki bölgeye ayrılır. Bazal kompartıman en erken aşamadaki eşey hücrelerini, adlüminal kompartıman ise gelişmiş eşey hücrelerini barındırır. Bu iki bölge diğer bölgelerden fiziksel ve fizyolojik olarak ayrılmışlardır (Dym ve Fawcett, 1970; Junqueira ve Carneiro, 2003).

Normalde büyük moleküller testis kılcallarından dışarı çıkabilir ve büyük moleküller adlüminal kompartımanda spermatogenik hücrelere zarar verebilir. Yine aynı şekilde spermatozoon'ların testis doku aralığına geçmesi de şiddetli immun reaksiyonlara neden olabilir. Kan-Testis Bariyeri bu geçişlerin sınırlandırılmasını sağlar (Levy ve ark., 1999; Junqueira ve Carneiro, 2003). Kan-testis bariyerinin oluşumuna sadece sertoli hücreleri katılmaz. Oldukça kompleks yapıda bir immun bariyer olan kan-testis bariyeri sadece adlüminal kompartımanda değil tüm testis dokusunda immun-seçici bir doku olarak görev yapmaktadır (Mital ve ark., 2011).

İnterstisyel Doku

İnterstisyel doku, tubuli seminiferi'ler arasında gevşek bağ doku yapısında bir dokudur. Bol miktarda sinir, kan ve lenf damarları, leydig hücreleri ve serbest hücreler (fibroblastlar, makrofajlar, lenfositler, mast hücreleri) içerir. İnterstisyel doku androjen üretimi açısından önemli rol oynar ve bunu Leydig hücreleri sayesinde yapar. Özellikle rodent'lerde interstisyel dokuda lenfoid sinuzoid ağları yoğun miktarda bulunmaktadır (Junqueira ve Carneiro, 2003; Kuş ve ark., 2008).

Androjen üretiminden sorumlu olan Leydig hücreleri yuvarlak veya poligonol şekle sahip olup, çekirdekleri büyük ve yuvarlak olup hücrenin merkezi dışında yer alır. Leydig hücreleri tek başlarına ya da kümeler halinde, genellikle kılcal damar yakınlarında bulunurlar (Junqueira ve Carneiro, 2003; Akosman, 2009; König ve Liebich, 2018). Hipofiz ön lobundan salgılanan LH (Erkeklerde: Interstitial Cell Stimulating Hormone = ICSH) tarafından stimule edilen Leydig hücreleri androjen (testosteron) üreterek testisin endokrin görevlerini yerine getirirler. Salgıladıkları testosteron cinsel bezlerin gelişimi, sekonder seks karakterlerinin oluşumu ve spermatogenesis'ten sorumludur. Üreme işlevlerinin yanında anabolik etki göstererek (büyüme hormonu ve tiroid bezi hormonları ile birlikte) gelişme dönemi kemik ve kas gelişiminde önemli rol oynar. (Papadopoulos ve ark., 1990; König ve Liebich, 2018).

Testisin Embriyolojisi

Embriyo cinsiyeti, fertilizasyon sırasında sperm hücresinin yeni organizmaya aktaracağı X ya da Y genine bağlı olarak belirlenir. Ancak gonadların morfolojik olarak farklılaşmaları insanlarda 7. haftadan sonra görülürken, fare ve ratlarda 10-13. günden sonra, tavşanlarda ise 24. günden sonra görülür. Y kromozonu üzerinde bulunan SRY (sex determining region of the Y chromosome) geninin kodladığı TDF (testis determining factor) olarak adlandırılan protein ise cinsiyet ayrımı ve testisin farklılaşmasından sorumludur (Nielsen ve Torday, 1983; Satoh, 1985; Karl ve Capel, 1998; Levine ve ark, 2000).

Ürogenital sistem embriyonun dorsal vücut duvarı boyunca yerleşen ara (intermedier) mezodermden farklılaşır. Aortun iki yanında uzanan bu mezoderm kabartısına Plica urogenitalis denir. Gonadlar ise bu kabartının medial tarafındaki plica genitalis'ten gelişir (Sadler, 2005). Plica genitalis'i örten epitel tabakasına epitelium germinativum adı verilir. Bu epitelin altındaki mezenşimin yoğunlaşmasıyla mezenşim çekirdeği oluşur. Epitelin ve mezenşimin içerisinde "primordiyal germ hücreleri" bulunur. Bu ilkel cinsiyet hücreleri vitellus kesesi duvarının endoderminden köken alır ve ileride spermatogonium ya da oogonium'ı oluşturur (Sadler, 2005; Karl ve Capel, 1998; Levine, 2000). Bu primordiyal germ hücreleri vitellus kesesinin extra-embriyonik bölgelerinden, dorsal mesenterium boyunca göç ederek primitif gonadlara ulaşır ve ratlarda embriyonal 10-11. günlerde genital sırtlara yerleşir (Jost ve ark., 1981; Gingsburg ve ark., 1990). Primordiyal germ hücrelerinin primidif gonadlara göçlerinden hemen önce ya da göçleri esnasında, mezenşim içerisinde düzensiz şekilde primidif cinsiyet kordonları gelişmeye başlar. Bu evredeki gonadlar farklılaşmış gonadlardır (Tevosian ve ark., 2002). Buradan sonra potansiyel olarak testis ya da ovaryum olarak gelişimine devam eden biyopotansiyel gonad embriyonal 12. günde şekillenir (Jost ve ark., 1981).

Embriyo genetik olarak erkek ise primordiyal germ hücreleri XY cinsiyet kromozomunu taşır. Y kromozomu farklılaşmış gonadın medullası üzerine testis belirleyici etki gösterir. Bu sırada cinsiyet belirleme faktörü olan SRY geni eksprese olur ve bu genin kodladığı TDF sayesinde cinsiyet farklılaşması ratlarda embriyonal 12.5'üncü günde ve farelerde 10.5 ile 12.5'üncü günlerde başlar (Koopman ve ark., 1990). Daha sonra ise ratlarda 12.5. ve 13. ve farelerde 14.5. gün sonunda destek prekürsör hücrelerin çoğalması ile Sertoli hücreleri oluşur. Sertoli hücre prekürsörleri primordiyal germ

hücreleri ile bir araya toplanarak seminifer kordonların oluşumunu organize eder (Karl ve Capel, 1998, Vergouwen ve ark., 1991). Testis kordonlarından daha sonra tubuli seminiferi contorti, tubuli seminiferi recti ve rete testis gelişir. Embriyonal 15. günde epitelyum germinativum altındaki mezenşim tabakasından köken alan tunica albuginea testis kordonlarının yüzeyle ilişkisini keser ve septula testisleri oluşturarak lobulusların ayrılmasını sağlar. Ayrıca rete testis taslakları arasında artan bağ doku medastinum testis'in oluşmasını sağlar. (Sadler, 2005). Embriyonal 17. günde ise mezenşimal interstitial hücrelerden köken alan ve daha sonra testostereone üretiminden sorumlu olacak Leydig hücreleri ortaya çıkar (Kerr ve Knell, 1988; Merchant-Larios ve Moreno-Mendoza, 1998; Nishimo ve ark., 2001).

Spermatogenesis

Primitif bir germ hücresi olan spermatogonium'un spermatid'e dönüşmesi aşamasıdır. Spermatogenesis'de Sertoli ve Leydig hücrelerinin de rolü vardır. Sertoli hücreleri gelişmekte olan spermatogonium'lar için destek ve besleme görevini sürdürürken, Leydig hücreleri LH (Erkek: Interstitial Cell Stimulating Hormone = ICSH) etkisiyle testostereone üreterek spermatogenesis'in devamı sağlar (Junqueira ve Carneiro, 2003).

Mitoz evresi

Spermatogonium'lar bazal laminanın üstünde yer alan küçük hücrelerdir. Cinsel olgunluk çağında mitoz bölünmeye başlayarak yeni hücreler oluştururlar. Diploid germ hücreleri (2n) olan spermatogonium'lar ardı ardına mitotik bölünmeler geçirerek yine diploid germ hücreleri olarak kalır (Junqueira ve Carneiro, 2003).

Spermatogonium'lar A tipi (A1,A2,A3,A4) ve B tipi olmak üzere iki gruba ayrılır. A tipi spermatogonium'lar oval çekirdekli olup, büyük çoğunluğu mitotik bölünme ile intermediate spermatogonium'ları, kalan kısım ise yine A tipi spermatogonium'ları oluşturur. Intermediate spermatogonium'lar ise B tipi spermatogonium'ları oluşturur. B tipi spermatogonium'lar daha büyük hücreler olup bazal membrandan lümeneye ilerlemeye başlar. Bu hücreler mitotik bölünme ile primer spermatosit'leri oluşturur (Junqueira ve Carneiro, 2003). Primer spermatosit'ler farelerde 40, ratlarda türlere göre 38 – 42 arasında, tavşanda 44, kobayda 64 kromozomlu en büyük hücrelerdir (Beatty ve Fischberg, 1951; Venge, 1956; Baydemir, 2011; Romanenko ve ark., 2015). Oluşumlarının ardından mayoz bölünmenin profaz safhasına girerler. Bu

safha uzun sürdüğü için bu hücreler tubuli seminiferi contorti epitelinin ortasında çok sayıda görülür (Junqueira ve Carneiro, 2003).

Farelerde spermatogonium'ların 4 farklı tipinden söz edilir. Bunlar; farklılaşmamış tip-A: A single (As) ve A aligned (Aal); farklılaşmış tip-A: A1, A2, A3, A4; intermediate spermatogonia: In ve tip-B'dir. Ratlar ve tavşanlar için 3 farklı spermatogonium tipinden (tip-A, tip-B ve intermediate spermatogonium) bahsedilir (Hess, 1990; Swierstra ve Foote, 1993).

Mayoz evresi

Mitoz bölünmeler sonucu oluşan primer spermatosit'ler birinci mayoz bölünmenin başlamasından önce adlüminal kompartımana geçerek birinci mayoz bölünmenin profaz safhasına girerler. Bu safha 22 gün kadar sürdüğünden kesitlerde genelde görülen spermatositlerin çoğunluğu bu dönemde gözlemlenir (Junqueira ve Carneiro, 2003; Wheather, 1987).

Birinci mayoz bölünmenin tamamlanmasından sonra sekonder spermatosit'ler oluşur. Bunlar primer spermatosit'lerden daha küçüktür ve kromozom sayıları yarıya (23 kromozom) inmiştir. Birinci mayoz bölünmenin ardından sekonder spermatosit'ler hemen ikinci mayoz bölünmeye geçer. Ancak bu süreç çok kısa sürdüğü için kesitlerde genelde sekonder spermatositler görülmez. İkinci mayoz bölünmenin ardından da artık spermatid'ler meydana gelerek spermiogenesis evresi başlamıştır. Mayoz bölünmeler sonucu her primer spermatosit'ten 4 adet spermatid meydana gelir (França ve ark., 1998; Junqueira ve Carneiro, 2003).

Spermiogenesis

Bu aşama olgun olmayan spermatid'lerin, erkek DNA'sını ovuma aktarabilmek için son derece özelleşmiş, olgun spermatozoon'lara dönüştüğü aşamadır. Tubulus seminiferi'lerde başlayan bu aşama epididymis'te tamamlanır (Junqueira ve Carneiro, 2003).

Spermatid, seminifer tübüllerde artık lümeneye doğru yerleşerek küçük boyutları, yoğunlaşmış kromatin bölgeleri içeren çekirdekleri ile ayırt edilir. Spermatid; Sertoli hücrelerinin sitoplazmik oyuklarına yerleşmiş halde bulunan erken spermatid'ler ve Sertoli hücrelerinin apikal stoplazmalarındaki oyuklara yerleşen geç spermatidler olmak üzere iki tip olarak görülür. Hücre bölünmesi gerçekleşmeyen bu evrede

spermatid'ler, Golgi fazı, cap fazı, akrozomal faz ve matürasyon fazından geçerek olgun spermatozoon'a dönüşür (Junqueira ve Carneiro, 2003; Menissier de Murcia ve ark, 2003; Winstall ve ark, 1999; Kraus ve Lis, 2003).

Golgi fazında; spermatid'lerin Golgi kompleksinde P.A.S. pozitif granüllerin birikimi ile karakterizedir. Bu proakrozomal granüller birleşerek tek bir akrozomal granül oluşturur. Bu birleşimler genç spermatid nucleus'unun anterior bölümüne yakın bulunur. Flagella da bu fazda oluşmaya başlar (Bailie, 1964; Junqueira ve Carneiro, 2003).

Cap fazında; akrozomal vezikülün şekli değişerek çekirdek ön yarımını saran akrozomal başlığı oluşturur (Junqueira ve Carneiro, 2003).

Akrozomal fazda; spermatid ön kutbu bazal laminaya bakacak şekilde daha derin olarak Sertoli hücrelerine gömülür ve flagella lümene doğru gelişim gösterir. Çekirdek ve ön kısımdaki akrozom hücre membranına iyice yaklaşırken, hücre stoplazması da arka kutba doğru yer değiştirir. Faz sonunda akrozom çekirdeğin üst 1/3'lük kısmını örter (Russell ve Brinster, 1996; Junqueira ve Carneiro, 2003; Hess, 1990).

Matürasyon fazında; spermatid sitoplazma fazlalığından kurtularak olgun spermatozoon olarak lümene salınır. Geriye kalan sitoplazma atıkları ise Sertoli hücreleri tarafından fagosite edilir (Junqueira ve Carneiro, 2003).

Sonuç

Günümüzde deney hayvanları ile oluşturulan modeller sayesinde elde edilen bilimsel veriler hayvan ve insan kliniğine uyarlanabilmesi açısından büyük önem taşır. Testis ekzokrin ve endokrin fonksiyonları bir arada barındırması açısından erkek hayvanlarda hem üreme ile ilgili hem de metabolizma ile ilgili fonksiyonlara sahiptir. Gerek erkek üreme sistemini gerekse erkek üreme sistemi kaynaklı metabolizma bozukluklarını anlayabilmek için testisin embriyolojisi ve fonksiyonel anatomisi hakkında bilgi sahibi olmak gerekir. Bu derlememizin deney hayvanları üzerinde testis ile ilgili çalışma yapacak araştırmacıları bilgilendirmesi açısından faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

Akosman MS (2009) Yeni Zelanda tavşanında Leydig hücrelerinin sayısının Stereolojik Metodlarla hesaplanması. (Doktora Tezi), Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar.

Andrews FN (1940) Thermo-Regulatory Function of Rat Scrotum. I. Normal Development and Effect of Castration. *Exp Biol Med* 45(3): 867-869.

Baydemir NA (2011) Chromosomal polymorphism of *Rattus rattus* (Linnaeus, 1758) (rodentia: muridae) in Central Anatolia. *Folia Biol (Krakow)* 59(1-2): 31-34.

Beatty RA, Fischberg M (1951) Cell Number in Haploid, Diploid and Polyploid Mouse Embryos. *J Exp Biol* 28: 541-552.

Bremner WJ, Millar MR, Sharpe RM, Sunders PTK (1994) Immunohistochemical localization of androgen receptors in the rat tissue: evidence for stage-dependent expression and regulation by androgen. *Endocrinology* 135: 1227-1234.

Chang C, Chen YT, Yeh SD, Xu Q, Wang RS, Guillouf, Lardy H, Yeh S (2004) Infertility with defective spermatogenesis and hypotestosteronemia in male mice lacking the androgen receptor in Sertoli cells. *PNAS USA* 101: 6876-6881.

Chiasson RB (1994) Laboratory anatomy of the whiterat, WCB McGraw-Hill, Boston.

Cooper G, Schiller AL (1976) Anatomy of the GuineaPig. Harvard university press, Massachusetts.

Craigie EH (1948) Bensley's Practical anatomy of the rabbit. 8th Ed. University of Toronto Press, Toronto. 245-250.

Çöven N (1994) Prenatal ve postnatal dönemdeki ratlarda testisin histogenezisi üzerinde ışık mikroskopik çalışmalar (Doktora Tezi). Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.

Dym M, Fawcett DW (1970) The Blood-Testis Barrier in the Rat and the Physiological Compartmentation of the Seminiferous Epithelium. *Biol Reprod* 3(3): 308- 326.

Flickinger CJ, Baran ML, Howards SS, Herr JC (1999) Degeneration of the Seminiferous Epithelium Following Epididymal Obstruction in Prepubertal Rats. *Anat Rec* 254: 76-86.

França LR, Ogawa T, Avarbock MR, Brinster RL, Russell LD (1998) Germ Cell Genotype Controls Cell Cycle during Spermatogenesis in the Rat. *Germ Cell Genotype Controls Cell Cycle during Spermatogenesis in the Rat. Biol Reprod* 59(6): 1371-1377.

George FW, Peterson KG (1988) Partial characterization of the androgen receptor of the newbornrat gubernaculum. *Biol Reprod* 39(3): 536-539.

Gren EC (1963) Anatomy of the rat. Hafner Publishing Company. New York.

Gren EL (1966) Biology of the Laboratory Mouse. Dover Publications, Inc., New York.

Hess RA (1990) Quantitative and qualitative characteristics of the stages and transitions in the cycle of the rat seminiferous epithelium: light microscopic observations of perfusion-fixed and plastic-embedded testes. *Biol Reprod* 43: 525-542

Holtz W, Foote RH (1978) The Anatomy of the Reproductive system in male Dutch Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) with Special Emphasis Accessory sex glands. *J Morphol* 158: 1-20.

- Jewett MAS**, Thachil, JV, Harris JF (1983) Exocrine function of testis with germinal testicular tumour. *Br Med J* 286(6381): 1849–1850.
- Jost A**, Magre S, Agelopoulou R (1981) Early stages of testicular differentiation in the rat. *Hum Genet* 58: 59– 63.
- Junqueira LC**, Carneiro J (2003) *Temel Histoloji*. (Çeviri Editörü: Prof. Dr. Yener Aytekin, Doç. Dr. Seyhun Solakoğlu). Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 431-443.
- Kalkan Y** (2001) Sıçanlarda Testisin Postnatal Gelişimi Üzerine Histolojik ve Histoşimik Araştırmalar. (Yüksek Lisans Tezi), Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Karl J**, Capel B (1998) Sertoli cells of the Mouse testis originate from the coelomic epithelium. *Dev Biol* 203: 323–333.
- Kerr JB**, Knell CM (1988) The fate of fetal Leydig cells during the development of the fetal and postnatal rat testis. *Development* 103: 535–544.
- Koopman P**, Munsterberg A, Capel B, Vivian N, Lovell-Badge R (1990) Expression of a candidate sex-determining gene during mouse testis differentiation. *Nature* 348: 450–452.
- Kraus WL**, Lis JT (2003) PARP goes transcription. *Cell* 113: 677-683.
- Kuş İ**, Zarasız İ, Akpolat N, Ögetürk M, Kuş MA, Özen OA, Sarsılmaz M (2008) Deneysel Formaldehit Zehirlenmesinde Omega-3 Yağ Asitlerinin Testislerdeki Antiapoptotik Etkileri: İmmunohistokimyasal Bir Çalışma. *Fırat Tıp Derg* 13(3): 162-166
- Levine E**, Cupp AS, Skinner MK (2000) Role of Neurotrophins in rat embryonic testis morphogenesis (cord formation). *Biol Reprod* 62: 132-142.
- Levy S**, Serre V, Hermo L, Robaire B (1999) The effects of aging on the seminiferous epithelium and the blood–testis barrier of the Brown Norway rat. *J Androl* 20: 356-365.
- Lin PH**, Huang KH, Tian YF, Lin CH, Chao CM, Tang LY, Hsieh KL, Chang CP (2021) Exertional heat stroke on fertility, erectile function, and testicular morphology in male rats. *Sci Rep* 11:3539.
- Maloney SK**, Shepherd KL, Bakker AJ (2005) Contractile physiology and response to temperature changes of the tunica dartos muscle of the rat. *Pflugers Arch* 451: 489–497.
- Martínez-Berganza MT**, Sarría L, Cozcolluela R, Cabada T, Escolar F, Ripa L (1998) Cysts of the tunica albuginea: sonographic appearance. *AJR* 170(1): 183-185.
- McLaughlin CA**, Chiasson RB (1990). *Laboratory Anatomy of the Rabbit*. Wm. C. Brown Company Publisher, 8th Ed., Iowa.
- Menissier de Murcia J**, Ricoul M, Tartier L, Niedergang C, Huber A, Dantzer F, Schreiber V., Ame JC, Dierich A, LeMeur M, Sabatier L, Chambon P, and de Murcia G (2003) Functional interaction between PARP-1 and PARP-2 in chromosome stability and embryonic development in mouse. *EMBO J* 22: 2255-2263.
- Merchant-Larios H**, Moreno-Mendoza N (1998) Mesonephric stromal cells differentiate into Leydig cells in the mouse fetal testis. *Exp Cell Res* 244: 230–238.
- Mital P**, Hinton BT, Dufour JM (2011) The blood-testis and blood-epididymis barriers are more than just their tight junctions. *Biol Reprod* 84: 852-858.
- Morton D**, Wetsbrode SE, Wyder WE, Maurer JK, Capen CC (1986) Histologic alterations in the testes of laboratory rabbits. *Vet Pathol* 23: 214-217.
- Nielsen HC**, Torday JS (1983) Anatomy of fetal rabbit gonads and the sexing of fetal rabbits. *Lab Anim* 17: 148-150.
- Nishino K**, Yamanouchi K, Naito K, Tojo H (2001) Characterization of mesonephric cells that migrate into the XY gonad during testis differentiation. *Exp Cell Res* 267: 225–232.
- Ogbuwu IP**, Okoli, IC, Iloeje MU (2009) Semen quality characteristics, reaction time, testis weight and seminiferous tubule diameter of buck rabbits fed neem (*Azadirachta indica* A. Juss) leaf meal based diets. *Iran J Reprod Med* 7(1): 23-28.
- Papadopoulos V**, Mukhin AG, Costa E, Krueger KE (1990) The peripheral-type benzodiazepine receptor is functionally linked to Leydig cell steroidogenesis. *J Biol Chem* 265: 3772-3779.
- Romanenko SA**, Perelman PL, Trifonov VA, Serdyukova NA, Li T, Fu B, O'Brien PC, Ng BL, Nie W, Liehr T, Stanyon R, Graphodatsky AS, Yang F (2015) A first generation comparative chromosome map between guinea pig (*Cavia porcellus*) and humans. *PLoS One* 10(5):e0127937.
- Russell LD**, Brinster RL (1996) Ultrastructural observations of spermatogenesis following transplantation of rat testis cells into mouse seminiferous tubules. *J Androl* 17(6): 615-627.
- Sadler TW** (2005) *Langman Medikal Embriyoloji*. 9. Baskıdan Çeviri, Palme Yayıncılık, Ankara.
- Satoh M** (1985) The histogenesis of the gonad in rat embryos. *J Anat* 143: 17–37.
- Simeunovic B**, Strbene M, Bavdek SV (2000) Position and histological structure of the testes in the brown hare (*Lepus europaeus*) during seasonal regression and recrudescence. *Anat Histol Embryol* 29: 73-82.
- Swierstra EE**, Foote RH (1993) Cytology and kinetics of spermatogenesis in the rabbit. *J Reprod Fertil* 5: 309-322.
- Tevosian SG**, Albrecht KH, Crispino JD, Fujiwara Y, Eicher EM, Orkin SH (2002) Gonadal differentiation, sex determination and normal Sry expression in mice require direct interaction between transcription partners GATA4 and FOG2. *Development* 129: 4627–4634.
- Tsunenari I**, Kast A (1992) Developmental and regressive changes in the testes of the Himalayan rabbit. *Lab Anim* 26: 167-179.
- Venge O** (1956) Chromosome Number in Rabbit Blastocysts. *Nature* 177: 384–385.

Vergouwen RP, Jacobs SG, Huiskamp R, Davids JA, de Rooij DG (1991) Proliferative activity of gonocytes, Sertoli cells and interstitial cells during testicular development in mice. *J Reprod Fertil* 93: 233-243.

Wensing CJG (1986) Testicular Descent in the Rat and a Comparison of This Process in the Rat With That in the Pig. *Anat Rec* 214: 154-160.

Wheater PR, Burkitt HG, Daniels VG (1987) *Functional Histology*. Edinburgh London Melbourne and New York. 329-336.

Winstall E, Affar EB, Shah R, Bourassa S, Scovassi IA, Poirier GG (1999) Preferential perinuclear localization of poly (ADP-ribose) glycohydrolase. *Exp Cell Res* 251: 372-378.