



# SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL BAŞLIKLAR - V

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Adnan AYAN

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Cihat ÖNER



IKSAD  
Publishing House

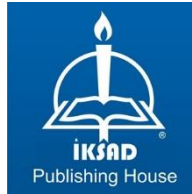
# SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL BAŞLIKLAR - V

## EDİTÖRLER

Doç. Dr. Adnan AYAN  
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Cihat ÖNER

## YAZARLAR

Prof. Dr. Yaşar GÖZ  
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Cihat ÖNER  
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Fatih DEMIREL  
Öğr. Gör. Esin AKARSU ORUNÇ  
Öğr. Gör. Cercis Atahan ATLI  
Ayşegül ÖNER  
Hatice ÖZTÜRK  
Nuran KAZUT  
Muhammed BİCAN  
Veli Burak ÖZ



Copyright © 2024 by iksad publishing house  
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or  
transmitted in any form or by  
any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical  
methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of  
brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses  
permitted by copyright law. Institution of Economic Development and Social  
Researches Publications®

(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)

TÜRKİYE TR: +90 342 606 06 75

USA: +1 631 685 0 853

E mail: iksadyayinevi@gmail.com

www.iksadyayinevi.com

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

Iksad Publications – 2024©

**ISBN: 978-625-378-107-1**

Cover Design: İbrahim KAYA

December / 2024

Ankara / Türkiye

Size = 16x24 cm

## **İÇİNDEKİLER**

**ÖNSÖZ**.....1

### **BÖLÜM 1**

#### **CANLI ORGANİZMALARDA MİKROPLASTİKLERİN FARMAKOKİNETİĞİ**

Veli Burak ÖZ

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Cihat ÖNER

Hatice ÖZTÜRK.....3

### **BÖLÜM 2**

#### **KANTİTATİF BİR YÖNTEM; STEREOLOJİ**

Ayşegül ÖNER.....27

### **BÖLÜM 3**

#### **OBEZİTE VE SİBUTRAMİN**

Öğr. Gör. Esin AKARSU ORUNÇ

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Cihat ÖNER.....39

### **BÖLÜM 4**

#### **SÜT SİĞİRLARINDA GÖRÜLEN BAZI KALITSAL KUSURLAR**

Öğr. Gör. Cercis Atahan ATLI

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Fatih DEMİREL.....53

### **BÖLÜM 5**

#### **BİTLİS BÖLGESİNDEKİ SOKAK KEDİLERİNDE BULUNAN CRYPTOSPORİDİUM SPP.'NİN YAYGINLIĞI VE MOLEKÜLER KARAKTERİZASYONU**

Prof. Dr. Yaşar GÖZ

Nuran KAZUT

Muhammed BİCAN.....75



## ÖNSÖZ

Akademik çalışmalarda multidisipliner yaklaşım kaçınılmazdır. Bu kitap, bilimsel araştırmanın farklı alanlarına ilişkin beş bölümünden oluşmaktadır ve yeni başlıkları ile bilim havuzu içerisinde araştırma yapan akademisyenlere bir bakış sağlaması ve güncel bilgilerle ilgilenen sağlık bilimleri araştırmacıları için bir kaynak olması ümidi ile hazırlanmıştır.

Bu kitap daha önce sizlere sunulmuş olan “SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL BAŐLİKLER” serisinin beşinci kitabı olarak, farklı sağlık ve disiplin alan uzmanları tarafından çeşitli konular ile güncel bilgiler ve çalışmaları kapsamaktadır.

Kitabın yazılma sürecinde emeği geçen İKSAD Publishing House çalışanlarına ve kitap bölüm yazarlarımıza teşekkür ederiz.

Doç. Dr. Adnan AYAN

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Cihat ÖNER

Van – 2024



## BÖLÜM 1

### CANLI ORGANİZMALARDA MİKROPLASTİKLERİN FARMAKOKİNETİĞİ

Veli Burak ÖZ<sup>1</sup>  
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Cihat ÖNER<sup>2</sup>  
Hatice ÖZTÜRK<sup>3</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14567466>

---

<sup>1</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 65040, Van, Türkiye. e-mail: veliburko@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8544-7887>

<sup>2</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye. e-mail: ahmetcihatoner@yyu.edu.tr  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6614-4347>

<sup>3</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 65040, Van, Türkiye. e-mail: htcoztrk300@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5409-9885>





## GİRİŞ

Çevrede uzun yıllar boyunca kalıcılığını sağlayabilen plastik atıklar çeşitli fiziksel, kimyasal ve biyolojik faktörlerin etkisiyle parçalanarak daha küçük boyuttaki plastikleri meydana getirebilirler. Fotoliz, hidroliz veya ısıya maruz kalan plastik atıklar bozunabilir ve küçük plastik parçalar meydana gelebilir. Ayrıca fiziksel olarak aşınan ve bakteri ve mantarların görev almasıyla biyolojik olarak bozulan plastik atıklar daha küçük boyuttaki plastik parçalara dönüşürler. Bu küçük plastiklere mikroplastikler (MP) adı verilmektedir. (Ta ve Babel, 2019). Mikroplastiklerin kaynakları genellikle ikiye ayrılır: birincil mikroplastikler ve ikincil mikroplastikler. Birincil mikroplastikler kozmetik ürünler, kişisel bakım malzemeleri ve endüstriyel uygulamalarda doğrudan üretilirken, ikincil mikroplastikler daha büyük plastik nesnelerin çevresel faktörlerle parçalanmasıyla oluşur (Andrady, 2017). Birçok araştırmacı tarafından farklı olarak tanımlanan mikroplastikler boyut aralığı 5 mm'den küçük olan plastik parçacıklar olarak tanımlanmıştır (Ta ve Babel, 2019, Öner ve Kılınç, 2021).

Mikroplastiklerin çevresel maruziyetinin canlıların sağlığı üzerindeki etkileri henüz tam olarak anlaşılmamıştır (Koelmans ve ark,2020). Bu küçük plastik partiküller, su, hava ve gıda yoluyla çevrede yaygın olarak bulunur (Prata, 2023). Dahası, mikroplastikler, her bir partikülün polimer türü, kimyasal bileşimi (örn. katkı maddeleri), aşınma deseni, renk, boyut, şekil ve adsorbe edilen maddeler (örn. biyolojik kirlenme ve kirleticiler) açısından benzersiz bir kombinasyon sunduğu, toksisite değerlendirmesini engelleyen heterojen partiküllerin bir karışımıdır (Koelmans ve ark,2020).

Mikroplastiklerin çevredeki hareketliliği, fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlıdır. Polimer türleri, boyutları, yoğunlukları ve çevresel faktörlerle etkileşimleri, çevredeki yayılımlarını belirleyen temel unsurlardır. Mikroplastikler, denizlerden kara ekosistemlerine, hatta atmosferik taşıma yoluyla uzak bölgelere kadar yayılabilir (Horton ve Dixon, 2018, Öner ve Kılınç, 2021).

Mikroplastiklerin insan sağlığı üzerindeki etkileri, kimyasal bileşimleri, boyutları, yüzey özellikleri ve biyoyararlanımları gibi fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Bu partiküller, sindirim ve

solunum sistemleri başta olmak üzere insan vücuduna çeşitli yollarla girebilir. Mikroskobik boyutları nedeniyle hücresel seviyede içselleştirilmeleri mümkündür ve biyolojik süreçlerde potansiyel toksik etkilere yol açabilirler. Mikroplastiklerin insan vücudundaki yolu ve etkileri hakkında bilgilerimiz hâlâ yetersizdir. İnsan sağlığı üzerindeki olası etkilerini anlayabilmek için öncelikle farmakokinetik süreçlerinin (yani partiküllerin vücut içinde nasıl hareket ettiğinin) ve ardından farmakodinamik etkilerinin (hedef dokularda neden olduğu tepkilerin) incelenmesi gerekmektedir. Şu ana kadar mikroplastiklerin insan vücudundaki emilim, dağılım, metabolizma ve atılımı (ADME) üzerine elde edilen verilerin bütüncül bir şekilde değerlendirilmediği bilinmektedir. (Prata, 2023).

### **Mikroplastiklerin Emilimi**

Mikroplastiklerin emilimi, farmakokinetik sürecin başlangıç aşaması olarak, bu partiküllerin organizmaların vücuduna çeşitli yollarla girmesini içerir. Zaman içinde yapılan birçok araştırma, mikroplastiklerin emilim mekanizmalarını derinlemesine inceleyerek, bu mekanizmaların organizma türleri, partiküllerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, maruz kalma süresi gibi faktörlere nasıl bağlı olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, mikroplastiklerin organizmalar üzerinde potansiyel toksik etkiler oluşturma süreçleri de farklı senaryolarda ele alınmıştır. Bu çalışmalar, mikroplastiklerin emiliminin, partiküllerin yüzey özellikleri ve vücutta nasıl hareket ettikleri ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir. Özellikle, mikroplastiklerin su kirliliği üzerindeki etkileri ve bu etkilerin organizmalara nasıl sirayet ettiği üzerinde yapılan araştırmalar, çevresel ve sağlık açısından daha fazla bilgi edinmemizi sağlamaktadır (Siwach ve ark, 2024).

İnsanlar için mikroplastiklere maruz kalmanın ana yolları yutma, soluma ve dermal temastan oluşmaktadır (Powell ve ark,2007). Mikroplastik partiküllerinin içselleştirilmesi ve taşınması, boyut, yüzey yükü ve hidrofobiklik gibi fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak değişiklik gösterir. Hidrofobik mikroküreler, genellikle daha yüksek emilim oranlarına sahiptir (Eldridge ve ark,1990). Ayrıca, daha küçük partiküllerin hücreler tarafından alınma süreci daha hızlı gerçekleşir, Polistiren (PS) partiküllerinin mezenterik dolaşıma ulaşma süresi, partikül boyutuna bağlı olarak değişir. 0,05 µm

boyutundaki PS partikülleri sıçanlarda yaklaşık 6 saat içinde mezenterik dolaşıma ulaşırken, 1 µm boyutundaki partiküller bu sürece 12 saat kadar bir zaman alır (Jani ve ark., 1992). Mikroplastiklerin içselleştirilmesi bireyin yaşına, sağlık durumuna ve sindirim sistemi işleyişine göre değişebilir. Yaşlı farelerde Polipropilen (PP) ve mezenterik lenf düğümlerinde daha fazla partikül birikimi gözlemlenmiştir. Bu durum, sindirim sistemindeki daha yavaş geçiş süresi veya partiküllerin daha yavaş temizlenmesiyle açıklanabilir (LeFevre ve ark., 1989). Ayrıca, epitelyal geçirgenliğin arttığı inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) gibi sağlık koşullarında mikroplastiklerin biyoyararlanımı önemli ölçüde artabilir (Stock ve ark., 2019). Gerçekten de İBH'li bireylerin dışkılarında sağlıklı kişilere kıyasla daha yüksek mikroplastik konsantrasyonu tespit edilmiştir (Yan ve ark., 2022). Bununla birlikte, İBH ile dışkıda artan mikroplastik yoğunluğu arasındaki ilişki henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (Keinänen ve ark., 2021).

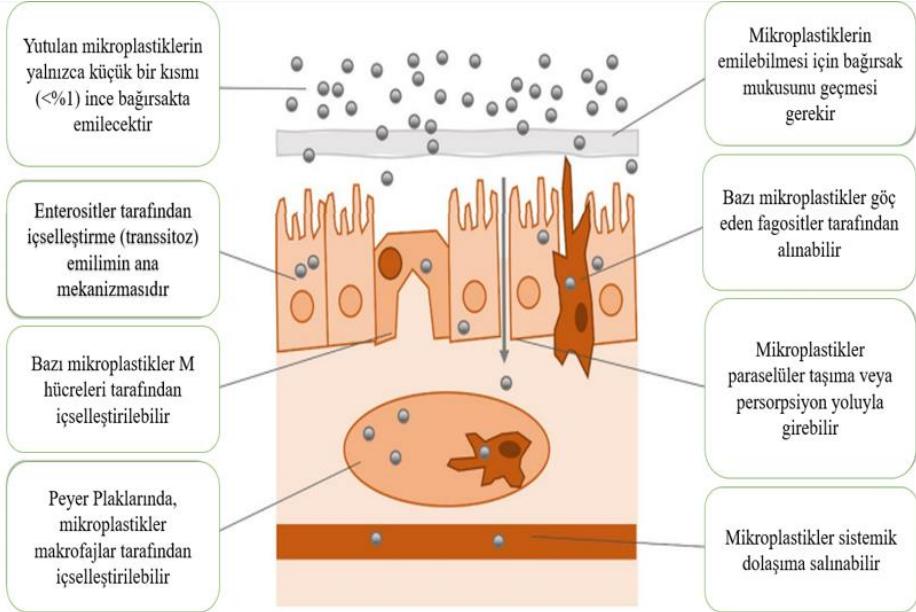
### **Gastrointestinal Absorpsiyon**

Sindirim sistemi, besin maddeleri ve elektrolitlerin parçalanması ve vücuda alınmasında kritik bir rol oynar. Bu süreç, büyük ölçüde ince bağırsakta gerçekleşir. İnce bağırsak, mikroplastiklerin emilimi açısından da önemli bir işlev görebilir. Mikroplastiklerin bağırsak mukozasıyla etkileşimi, bu partiküllerin mukus tabakasını geçme yeteneklerine bağlıdır, organik madde veya bağırsak içeriğinden oluşan bir korona oluşumu veya küçük parçacık boyutları nedeniyle kolaylaştırılmıştır (Powell ve ark., 2007; Szentkuti, 1997). Bağırsak mukusunu geçtikten sonra, partiküller bağırsak epiteli ile etkileşime girer ve aşağıdaki mekanizmalarla içe alınır:

1. Transitoz: daha küçük parçacıkların enterositler tarafından alınması ve taşınması
2. M hücreleri veya Peyer plaklarına bitişik bağırsak mukozasındaki diğer hücreler tarafından içselleştirme
3. Konsantrasyon gradyanlarına ve parçacık boyutlarına bağlı olarak hücreler arasındaki boşluklar yoluyla, sıkı bağlantı bütünlüğü tehlikeye girdiğinde artan hücre içi taşıma

4. Daha büyük parçacıklar için hücre yenilenmesi sırasında villustaki boşluklar, makrofajların göçü sırasında sıkı bağlantıların açıklıkları veya epitel hasarı yoluyla persorpsiyon
5. Göçmen fagositler tarafından doğrudan bağırsak lümeninden alım (Delon ve ark,2022).

Peyer plakları (PP), organize bağırsak lenfoid folikülleri, partikül alımının temel yollarından biri olarak incelenmiştir. PP ile ilişkili özel epitel hücreleri olan M hücreleri daha önce ana içselleştirme yolu olarak kabul edilmekte iken, son zamanlarda özellikle daha küçük partiküller için PP'ye bitişik bağırsak mukozasındaki enterositler tarafından alımla kıyaslandıklarında daha az önemli oldukları düşünülmektedir (Delon ve ark., 2022). Sentetik partiküller genelde yalnızca PP'yi saran bağırsak villuslarında yer alır, muhtemelen IgA üretimi ile teşvik edilmektedir ve endositoz yolu ile epitel hücreleri tarafından içselleştirilmesiyle sonuçlanmaktadır (Jani ve ark., 2011).



**Şekil 1:** İnce Bağırsakta Mikroplastiklerin emilim mekanizmaları (Prata,2023)

PP'deki partiküller vücuda girdikten sonra makrofajlar tarafından yakalanır ve lenfatik sisteme taşınarak mezenterik lenf düğümlerine veya sistemik dolaşıma ulaşır. Bu süreçte karaciğer atlanır (LeFevre ve ark., 1978) veya partiküller portal kan dolaşımı yoluyla önce karaciğere taşınır, ardından sistemik dolaşıma katılarak akciğerlere ulaşır. Akciğerlerde biriken partiküller, pulmoner makrofajlar tarafından tutulur ve mukosilyer taşıma sistemi aracılığıyla dışarı atılır (LeFevre ve ark., 1980). Diğer giriş yolları arasında mide epitelindeki makrofajlar tarafından alım (Jani ve ark. , 1992) ve epitelin hücreler arası boşluklarından lamina propriyaya translokasyon ile lenfatiklere giriş (Sanders ve Ashworth, 1961) bulunmaktadır. Aksine mikroplastikler, komşu villuslara göç eden ve partikülleri bağırsak lümenine döken makrofajlar (LeFevre ve ark., 1978) veya bağırsak epitel hücrelerinin hızlı döngüsü aracılığıyla PP'den elimine edilebilir ve bu durum hücre içi partikülleri ortadan kaldırır (Stock ve ark. , 2019). Araştırmalara göre,  $\leq 20$   $\mu\text{m}$  boyutundaki polistiren partiküllerinin bağırsaktan emilim oranının %0,1 ila %1 arasında olduğu tahmin edilmektedir (Carr ve ark., 1996). Bu durum, çevresel maruziyet sonrasında mikroplastiklerin yalnızca küçük bir kısmının vücuda alınabildiğini göstermektedir. PP ile ilgili mekanizmalar daha küçük partiküllerle (örneğin  $\leq 10$   $\mu\text{m}$ ) sınırlı olabilir, ancak daha büyük partiküllerin emilimi genellikle farklı mekanizmalarla sağlanır. Bu mekanizmalar arasında, fagozitler aracılığıyla alım veya partiküllerin persorpsiyon yolu (bağırsak epitelinden geçişi) yer alabilir (Hussain ve ark., 2001).

### **Dermal Emilim**

Çevresel partiküller, özellikle havadakiler, dermal temas yoluyla da vücuda girebilir. Ancak mikroplastiklerin dermal temas yoluyla alımının genellikle sınırlı olduğu düşünülmektedir. Bu durum, nanoplastikler ( $< 100$  nm) ve monomerlere veya katkı maddelerine doğrudan maruziyet gibi bazı istisnalar dışında geçerlidir (Revel ve ark., 2018). İnsan derisindeki stratum corneum bariyeri nedeniyle, 0,1 ile 2,1  $\mu\text{m}$  boyutlarındaki polistiren (PS) partiküllerinin deri üzerinden geçişi kaydedilmemiştir (Chen ve ark., 1999).

## Solunum Yoluyla Emilim

Mikroplastiklere solunum yoluyla maruz kalma, kirli havanın solunmasıyla meydana gelir. Bu süreçte, hava yollarındaki impaksiyon, durdurma ve sedimantasyon mekanizmaları devreye girerek partikülleri havadan uzaklaştırır. Alveolar bölgeye birikim, özellikle 5 µm'den küçük partiküllerde daha belirgin olurken, daha büyük partiküller (%0,5-5 oranında) daha az etkili bir şekilde birikir (Snipes ve ark., 1984). Solunan mikroplastiklerin alveolar bölgeye ulaşma oranı, partikül boyutuna ve türlere göre önemli ölçüde değişir. Örneğin, 2,5-5,0 µm boyutundaki polistiren (PS) partiküllerinin kadınlarda alveolar bölgeye ulaşma oranı %30,6 ile %53,6 arasında değişmekte olup, daha büyük partiküller için oran daha düşük değerlere karşılık gelmektedir (Pritchard ve ark., 1988). Benzer şekilde, buzağılarda 3,3 µm PS partiküllerinin alveolar bölgeye ulaşma oranı %34-52 arasında rapor edilmiştir (Jones & Bull, 1987). Solunum yollarındaki partiküller, mukosilyer taşıma mekanizmasıyla uzaklaştırılır. Bu sistem, solunum yollarını kaplayan mukusun, partikülleri farinkse doğru hareket ettirerek yutulmasını sağlar.

Araştırmalar, 3 µm boyutundaki polistiren (PS) partiküllerinin nazal instilasyonunu incelemiştir. Köpeklerde yapılan bir çalışma, partiküllerin %90'ının üç gün içinde temizlenerek dışkı yoluyla atıldığını ve 30 gün sonra nazal boşlukta sadece %0,1'inin kaldığını göstermiştir (Whaley ve ark., 1986). 5 µm'den büyük partiküller genellikle hava yoluyla alveollere ulaşamaz, ancak daha büyük mikroplastikler pulmoner kılcak damar ağında sıkışarak akciğerlerde birikebilir (Slack ve ark., 1981). Bu durum, akciğer dokusundaki dar damar yapısı nedeniyle meydana gelir ve büyük partiküllerin daha derin solunum yollarına geçişini sınırlar. Nitekim, insan akciğer biyopsilerinde yalnızca 5,5 µm'den küçük mikroplastikler tespit edilmiştir. Ancak, incelemeler liflerin 8,1 ila 16,8 µm arasında değişen boyutlara sahip olduğunu göstermektedir (Amato-Lourenço ve ark., 2021). Alveollerde partiküllerin içselleştirilmesi çeşitli mekanizmalarla gerçekleşebilir:

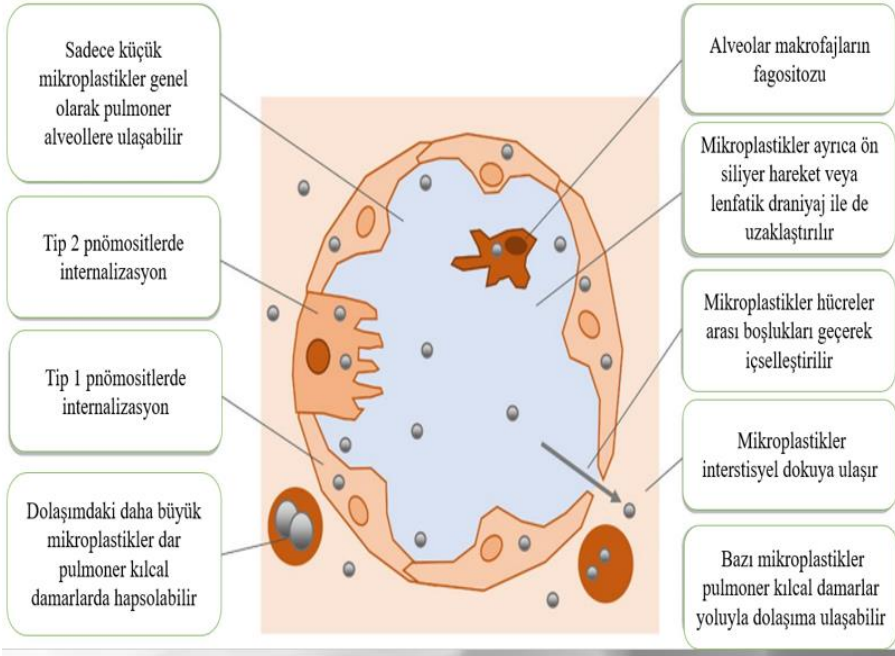
1. Veziküler Göç (Transsitoz): Tip I pnömositler ve kapiller endotel hücreleri, vezikül aracılığıyla partikülleri içselleştirerek dolaşım sistemine geçişini sağlar.

2. Hücreler Arası Geçiş: Partiküller, alveolar epitel hücreleri arasındaki boşluklardan geçerek dokuya ulaşabilir.
3. Fagositoz: Alveolar makrofajlar gibi bağışıklık hücreleri, partikülleri tanıyıp yutarak siliyer hava yollarına taşır. Bu, partiküllerin akciğerlerden temizlenmesini sağlayan ana savunma mekanizmalarından biridir.
4. Ön Siliyer Hareket ve Lenfatik Drenaj: Sıvı ve partiküller, mukosilyer hareket ve lenfatik sistem yoluyla alveollerden uzaklaştırılır. Bu mekanizma özellikle 10  $\mu\text{m}$ 'den küçük partiküller için etkilidir (Morrow, 1973).

Alveolar makrofajlar, 1  $\mu\text{m}$  boyutundaki mikroplastikleri, özellikle polistiren (PS) partiküllerini, fagosite ederek akciğerlerde temizleme sürecine katkıda bulunabilir (Makino ve ark., 2003). Mikroplastiklerin varlığı, akciğerlerdeki mikrovasküler geçirgenliği değiştirerek içselleştirme süreçlerini modüle edebilir (Hamoir ve ark., 2003). Solunan mikroplastiklerin sistemik yayılımı da gözlemlenmiştir. Sıçanlarda yapılan çalışmalar, 0,02, 0,1 ve 1  $\mu\text{m}$  boyutundaki PS partiküllerinin iç organlara, özellikle karaciğer, dalak, bağırsak, böbrek ve rahim gibi dokulara dağıldığını göstermektedir (Sarlo ve ark., 2009). Partiküllerin alveollerden temizlenmesi, çeşitli mekanizmalarla gerçekleşir:

- **Mukosilyer Taşıma ve Yutma:** Solunum yollarındaki partiküller, mukosilyer taşıma ile farinkse taşınarak yutulabilir ve dışkı ile vücuttan atılabilir (Morrow, 1973).
- **Safra Yolu ile Atılım:** Dolaşıma giren partiküller, karaciğer tarafından safra yoluyla sindirim sistemine aktarılıp dışkı ile elimine edilebilir.
- **Alveolar Hücre Dönüşümü (Deskuamasyon):** Alveolar hücreler, doğal yenilenme süreçleriyle dökülerek partikülleri uzaklaştırabilir.
- **Fagositoz ve Enzimatik Aktivite:** Alveolar makrofajlar, partikülleri fagosite ederek enzimlerle parçalar veya mukosilyer sisteme taşır.





**Şekil 2:** Akciğer alveolar bölgesinde mikroplastiklerin emilim mekanizmaları (Prata,2023)

Araştırmalar, daha fazla toz maruziyeti bildiren bireylerin dışkılarında daha yüksek mikroplastik konsantrasyonları olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, aynı zamanda daha yüksek şişe suyu ve paketli yiyecek tüketimiyle de ilişkilendirilmiştir (Yan ve ark., 2022). Alveolar maruziyetten sonra akciğer temizlenmesinin yarılanma süreleri, deneyler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Örneğin:

- **Buzağılar:** 3,3  $\mu\text{m}$  polistiren (PS) için yarılanma süresi yaklaşık 0,5 saat olarak belirlenmiştir (Jones & Bull, 1987).
- **Kobay ve Sıçanlar:** 3, 9 ve 15  $\mu\text{m}$  PS partikülleri için temizlenme süreleri 0,5 ila 1 gün arasında değişmiştir (Snipes ve ark., 1988).
- **Sıçanlar:** 0,02, 0,1 ve 1  $\mu\text{m}$  PS partikülleri için yarılanma süreleri 18 ila 44 gün arasında gözlemlenmiştir (Sarlo ve ark., 2009).
- **Köpekler:** 3  $\mu\text{m}$  PS için yarılanma süresi 820 gün, 7 ve 13  $\mu\text{m}$  PS için ise 1000 günü aşmıştır (Snipes ve ark., 1984).

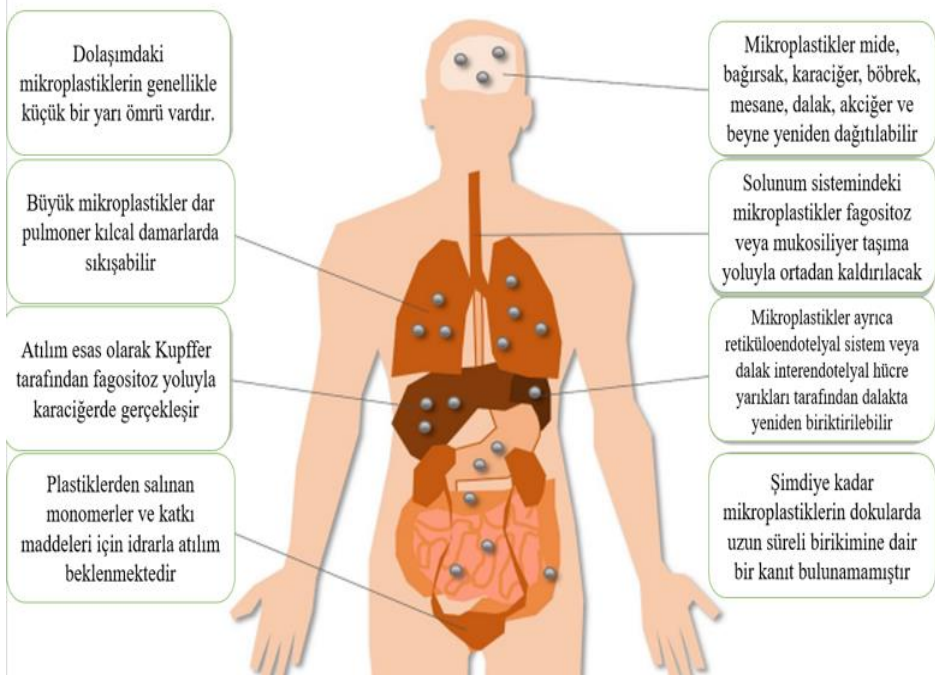
Bu veriler, partikül boyutunun alveollerdeki temizlenme hızını doğrudan etkilediğini göstermektedir. Özellikle 9 µm gibi daha büyük partiküllerin temizlenme süreci, daha küçük partiküllere kıyasla genellikle daha yavaştır (Snipes ve ark., 1988). Baskın temizleme mekanizması, partikül boyutuna göre değişir. Daha büyük partiküller için, mukosilyer taşıma, akciğerlerdeki temizleme sürecinde başlıca rol oynar. Ancak, daha küçük partiküller (örneğin <9 µm) için, akciğerle ilişkili lenf düğümlerine translokasyon, zamanla azalan bir oranla gerçekleşir (Snipes & Clem, 1981). Gerçekten de, 10 µm'den büyük partiküller için lenfatik klerens çok daha az etkili görünmektedir (Snipes ve ark., 1984). Sıçanlar ve kobaylarda yapılan çalışmalar, akciğer yükünün sadece %1'inin, başlangıçtaki en küçük boyut olan 3 µm partiküllerinin pulmoner lenf nodlarına translokasyonunu göstermiştir (Snipes ve ark., 1988).

### 3.1 Dağılım

Mikroplastiklerin içselleştirilmesi genellikle dolaşım sistemine geçişle sonuçlanır. Ancak, mikroplastikler dolaşımdan hızla temizlenir. Farelerde yapılan araştırmalara göre, 0,1-1 µm boyutundaki polistiren (PS) partiküllerinin dolaşımdaki yarı ömrü 1,4 ila 4,9 dakika arasında değişmektedir; daha küçük partiküller daha uzun süre dolaşımda kalma eğilimindedir (Simon ve ark., 1995). Araştırmalar, 0,2-0,3 µm boyutundaki polistiren (PS) mikroplastiklerinin farelere ağız yoluyla verilmesinden sadece bir saat sonra çeşitli organ ve sistemlerde tespit edilebildiğini göstermektedir. Bu partiküller sindirim sisteminde (mide, bağırsak, karaciğer), dolaşım sisteminde (kalp, kan, akciğer kapillerinde), böbrek sisteminde (böbrek, mesane) ve hatta beyinde bulunmuştur.

Dolaşımdaki mikroplastiklerin hedef organları arasında akciğerler, karaciğer ve dalak yer almaktadır (Prata,2023). Büyük mikroplastik partiküller, arteriyovenöz anastomozların mevcut olmadığı durumlarda genellikle dolaşımdaki ilk vasküler yatakta, özellikle akciğerlerin kılcıl damarlarında sıkışabilir (Wagner ve ark., 1969). Bu tıkanma, kılcıl damarların dar yapısı nedeniyle meydana gelir. Özellikle 7 µm'den büyük partiküllerin kılcıl damarlarda hapsolme olasılığı yüksektir. Buna karşılık, daha küçük partiküller (örneğin <5 µm), dolaşımdan genellikle retikülo-endotelial sistemin (RES) makrofajları tarafından temizlenir (Prata,2023).

Köpeklerde yapılan çalışmalar, farklı boyutlardaki polistiren-divinilbenzen (PS-DVB) partiküllerinin doku dağılımını göstermektedir. 3 ve 5 µm boyutundaki partiküller, 24 saat sonunda ağırlıklı olarak karaciğer ve dalakta birikmiştir. Buna karşılık, 7 µm partiküller daha yavaş yer değiştirerek, 24 saat sonunda %43'ü akciğerlerde ve %7'si karaciğerde bulunmuş, 4 hafta sonra ise akciğerlerde %26-37, karaciğerde %20-28 oranında birikme gözlenmiştir. Bu yavaş dağılımın, partiküllerin fagositozla temizlenmesi ve makrofajların göçüyle ilgili olduğu düşünülmektedir. Daha büyük partiküller olan 12 µm PS-DVB ise yalnızca akciğerlerde bulunmuş ve 4 hafta sonunda başka dokulara anlamlı bir şekilde dağılmamıştır (Kanke ve ark., 1980). Benzer şekilde, sıçanlarda yapılan çalışmalar, partikül boyutuna bağlı doku birikimini doğrulamaktadır. Sıçanlarda 0,2 µm PS partikülleri dalağa, 1,0 µm partiküller karaciğere ve 4,0 µm partiküller akciğerlere transfer edilmiştir (Gao ve ark., 1997).



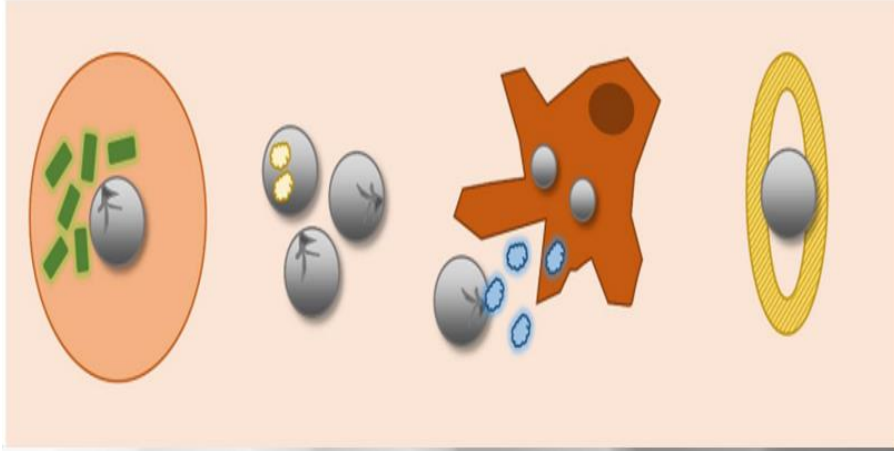
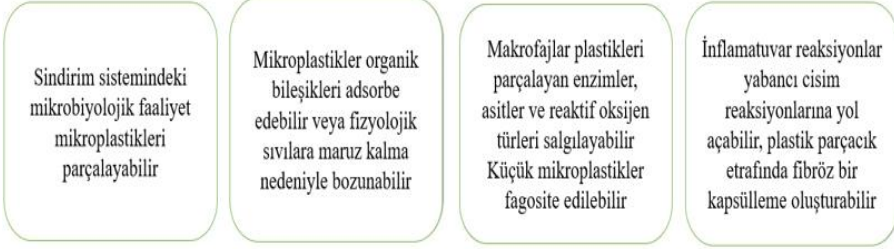
**Şekil 3:** Mikroplastiklerin insan vücudundaki dağılımı (Prata,2023)

## Mikroplastiklerin Metabolizması

### Biyolojik Bozunma

Biyolojik bozunma, insan vücudunda polimerlerin kimyasal yapısının zamanla parçalanması olarak tanımlanır (Williams, 1976). Bu süreç, enzimler veya hücrel metabolik mekanizmalar gibi biyolojik aktivitelerle gerçekleşir (Ali ve ark., 1994). Mikroplastiklerin insan vücudundaki biyolojik bozunması, çeşitli kimyasal yollarla olabilir:

- Hidroliz: Su moleküllerinin polimer zincirlerini kırması, özellikle polyester türü plastiklerde yaygındır (Bischoff, 1972).
- Oksidasyon: Serbest radikallerin polimer yapılarını oksitleyerek kimyasal bağları koparması.
- Dekarboksilasyon: Polimer zincirlerinden karbondioksitin ayrılması.



Şekil 4: Mikroplastiklerin insan vücudundaki biyolojik bozunma mekanizmaları (Prata,2023)

Plastiklerin bozunma potansiyeli, yapısal özelliklerine ve çevresel koşullara bağlıdır. İnsan vücudundaki enzimatik sistemler, kimyasal yapıya bağlı olarak belirli plastik türlerine karşı özelleşebilir veya adaptasyon gösterebilir (Kulkarni, 1965).

Sindirim sistemi, mikroplastiklerin bozulmasına potansiyel olarak katkıda bulunabilir. Ancak yaygın plastik türleri, örneğin polistiren (PS), polietilen (PE), polipropilen (PP), polietilen tereftalat (PET) ve polivinil klorür (PVC), genellikle insan sindirim sıvılarına karşı dirençlidir (Stock ve ark., 2020). Bazı durumlarda, PS mikroplastikleri lipidlerle veya lipaz enzimleriyle etkileşime girerek lipid sindirimini bozabilir (Tan ve ark., 2020). Ayrıca, insan kolonik mikrobiyotası ile etkileşim, PET mikroplastiklerinin yüzey özelliklerinde önemli değişiklikler ve yapısal bozulma ile sonuçlanmıştır. Bu, bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde değişikliklere yol açabilir (Tamargo ve ark., 2022).

Mikrobiyal aktivitenin yanı sıra, içselleştirilmiş mikroplastikler, fizyolojik ortamın etkisiyle veya iltihaplanma gibi bağışıklık tepkileri nedeniyle parçalanabilir. Organik bileşiklerin, özellikle amino asitlerin, mikroplastik yüzeylerine adsorpsiyonu, bu süreçleri daha da etkileyebilir (Kojima, 1975). Hidrofobik yüzeyler, plazma proteinleri (örneğin albümin, IgG ve von Willebrand faktörü) ile güçlü etkileşimlere girerek biyolojik bozunmayı etkileyebilir (Tang ve ark., 2008).

Adsorbe edilen proteinler, mikroplastik yüzeylerinde hücrelerin bağlanmasını ve yapışmasını destekleyen bir matris oluşturabilir. Bu proteinler, hücre yüzeyindeki integrinlere bağlanarak hücre yapışmayı ve biyolojik tepkileri kolaylaştırır (Junge ve ark., 2012).

Mikroplastiklerin içerdiği monomerler genellikle doğrudan antijen olarak tanınmaz, bu nedenle bağışıklık tepkileri adaptif değil, daha çok doğuştan gelen bağışıklık tepkilerine dayanır (Anderson & McNally, 2011). Bununla birlikte, içselleştirilmiş mikroplastikler, çevredeki organik maddelerle önceki etkileşimlerinden kaynaklanan adsorbe proteinler içerebilir ve bu proteinler bağışıklık sistemini tetikleyebilir. Ayrıca, mikroplastikler hücrelerde mekanik hasara veya oksidatif strese neden olarak inflamatuvar yanıtları artırabilir.

Akut enflamasyon ilk olarak oksijen ara ürünleri ve sitokin aracılığıyla salgılayan kan kaynaklı polimorfonükleer lökositlerle gelişir, biyolojik bozunmada rol oynayan ve fibröz bir kapsülün gelişimini destekleyen kalıcı yabancı cisim dev hücreleri (FBGC'ler) ve makrofajlarla karakterize kronik bir yabancı cisim reaksiyonuna ilerler (Anderson & McNally, 2011). FBGC'ler ve makrofajlar, daha küçük partikülleri fagosite edebilir ve aynı zamanda yüzeydeki polimerlerin bozulmasını hızlandıran enzimler, reaktif oksijen türleri ve asitler salgılar. Bu kimyasal ürünler, partiküllerin daha küçük bileşenlere ayrılmasını sağlar ve vücutta inflamatuvar süreçleri sürdürebilir (Junge ve ark., 2012). Lökositler, inflamatuvar reaksiyonlarda polimerlerin fagositoz ve biyodegradasyon yoluyla uzaklaştırılmasında kritik bir rol oynar.

Hidroliz mekanizması, polimerlerde karboksil grubundaki oksijen atomunun protonlanmasıyla başlar ve bir amin ile asit oluşumuyla devam eder. Bu süreç, yeni ester bağlarının su ile parçalanmasıyla tamamlanır (Ali ve ark., 1994). Hidrolitik lizozomal enzimler, sentetik polimerlerin yavaş parçalanmasına katkıda bulunabilir (Williams, 1976). Proteinazlar ve peptidazlar ester bağlarının hidrolizine neden olabilir (Kulkarni, 1965).

Hidrolitik olarak kararlı homokain polimerler, örneğin polietilen ve polipropilen, esas olarak oksidasyon yoluyla bozunur (Ali ve ark., 1994). İnsan vücudunda, polimer oksidasyonunu destekleyen yüksek sıcaklık ve elektromanyetik radyasyon gibi çevresel faktörler genellikle mevcut değildir. Ancak, biyolojik süreçler sırasında aktif fagositler tarafından yüksek oksidatif ortamlar oluşturulabilir.

Oksidasyon tepkimesi, polimer zincirinde kovalent bağların (C-C veya C-O) kopmasına yol açan harici bir enerji kaynağı ile başlatılır. Bu süreç, zincirde serbest radikallerin oluşması ve komşu hidrojen atomlarının koparılmasıyla desteklenir (Ali ve ark., 1994).

### **Mikroplastiklerin Atılımı**

Atılım esas olarak fagositoz veya dışkıdaki bozulmamış partiküllerin safra yoluyla atılımı yoluyla karaciğerde ve idrardaki biyodegradasyon ürünlerinden oluşan böbrekte gerçekleşebilir (Rolland ve ark., 1989). Hidrofobik ve büyük mikroplastikler, dolaşım sisteminde kolayca tanınır ve hızla elimine edilir. (Vonarbourg ve ark., 2006). Örneğin, köpeklerde

intravenöz uygulamadan sonra 3,4 µm'nin karaciğer ve dalağa dağılımı  $\geq 7,4$  µm radyolabelled polistiren divinilbenzen mikro kürelerine göre daha yavaştır (Slack ve ark., 1981). Mevcut veriler deniz memelilerinin bağırsakları da dahil olmak üzere dokularda uzun vadeli birikmeyi desteklemediğinden mikroplastiklerin atılması olasıdır (Nelms ve ark.,2019).

Korunmuş partiküllerin temizlenmesi, esas olarak retiküloendotelial sistemin fagositleri aracılığıyla gerçekleşir. Bu süreçte, karaciğerdeki Kupffer hücreleri öncelikli olarak büyük partiküllerin fagositozunda yer alırken, dalaktaki makrofajlar ve kemik iliği hücreleri de daha küçük partikülleri temizlemeye katkı sağlar (Hartenstein & Martinez, 2019; Ogawara et al., 1999). Partiküller, karaciğerin endotel hücrelerinde ve hepatositlerde işlenebilir, ardından safra yoluyla ekzositozla atılabilir (Handy et al., 2008; Ogawara et al., 1999). Ayrıca, dalakta partiküller interendotel hücre yarıklarında hapsolabilir (Moghimi et al., 1991). Kupffer hücreleri, özellikle büyük sentetik partiküllerin fagositozunda kritik bir rol oynar. Fagositoz, partiküllerin hücreye alınmasını sağlayan bir süreçtir ve bu süreç, partiküller ile hücre arasındaki bağlanma, ardından hücre aktivasyonunu ve membran projeksiyonlarıyla birlikte aktin güdümlü yutmayı içerir (Champion et al., 2008). Partiküllerin yüzeyine adsorbe olan proteinler, bu etkileşimi güçlendirerek fagositozu artırabilir (Champion et al., 2008). Bağlanma sırasında sinyal iletimi de hücrenin doğru şekilde tepki vermesi için kritik öneme sahiptir (Simon & Schmid-Schönbein, 1988). Mikroplastikler daha az ölçüde diğer hücreler tarafından da ortadan kaldırılabilir. Hepatositler ve karaciğer endotel hücreleri partikül temizliğinde küçük bir rol oynar ve daha küçük partikül boyutlarını yakalar (Ogawara ve ark., 1999).

Safradaki atılım, muhtemelen safra kanüllerinin (1-2 µm), safra kanallarının (20 µm) ve lobüler kanalların (20-100 µm) çaplarıyla sınırlı olan daha küçük partikül çapları için daha hızlı görünürken, safra kanalı epitelindeki paraselüler değişim yoluyla kandan daha büyük partiküllerin (1-3 µm) safraya doğrudan salgılanmasıyla atılabilir (Jani ve ark., 1996). Bu durum, türler arası farklılıklar ve olgunlaşmamış gelişimin yanı sıra, 5 µm polistirene maruz kalan balık embriyolarının safra kesesinde neden partiküller bulunduğunu açıklayabilir (Zhang ve ark., 2021). Safra ince bağırsağa salınarak sindirim

sisteminde mikroplastiklerin varlığına katkıda bulunur ve bunlar daha sonra dışkı ile atılır veya yeniden emilir (enterohepatik dolaşım). Dolayısıyla, safra yoluyla eliminasyon da insan dışkılarındaki mikroplastik raporlarına katkıda bulunabilir (Schwabl ve ark., 2019; Zhang ve ark., 2021). Aksine, idrarla atılım sadece küçük moleküler ağırlıklar ve hidrofilik maddeler için mümkündür ve bu nedenle mikroplastikler için olası değildir (Rolland ve ark., 1989).



**KAYNAKÇA**

- Ali, S. A. M., Doherty, P. J., & Williams, D. F. (1994). The mechanisms of oxidative degradation of biomedical polymers by free radicals. *Journal of Applied Polymer Science*, 51, 1389–1398.
- Amato-Lourenço, L. F., Carvalho-Oliveira, R., Júnior, G. R., dos Santos Galvão, L., Ando, R. A., & Mauad, T. (2021). Presence of airborne microplastics in human lung tissue. *Journal of Hazardous Materials*, 416, 126124.
- Anderson, J. M., & McNally, A. K. (2011). Biocompatibility of implants: lymphocyte/macrophage interactions. *Seminars in Immunopathology*, 33, 221–233.
- Andrady, A. L. (2017). The plastic in microplastics: A review. *Marine pollution bulletin*, 119(1), 12-22.
- Bischoff, F. (1972). Organic polymer biocompatibility and toxicology. *Clinical Chemistry*, 18(9), 869–894.
- Carr, K. E., Hazzard, R. A., Reid, S., & Hodges, G. M. (1996). The effect of size on uptake of orally administered latex microparticles in the small intestine and transport to mesenteric lymph nodes. *Pharmaceutical Research*, 13(8), 1205–1209.
- Champion, J. A., Walker, A., & Mitragotri, S. (2008). Role of particle size in phagocytosis of polymeric microspheres. *Pharmaceutical Research*, 25, 1815–1821.
- Chen, T., Langer, R., & Weaver, J. C. (1999). Charged microbeads are not transported across the human stratum corneum in vitro by short high-voltage pulses. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics (Lausanne, Switzerland)*, 48(1), 181–192.
- Delon, L., Gibson, R. J., Prestidge, C. A., & Thierry, B. (2022). Mechanisms of uptake and transport of particulate formulations in the small intestine. *Journal of Controlled Release: official Journal of the Controlled Release Society*, 343, 584–599.
- Eldridge, J. H., Hammond, C. J., Meulbroek, J. A., Staas, J. K., Gilley, R. M., & Tice, T. R. (1990). Controlled vaccine release in the gut-associated

- lymphoid tissues. I. Orally administered biodegradable microspheres target the peyer's patches. *Journal of Controlled Release*, 11, 205–214.
- Foley, C. J., Feiner, Z. S., Malinich, T. D., & Höök, T. O. (2018). A meta-analysis of the effects of exposure to microplastics on fish and aquatic invertebrates. *Science of the Total Environment*, 631-632, 550-559. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.03.046>
- Gao, Q.-P., Hansen, B., & Seljelid, R. (1997). Influence of size, dosage, and surface structure on clearance and tissue distribution of intravenous microspheres. *Drug Delivery*, 4, 93–99.
- Hamoir, J., Nemmar, A., Halloy, D., Wirth, D., Vincke, G., Vanderplassen, A., Nemery, B., & Gustin, P. (2003). Effect of polystyrene particles on lung microvascular permeability in isolated perfused rabbit lungs: role of size and surface properties. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 190(3), 278–285.,
- Handy, R. D., Henry, T. B., Scown, T. M., Johnston, B. D., & Tyler, C. R. (2008). Manufactured nanoparticles: their uptake and effects on fish—A mechanistic analysis. *Ecotoxicology*, 17, 396–409.
- Hartenstein, V., & Martinez, P. (2019). Phagocytosis in cellular defense and nutrition: a food-centered approach to the evolution of macrophages. *Cell and Tissue Research*, 377, 527–547.
- Horton, A. A., & Dixon, S. J. (2018). Microplastics: An introduction to environmental transport processes. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Water*, 5(2), e1268.
- Hussain, N., Jaitley, V., & Florence, A. T. (2001). Recent advances in the understanding of uptake of microparticulates across the gastrointestinal lymphatics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 50(1-2), 107–142.
- Jani, P. U., McCarthy, D. E., & Florence, A. T. (1992). Nanosphere and microsphere uptake via Peyer's patches: observation of the rate of uptake in the rat after a single oral dose. *International Journal of Pharmaceutics*, 86, 239–246.
- Jani, P., Halbert, G. W., Langridge, J., & Florence, A. T. (2011). The uptake and translocation of latex nanospheres and microspheres after oral

- administration to rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 41, 809–812.
- Jones, C. D. R., & Bull, J. R. (1987). Deposition and clearance of radiolabelled monodisperse polystyrene spheres in the calf lung. *Research in Veterinary Science*, 42, 82–91.
- Junge, K., Binnebösel, M., von Trotha, K. T., Rosch, R., Klinge, U. P., Neumann, U., & Lynen Jansen, P. (2012). Mesh biocompatibility: effects of cellular inflammation and tissue remodelling. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 397, 255–270.
- Kanke, M., Simmons, G. H., Weiss, D. L., Bivins, B. A., & DeLuca, P. P. (1980). Clearance of <sup>141</sup>Ce-labeled microspheres from blood and distribution in specific organs following intravenous and intraarterial administration in beagle dogs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69, 755–762.
- Keinänen, O., Days, E. J., Rodriguez, C., Sarrett, S. M., Brennan, J. M., Sarparanta, M., & Zeglis, B. M. (2021). Harnessing PET to track micro- and nanoplastics in vivo. *Scientific Reports*, 11, 11463.
- Koelmans, A. A., Redondo-Hasselerharm, P. E., Nor, N. H. M., & de Ruijter, V. N. (2019). Risk assessment of microplastic particles. *Nature Reviews Materials*, 4(6), 477-487. <https://doi.org/10.1038/s41578-019-0122-1>
- Kojima, K. (1975). Interaction between polymeric materials and tissue – biodeterioration of polymeric materials. *The Bulletin of Tokyo Medical and Dental University*, 22(4), 263–272.
- Kulkarni, R. K. (1965). Brief review of biochemical degradation of polymers. *Polymer Engineering and Science*, 5, 227–230.
- LeFevre, M. E., Boccio, A. M., & Joel, D. D. (1989). Intestinal uptake of fluorescent microspheres in young and aged mice. *Experimental Biology and Medicine*, 190, 23–27.
- LeFevre, M. E., Hancock, D. C., & Joel, D. D. (1980). Intestinal barrier to large particulates in mice. *Journal of Toxicology and Environment Health*, 6, 691–704.
- LeFevre, M. E., Olivo, R., Vanderhoff, J. W., & Joel, D. D. (1978). Accumulation of latex in Peyer's patches and its subsequent appearance

- in villi and mesenteric lymph nodes. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.), 159(2), 298–302.
- Makino, K., Yamamoto, N., Higuchi, K., Harada, N., Ohshima, H., & Terada, H. (2003). Phagocytic uptake of polystyrene microspheres by alveolar macrophages: effects of the size and surface properties of the microspheres. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, 27, 33–39.
- Moghimi, S. M., Porter, C. J. H., Muir, I. S., Illum, L., & Davis, S. S. (1991). Non-phagocytic uptake of intravenously injected microspheres in rat spleen: Influence of particle size and hydrophilic coating. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 177(2), 861–866.
- Morrow, P. E. (1973). Alveolar clearance of aerosols. *Archives of Internal Medicine*, 131(1), 101–108.
- Nelms, S. E., Barnett, J., Brownlow, A., Davison, N. J., Deaville, R., Galloway, T. S., Lindeque, P. K., Santillo, D., & Godley, B. J. (2019). Microplastics in marine mammals stranded around the British coast: ubiquitous but transitory? *Scientific Reports*, 9, 1075.
- Ogawara, K.-I., Yoshida, M., Furumoto, K., Takakura, Y., Hashida, M., Higaki, K., & Kimura, T. (1999). Uptake by hepatocytes and biliary excretion of intravenously administered polystyrene microspheres in rats. *Journal of Drug Targeting*, 7, 213–221.
- Öner AC, Kılınç OÖ (2021). Mikroplastiklerin zehirlilikleri; Sağlık Bilimlerinde Güncel Başlıklar I, 3-19. İKSAD Yayınevi, ANKARA.
- Powell, J. J., Thoree, V., & Pele, L. C. (2007). Diyet mikropartikülleri ve bunların gastrointestinal sistemin toleransı ve bağışıklık duyarlılığı üzerindeki etkisi. *British Journal of Nutrition*, 98, S59-S63.
- Prata, J. C. (2023). Microplastics and human health: Integrating pharmacokinetics. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 53(16), 1489-1511.
- Pritchard, J. N., Jefferies, S. J., & Black, A. (1988). Regional deposition of 2.5 to 5.0  $\mu\text{m}$  polystyrene microspheres inhaled by women. *Annals of Occupational Hygiene*, 32, 939–946.

- Revel, M., Châtel, A., & Mouneyrac, C. (2018). Micro(nano)plastics: A threat to human health? *Current Opinion in Environmental Science & Health*, 1, 17–23.
- Rolland, A., Collet, B., Verge, R. L., & Toujas, L. (1989). Blood clearance and organ distribution of intravenously administered polymethacrylic nanoparticles in mice. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 78(6), 481–484.
- Sanders, E., & Ashworth, C. T. (1961). A study of particulate intestinal absorption and hepatocellular uptake. *Experimental Cell Research*, 22, 137–145.
- Sarlo, K., Blackburn, K. L., Clark, E. D., Grothaus, J., Chaney, J., Neu, S., Flood, J., Abbott, D., Bohne, C., Casey, K., Fryer, C., & Kuhn, M. (2009). Tissue distribution of 20nm, 100nm and 1000nm fluorescent polystyrene latex nanospheres following acute systemic or acute and repeat airway exposure in the rat. *Toxicology*, 263(2-3), 117–126.
- Schwabl, P., Köppel, S., Königshofer, P., Bucsics, T., Trauner, M., Reiberger, T., & Liebmann, B. (2019). Detection of various microplastics in human stool. *Annals of Internal Medicine*, 171, 453.
- Simon, B. H., Ando, H. Y., & Gupta, P. K. (1995). Circulation time and body distribution of <sup>14</sup>C-labeled amino-modified polystyrene nanoparticles in mice. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84(10), 1249–1253.
- Simon, S. I., & Schmid-Schönbein, G. W. (1988). Biophysical aspects of microsphere engulfment by human neutrophils. *Biophysical Journal*, 53(2), 163–173.
- Siwach, S., Bharti, M., Yadav, S., Dolkar, P., Modeel, S., Yadav, P., ... & Negi, R. K. (2024). Unveiling the ecotoxicological impact of microplastics on organisms-the persistent organic pollutant (POP): A comprehensive review. *Journal of Contaminant Hydrology*, 104397.
- Slack, J. D., Kanke, M., Simmons, G. H., & Deluca, P. P. (1981). Acute hemodynamic effects and blood pool kinetics of polystyrene microspheres following intravenous administration. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70(6), 660–664.

- Snipes, M. B., & Clem, M. F. (1981). Retention of microspheres in the rat lung after intratracheal instillation. *Environmental Research*, 24(1), 33–41.
- Snipes, M. B., Chavez, G. T., & Muggenburg, B. A. (1984). Disposition of 3-, 7-, and 13- $\mu$ m microspheres instilled into lungs of dogs. *Environmental Research*, 33, 333–342.
- Snipes, M. B., Olson, T. R., & Yeh, H. C. (1988). Deposition and retention patterns for 3-, 9-, and 15- $\mu$ m latex microspheres inhaled by rats and guinea pigs. *Experimental Lung Research*, 14, 37–50.
- Stock, V., Böhmert, L., Lisicki, E., Block, R., Cara-Carmona, J., Pack, L. K., Selb, R., Lichtenstein, D., Voss, L., Henderson, C. J., Zabinsky, E., Sieg, H., Braeuning, A., & Lampen, A. (2019). Uptake and effects of orally ingested polystyrene microplastic particles in vitro and in vivo. *Archives of Toxicology*, 93, 1817–1833.
- Stock, V., Fahrenson, C., Thuenemann, A., Dönmez, M. H., Voss, L., Böhmert, L., Braeuning, A., Lampen, A., & Sieg, H. (2020). Impact of artificial digestion on the sizes and shapes of microplastic particles. *Food and Chemical Toxicology*, 135, 111010.
- Szentkuti, L. (1997). Light microscopical observations on luminally administered dyes, dextrans, nanospheres and microspheres in the pre-epithelial mucus gel layer of the rat distal colon. *J. Control. Release*, 46, 233–242.
- Ta, A., & Babel, S. (2019). Microplastic pollution in surface water of the chao phraya river in ang thong area. *EnvironmentAsia*, 12(Special issue), 48-53.
- Tamargo, A., Molinero, N., Reinoso, J. J., Alcolea-Rodriguez, V., Portela, R., Bañares, M. A., Fernández, J. F., & Moreno-Arribas, M. V. (2022). PET microplastics affect human gut microbiota communities during simulated gastrointestinal digestion, first evidence of plausible polymer biodegradation during human digestion. *Scientific Reports*, 12, 528.
- Tan, H., Yue, T., Xu, Y., Zhao, J., & Xing, B. (2020). Microplastics reduce lipid digestion in simulated human gastrointestinal system. *Environmental Science Technology*, 54, 12285–12294.

- Tang, L., Thevenot, P., & Hu, W. (2008). Surface chemistry influences implant biocompatibility. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 8, 270–280.
- Vonarbourg, A., Passirani, C., Saulnier, P., & Benoit, J.-P. (2006). Parameters influencing the stealthiness of colloidal drug delivery systems. *Biomaterials*, 27, 4356–4373.
- Wagner, H. N., Rhodes, B. A., Sasaki, Y., & Ryan, J. P. (1969). Studies of the circulation with radioactive microspheres. *Investigative Radiology*, 4, 374–386.
- Whaley, S. L., Wolff, R. K., Muggenburg, B. A., & Snipes, M. B. (1986). Mucociliary clearance and particle retention in the maxillary and ethmoid turbinate regions of beagle dogs. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 19, 569–580.
- Williams, D. F. (1976). Corrosion of implant materials. *Annual Review of Materials Science*, 6, 237–266.
- Yan, Z., Liu, Y., Zhang, T., Zhang, F., Ren, H., & Zhang, Y. (2022). Analysis of microplastics in human feces reveals a correlation between fecal microplastics and inflammatory bowel disease status. *Environmental Science Technology*, 56, 414–421.
- Zhang, C., Wang, J., Zhou, A., Ye, Q., Feng, Y., Wang, Z., Wang, S., Xu, G., & Zou, J. (2021). Species-specific effect of microplastics on fish embryos and observation of toxicity kinetics in larvae. *Journal of Hazardous Materials*, 403, 123948.

## **BÖLÜM 2**

### **KANTİTATİF BİR YÖNTEM; STEREOLOJİ**

Ayşegül ÖNER<sup>1</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14567476>

---

<sup>1</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Van, Türkiye. e-mail: gul\_ayse\_55@hotmail.com  
ORCID: 0000-0002-2906-3035





## GİRİŞ

Stereoloji terimi, Yunanca "stereos" (üç boyutlu, katı) ve "logos" (bilim, kelime, anlam) kelimelerinin birleşiminden türetilmiştir. Üç boyutlu olarak canlı ve cansız yapıların, iki boyutlu kesit görünümünden yararlanarak, gerçekte üç boyut (yapısal, sayısal ve geometrik) özellikleri hakkında yorumlar yapmayı sağlayan bir bilim dalıdır (Mouton 2002; Howard ve Reed, 2015). Stereoloji, kantitatif (niceliksel) araştırmalar için önemli bir yöntemdir ve genellikle biyoloji, tıp, mühendislik ve fizik gibi birçok alanda kullanılır (Mayhew ve Gundersen 1996).

Stereolojik yöntemler, daha fazla sayısal veri toplamak ve bu verileri anlamlandırmak için kullanılır. Bu yöntemler, rastgele örnekleme ve sayıma dayalıdır ve genellikle bir nesnenin hacmi, alanı, yoğunluğu veya biçimi gibi özelliklerini belirlemek için kullanılır.

Mikroskopta incelenebilen tüm biyolojik yapılar gerçekte belirli bir uzunluk, yükseklik ve genişlik gibi üç boyutlu özelliklere sahiptir, oysaki mikroskoplar ve diğer görüntüleme araçlarından genellikle iki boyutlu görüntüler alınır. Biyolojik yapıların iki boyutlu bir platformdaki görünümünden elde edilen alan, hacim, sayı vb sayıya dayalı morfometrik ölçümlerle araştırılan materyal daha iyi anlaşılacaktır (Ünal ve ark., 2002).

Morfometrik çalışmalarda kullanılan önyargılı yöntemlerin aksine, stereolojik yöntemler "tarafsızdır" (Akalan ve Demirkan, 2013). Stereolojik yöntemlerde "tarafsızlık" ilkesi kadar "verimlilik" ilkesi de önemlidir. Verimlilik, kısa sürede güvenilir sonuçlara ulaşmak olarak tanımlanabilir. Bu prensip, bu tür örneklemede temel olarak ayrı bileşenler altında incelenmesi gereken yapılar için gerçekleştirilen "Sistemik Rastgele Örnekleme" (SRS) esasına dayanır (Ünal ve ark., 2002; Howard ve Reed, 2015).

Stereolojik yöntemlerin stratejik temelinde Sistemik Rastgele Örnekleme (SRÖ) vardır. Mikroskopik incelemelerde çalışılacak biyolojik numunenin örnekleme sistematik tarafı olmamalıdır (Cruz-Orive 1999).

Eriksen ve arkadaşlarının şiddetli baş travması yaşamış hastaların CT ve MR görüntülerini kullanarak stereolojik değerlendirmede bulunmuştur (Eriksen ve ark., 2010). Ayrıca psikiyatri (Maćkowiak ve ark., 2011), Üroloji (Pazvant ve ark., 2009), Histoloji ve Embriyoloji (Aktürk ve ark., 2014),

Anatomi (Baş ve ark., 2013, Yılmaz ve Tuğrul, 2019; Yılmaz 2021a; Yılmaz 2019b), Diş Hekimliği (Gomes ve ark., 2015), Patoloji (Keles ve ark., 2011), Neuroscience (İkinci ve ark., 2013), gibi alanlarda stereolojik çalışmalara rastlanmaktadır.

### **Sistemik rastgele örnekleme (SRÖ)**

Mikroskop ile çalışılacak analizlerde örnekleme için gerekli materyalin her bir parçasının eşit biçimde örneklenme şansı olmalıdır ve üzerinde çalışılacak objenin örneklenmesi için sistemik taraflılıktan uzak durulmalıdır. SRÖ, rastgele olan örneklemeyle kıyasla, istatistiksel açıdan daha gerçekçi sonuçlara ulaştırır (Gundersen ve ark., 1987). “Sistemik” sözcüğü sistemik aralıklarla örneklenmeyi yani ilgilenilen yapıdan elde edilen kesitlerden bir ön çalışma sonucunda örnekleme için tekrar edilen periyodunu, “rastgele” kelimesi ise sistemik örnekleme için elemanın tesadüfen (tarafsız olarak) belirlenmesini ifade eder. Yapılacak çalışmalarda gerçek sonuca ulaşmak için işlemlerin her adımında mutlaka SRÖ uygulanmalıdır (Gundersen ve ark., 1987; Ünal ve ark., 2002; Howard ve Reed, 2015).

### **Stereoloji’de Sık Kullanılan Yöntemler**

#### **1- Parçalama yöntemi**

Stereolojik yöntemler arasında en kolay ve en temel olanı bu yöntemdir. Parçalama, bir yapının toplam değerine ulaşmak için sayı, uzunluk, yüzey alanı gibi özelliklerin hesaplanmasında kullanılır. Bu yöntem, yapının bölümlere ayrılmasını ve her bir bölümde gerekli işlemlerin yapılmasını temel alır. Örneğin, insan böbreklerinde önce sistemik bir yaklaşımla sağ ya da sol böbrek olduğu belirlenir. Daha sonra seçilen böbrek parçalara ayrılarak organ hacmi ya da cisim sayısı gibi ölçümlerin yapılabileceği duruma getirilir. (Gundersen ve ark., 1987).

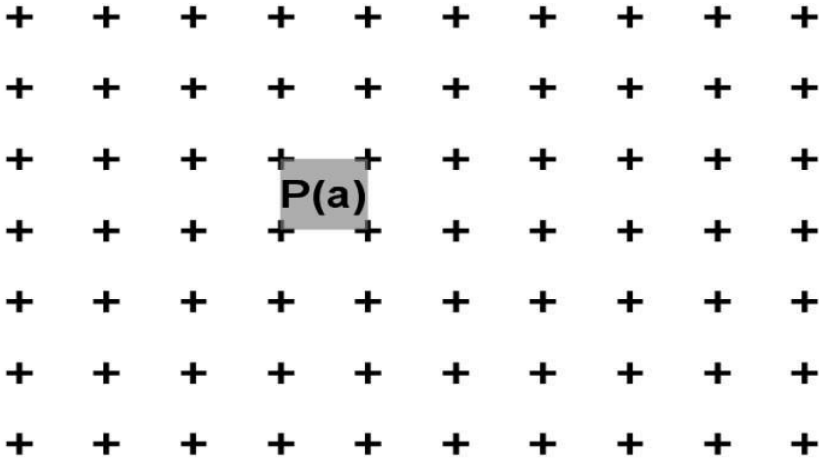
#### **2- Cavalieri yöntemi**

Cavalieri yöntemi ile hacim hesaplaması için ilk olarak, ilgili bölgenin izdüşümlerinin yani kesitlerdeki görüntülerin alanlarını hesaplayıp bulmak gerekir. Bu yöntem bilgisayar yazılımları ile desteklenmiş görüntü analiz

cihazları yardımıyla, planimetrik bir şekilde izdüşüm alanlarını doğrudan belirler. Bu yöntemde (mikroskop görüntülerini işleyebilecek ve kalibre edilmiş) bilgisayar kullanılarak yazılım sayesinde belirlenen bir bölgenin yüzey alanı hesaplanarak ölçülebilir. Noktalı alan ölçüm cetvelleri, stereolojide en çok tercih edilen izdüşüm alanı hesaplama yöntemidir ve bundan faydalanılmaktadır (Canan ve ark., 2002; Ünal ve ark., 2002; Howard ve Reed, 2015, Koçyiğit 2024).

Cavalieri hesaplama yönteminde ilk aşama ilgili yerin izdüşümlerinin yani kesitlerdeki görüntülerin alanlarının hesaplanmasıdır. Bunun için tasarlanmış olan cetvelde, her bir (+) artı işareti orta noktası, cetvel üzerindeki bir noktanın varlığını temsil eder. Bu meydana gelen noktalardan her birisi ise, bir birim cetvel alanını yani dört adet noktanın arasında kalan alanı temsil eder. P(a) aralıklarında mesafesi bilinen böyle bir ölçüm cetveli, alanı belirlenmek istenen kesit görüntüsünün üstüne rastgele bir şekilde yerleştirildiğinde, üzerine denk gelen noktaların sayısı bu izdüşümün kesitte ki alan miktarıyla doğru orantılı olacaktır. İzdüşüm büyüklüğünce, içerisine de o bağlamda nokta denk gelecektir. Bu noktaların her biri, belirli bir birim alanını P(a) temsil eder, materyal sınırları içine düşen nokta sayısının ( $\sum P_i$ ) birim alan değeri ile çarpılması sonucu bize kesitteki izdüşümün toplam alanını ( $A_i$ ) verecektir (Canan ve ark., 2002; Gundersen ve ark., 1987). Saydam bir asetat kâğıda çizilen noktalar dizgesi çoğunlukla yeterlidir ve büyütme oranı doğru bir biçimde belirlendikten sonra mikroskopta veya ekrana yansıtılan veya fotoğraflanmış her türlü görüntü üzerinde rahatlıkla kullanılabilir. Bilinmesi gereken husus, büyütme oranının doku seviyesindeki gerçek uzunluğu ve cetveldeki noktalar arasındaki mesafedir. Mikrometrik bir disk kullanmak büyütme oranını bulmanın en güvenilir yoludur (Canan ve ark., 2002).

$$A_i = \sum P_i \cdot P(a)$$



Şekil 1. Noktalı alan ölçüm cetveli (Canan ve ark., 2002).

### 3- Nucleator Yöntemi:

Stereolojide, bir yapının hacmini belirlemek için kullanılan etkili yöntemlerden biridir. Özellikle küçük boyutlu yapıların hacimlerini doğru ve pratik bir şekilde ölçebilmek amacıyla tercih edilir. Kolay uygulanabilirliği sayesinde, araştırmacılar tarafından sıkça kullanılan bu teknik, karmaşık hesaplamalar yerine basit ve hızlı sonuçlar sunar. Bu yöntem, hassas hacim ölçümlerine ihtiyaç duyulan bilimsel çalışmalarda önemli bir yere sahiptir. (Gundersen ve ark., 1988; Keleş ve ark., 2011).

### 4- Disektör Yöntemi

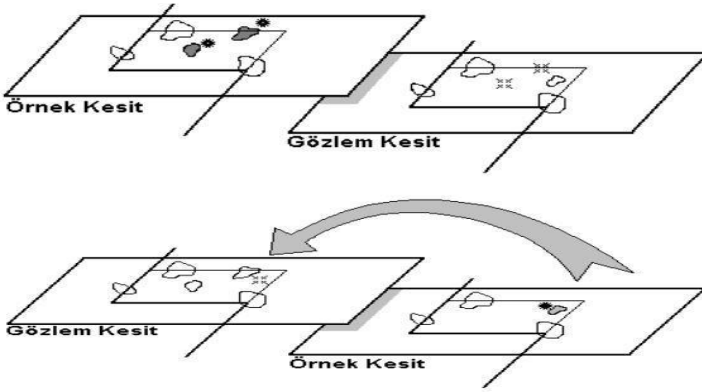
Bu yöntem, tanecik sayısının hassas bir şekilde hesaplanmasını sağlar. Disektör yöntemi, histolojik işlemler sırasında dokuda meydana gelebilecek büzüşme, genişleme, kesitlerin alınma yönü veya taneciklerin boyutuna bağlı olarak oluşabilecek hesaplama hatalarını minimize eden, güvenilir ve tarafsız bir tekniktir. Bu sayede, ölçüm sonuçlarının doğruluğu artar ve hata kaynakları devre dışı bırakılır. Disektör yöntemi, uygulama şekline göre iki ana gruba ayrılır: optik disektör ve fiziksel disektör. Her iki yöntem de farklı çalışma ihtiyaçlarına göre özelleştirilmiş olup, stereolojik analizlerde yaygın olarak kullanılır.

#### 4.1- Fiziksel disektör yöntemi

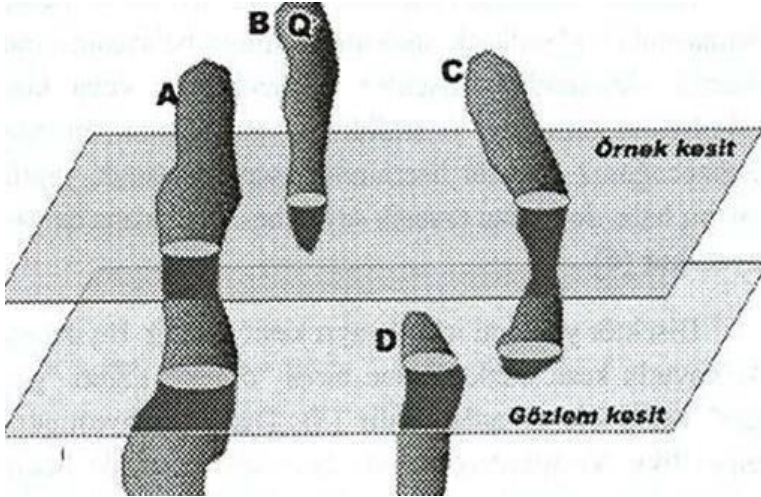
Disektör, birbirinden belirli (t) mesafesi ile ayrılmış, art arda iki kesit düzleminden meydana gelen üç boyut hacmine sahip nesnenin sayı parametreleri ile belirlenmesine imkân sağlayan spesifik bir yöntemdir. Hem optik hem de fiziksel disektör sayım yönteminin uygulanabilmesi için ardışık görüntülere ihtiyaç vardır (Ünal ve ark., 2002).

Disektör yöntemi üç boyutlu bir örnekleme yöntemi olup ilk olarak 1984 yılında Sterio tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntem, incelenmek istenen doku veya organın büyüklüğünün, içeriğindeki tanecik sayısının ve bu taneciklerin boyutlarının tarafsız bir şekilde hesaplanmasını mümkün kılar. Ayrıca kesitlerin alınma yönü, taneciklerin dokudaki yerleşim düzeni ve dokunun histolojik işlemler sırasında yaşadığı büzüşme ya da genişleme gibi olguların neden olabileceği hesaplama hatalarını tamamen ortadan kaldırır. Böylece, ölçümlerin güvenilirliği ve doğruluğu önemli ölçüde artar. Yöntem, hata kaynaklarından bağımsız olarak hassas analizler yapılmasını sağlayarak, doku veya organların nicel özelliklerini objektif bir şekilde değerlendirme imkânı sunar. Tarafsız sayım çerçevesi tarafsız olarak iki boyutlu düzlemde, disektör yöntemi ise üç boyutlu düzlemde tarafsız olarak örnekleme oluşturur (Gundersen ve ark., 1987; Ünal ve ark., 2002). Disektör yöntemi kullanılarak bir dokudan alınacak seri kesitler vasıtasıyla dokunun tüm bileşenlerinin teker teker değerlendirilmesine gerek kalmadan, biyolojik ortamlardaki nicel verilerin hesaplanması doğru ve tarafsız olarak yapılabilir (Ünal ve ark., 2002).

Disektör yönteminde temel mantık, ardışık iki kesit sayesinde, bu iki kesit arasındaki mesafeden oluşan üç boyutlu sanal bir hacim içindeki taneciklerin sayılması şeklindedir. Sayılan hacimler, disektörün yüksekliğinin çarpımına eşittir. Bu hacim içerisinde sayılan her tanecik disektör taneciği olarak tanımlanır. Bir disektör hacminde sayılan toplam tanecik sayısı, disektörün hacmine bölüdüğü zaman, birim hacimde kaç tane tanecik olduğu, taneciklerin sayısal yoğunlukları tarafsız bir şekilde hesaplanmış olur (Ünal ve ark., 2002).



Şekil 2. Fiziksel disektör uygulamasının şematik gösterimi (Ünal ve ark., 2002)



Şekil 3. Disektör ve disektör olmayan taneciklerinin iki boyutlu bir materyalin, iki kesit düzleminde şematik görüntüsü. A taneciğinin örnek ve de gözlem kesitinde izdüşümü bulunduğu için sayılmayacaktır. B taneciği yalnızca örnek kesitte gözlemediği için sayılacaktır (Q) olarak gösterilir. C taneciğinin örnek ve gözlem kesitinde izdüşümü yer aldığından sayılmayacaktır. D taneciğinin ise örnek kesitte gözlenmediğinden dolayı sayılmayacaktır (Ünal ve ark., 2002).

Disektör yönteminde iki ayrı kesit elzemdir. Bu alınan iki adet iki boyutlu kesit düzleminde birisine "örnek", diğerine ise "gözlem" kesiti denir. Disektör sayımının temeli, ardışık alınan kesitlerden birinde yer alıp diğerinde yer almayan aynı taneciğe ait izdüşümlerin sayılması esasına kurulmuştur. Genel kural olarak, örnek kesitte bulunan ancak gözlem kesitinde bulunmayan

taneciğin izdüşümü sayıma dahil edilir. Ardışık iki kesit arasındaki mesafe disektör yüksekliği şeklinde isimlendirilir. Sayım sonrasında disektör yükseklikleri boyunca örneklenebilen tanecik uçlarının sayısı bulunur. Her taneciğin bir yöne doğru bir tane ucu olduğu için, iki kesit düzlemi arasında bulunan taneciklerin uçlarını saymak tanecik sayısı değerinin tarafsız hesaplanabilmesini sağlar. Burada dikkat edilmesi gereken önemli husus, kesitlerin karşılaştırılması sırasında aynı veya farklı taneciklerin iz düşümlerinin doğru bir biçimde birbirinden ayrılmasıdır (Ünal ve ark., 2002)

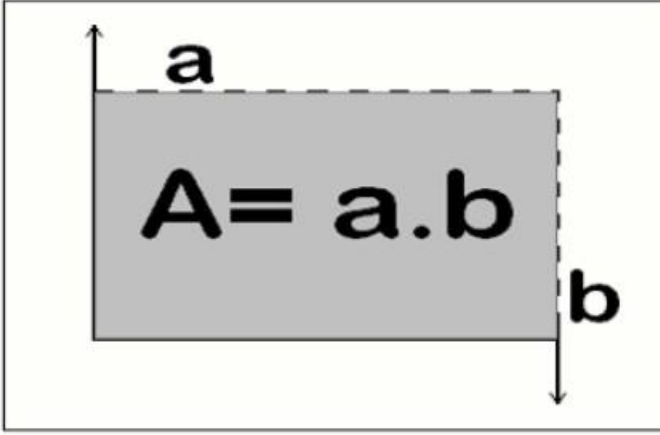
#### **4.2- Optik disektör Yöntemi**

Optik disektör, özellikle mikroskopik incelemelerde kullanılan ve üç boyutlu sayım kutuları oluşturmayı sağlayan bir yöntemdir. Bu yöntem, mikroskop altında, bir örneğin belirli bir kesitinde z eksenini boyunca ilerleyerek görüntüler alınmasını içerir. Kesit, uygun bir kalınlıkta kesilmiş veya elde edilmiş olmalıdır. Yöntemde sanal bir küp kullanılarak, bu küpten art arda optik kesitler alınır ve her bir kesite tarafsız bir sayım çerçevesi uygulanır. Böylece, üç boyutlu bir sanal optik disektör sondası oluşturulur. Bu sondalar sayesinde, örnek üzerinde bulunan taneciklerin sayımı yapılır. Optik disektör yöntemi, özellikle hücresel yapıları ve partikülleri sayma, şekil analizleri ve diğer mikroskopik ölçümler için oldukça etkilidir. Bu işlemde, sayım çerçevesinin her kesitteki yerleşimi ve kesitlerin doğru şekilde elde edilmesi, sonuçların doğruluğu açısından kritik öneme sahiptir (Mayhew, 1992; Coggeshall, 1992).

#### **5- Tarafsız sayım çerçevesi**

Stereolojik yöntemlerle sayım yapabilmek için taneciklerin izdüşümlerinden yararlanıldığı durumlarda, kesitlerdeki taneciklerin izdüşümlerinin belli bir alanla sınırlandırıldıktan sonra sayılması gerekmektedir. olup ve izdüşümlerin birtakım esaslar ile sınırlandırılması gerekmektedir. Gundersen, 1987 yılında “tarafsız sayım çerçevesi” diye isimlendirdiği bir sayım çerçevesi kalıbı kullanarak iki boyutlu düzlemde gerçek tanecik sayısının nasıl hesaplanacağını göstermiştir (Gundersen, 1987).





Şekil 4. Tarafsız sayım çerçevesi.

Yasak kenarları devamlı çizgiler gösterirken, serbest kenarları ise kesikli çizgiler göstermektedir. İki kenarının çarpımı çerçevenin alanına eşittir (Gundersen, 1987; Ünal ve ark., 2002).

Sonuç olarak Stereoloji, sayısal verilere dayalı her alanda kullanılabilecek en etkili yöntemlerden biridir. Güvenilirliği, tarafsızlığı, az sayıda araştırmacı ile geniş alanların kısa sürede değerlendirilebilmesi, tekrarlanabilirliği ve her tekrarında doğru sonuca daha fazla yaklaşma imkanı sunması gibi özellikleriyle öne çıkmaktadır. Ayrıca, dokudan izole edilemeyen veya düzensiz şekillere sahip yapılar üzerinde uygulanabilir olması, bu yöntemin tercih edilmesini zorunlu kılmaktadır. Ülkemizde de bu alandaki çalışmalar giderek artmakta ve bilim insanları tarafından yaygın bir şekilde benimsenmektedir.

## KAYNAKÇA

- Akalan MA, Demirkan AÇ. Stereoloji ve Veteriner Hekimlikte Kullanım Alanları. YYU Veteriner Fakültesi Dergisi, 2013, 24 (2), 95 – 100.
- Aktürk Z, Odacı E, İkinci A, et all. Effect of Ginkgo biloba on brain volume after carotid artery occlusion in rats: a stereological and histopathological study. Turk J Med Sci. 2014; 44: 546-53.
- Baş O, Sönmez FO, Aslan A, et all. 2013. Pyramidal cell loss in the cornu ammonis of 32-day-old female rats following exposure to a 900Megahertz electromagnetic field during prenatal days. Neuroquantology. 2008; 4: 591-9.
- Canan S, Şahin B, Odacı E, Ünal B, Aslan H ve ark. Toplam hacim, hacim yoğunluğu ve hacim oranlarının hesaplanmasında kullanılan bir stereolojik yöntem: Cavalieri prensibi. T Klin J Med Sci. 2002; 22(S):7-14.
- Coggeshall RE. A consideration of neural counting methods. Trends Neurosci. 1992; 15: 9-13.
- Eriksen N, Rostrup E, Andersen K, et all. Application of stereological estimates head injuries using CT and MR scanning images. Br J Radiol. 2010; 83: 307- 17.
- Gomes FV, Mayer L, Massotti FP, et all. Low-level laser therapy improves peri-implant bone formation: resonance frequency, electron microscopy, and stereology findings in a rabbit model. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015; 44: 245-51.
- Gundersen HJG, Bendtsen TF, Korbo L, et all. Some new, simple, and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. APMIS. 1988; 96: 379-94.
- Gundersen HJG, Jensen EB. The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. J Microscopy. 1987; 147(3)229-263.
- Howard CV, Reed MG. Unbiased stereology: three-dimensional measurement in microscopy. Taylor & Francis. 2015; 34–9.
- İkinci A, Odacı E, Baş O. Effects of ethyl pyruvate administration on female rats' pyramidal cells of cornu ammonis after brain ischemia: a

- stereological and histopathological study. *Turk J Med Sci.* 2013; 43: 354-61.
- Keles M, Tozoglu U, Unal D, et all. Exfoliative cytology of oral mucosa in kidney transplant patients: a cytomorphometric study. *Transplant Proc.* 2011; 43: 871-5.
- Koçyiğit A, Demircioğlu İ, Yılmaz O. Calculation of intracranial volume in Van cats by stereological method. *Erciyes Univ Vet Fak Derg* 2024; 21(1):50-54.
- Maćkowiak M, Mordalska P, Dudys D, et all. Cocaine enhances ST8SiaII mRNA expression and neural cell adhesion molecule polysialylation in the rat medial prefrontal cortex. *Neuroscience.* 2011; 186: 21-31.
- Mayhew TM. A Review of recent advances in stereology for quantifying neural structure. *J Neurocytol.* 1992; 21: 313-328. 21.
- Pazvant G, Sahin B, Kahvecioğlu Ko, et all. The volume fraction method for the evaluation of kidney: A stereological study. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.* 2009; 56: 233-9.
- Ünal B, Aslan H, Canan S, Şahin B, Kaplan S. Biyolojik Ortamlardaki Objelerin Sayımı Yapılırken Kullanılan Eski (tarafı) Metotların Önemli Hata Kaynakları ve Çözüm Önerileri. *T Klin Tıp Bilimleri.* 2002; 22, 1-6.
- Yılmaz O, Tuğrul T. Van kedilerinde total beyin hacminin bilgisayarlı tomografi görüntüleri kullanılarak hesaplanması. *Eurasian Journal of Biological and Chemical Sciences,* 2019; 2(2), 42-46.
- Yılmaz O. Van kedilerinde glandula lacrimalis'in bilgisayarlı tomografi görüntülerinden morfometrik incelenmesi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi,* 2021a; 16(1), 16-24. Doi: 10.17094/ataunivbd.835268
- Yılmaz O. Computed tomographic imaging characteristics of the thyroid glands in clinically normal Van cats. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi,* 2021b; 27(5), 617-624. Doi: 10.9775/kvfd.2021.25972.

## BÖLÜM 3

### OBEZİTE VE SİBUTRAMİN

Öğr. Gör. Esin AKARSU ORUNÇ<sup>1</sup>

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Cihat ÖNER<sup>2</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14567486>

---

<sup>1</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Van, Türkiye.  
e-mail: [esinakarsuorunc@yyu.edu.tr](mailto:esinakarsuorunc@yyu.edu.tr) ORCID: 0000-0003-4034-7351

<sup>2</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye. e-mail: [ahmetcihatoner@yyu.edu.tr](mailto:ahmetcihatoner@yyu.edu.tr)  
ORCID: 0000-0001-6614-4347



## GİRİŞ

Obezite, kronik ve ciddi bir hastalık olmakla birlikte genetik ve çevresel etkileşimleri vardır. Bu durum, vücutta bulunması gereken normal miktarın üzerinde yağ dokusu birikmesi sonucu ortaya çıkar. Pek çok farklı faktörün etkisiyle gelişebilir; genetik yatkınlık, sağlıksız beslenme alışkanlıkları, hareketsiz yaşam tarzı, hormonal dengesizlikler ve çevresel etkiler en yaygın nedenler arasındadır. Tedavi edilmesi gereken önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilir, çünkü obezite hem fiziksel hem de metabolik sorunlara yol açarak yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde oldukça hızlı bir şekilde yayılmakta olup, küresel bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Bu nedenle önleme ve tedavi stratejileri üzerinde yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Obezitenin sıklığındaki artış; metabolik, endokrin, yapısal problemleri de birlikte getirdiği için önemlidir (Gülcan ve Özkan, 2006).

Obezite sorununun dünyanın önemli sağlık mücadelelerinden birisi olduğu, özellikle çocuklar ve yetişkinler ve hatta gelecek nesiller adına sağlık yüküne yol açabilecek kadar ciddi bir alarm oluşturduğu çalışmalarla da gösterilmiştir (Ahuja ve ark., 2013; Matson ve Fallon, 2012). Bu nedenle, günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biri olan obeziteye yol açan faktörlerin incelenmesi ve tedavi yöntemlerinin doğru bir şekilde belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Obezitenin ve beraberinde getirdiği komplikasyonların etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi için bu konudaki araştırmalar hayati bir rol oynamaktadır.

Obezite, tüberküloz ve AIDS gibi hastalıklardan farklı olarak beslenme alışkanlığı, zehirli maddeler, yaşam şekli gibi birçok sebebe bağlı olan bir mekanizma ile gelişebilmektedir. Bu bağlamda psikojenik şişmanlık ve nörojenik bozukluklar da şişmanlığa neden olan faktörler arasında görülmektedir (Altunkaynak ve Özbek, 2006).

Obezite tedavisi, bireylere yeterli ve dengeli bir beslenme alışkanlığı kazandırmayı, obeziteyle ilişkili hastalıkların görülme ve ölüm riskini azaltmayı ve yaşam kalitesini artırmayı amaçlayan bir süreçtir. Bu nedenle, dünya genelinde kronik bir hastalık olarak kabul edilen obezitenin tedavisinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Sağlıklı beslenme planlarının oluşturulması, düzenli fiziksel aktivitenin teşvik edilmesi, davranışsal terapi, ilaç tedavisi ve cerrahi müdahaleler bu yöntemler arasında yer alır. Bu tedavi yaklaşımları,

hastanın ihtiyaçlarına göre tek başına ya da bir arada uygulanarak daha etkili sonuçlar elde edilmeye çalışılmaktadır (Avenell ve ark., 2004; Bayraktar, 2010). Farmakolojik tedavi, obeziteye bağlı risk faktörleri veya kalp-damar hastalıkları, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, uyku apnesi gibi komplikasyonlardan en az birinin mevcut olduğu durumlarda tercih edilmektedir. Bu tedavi yöntemi, sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz ve davranışsal terapi içeren yaklaşımlara rağmen istenilen sonucun alınmadığı hastalarda uygulanır (Hainer ve Hainerova, 2012; Orzano ve Scott, 2004).

Obezitenin farmakolojik tedavisinde ilacın başarısı, kilo verme derecesi ve eşlik eden risk faktörlerindeki azalmayla ilişkili olmaktadır. En yüksek tedavi edici etki sağlandığı durumda da kilo kaybı durmakta ve ilaç bırakıldığında ise kilo alınmamaktadır. Bu da farmakolojik tedavinin hedefleri arasında bulunmaktadır (Hainer ve Hainerova, 2012; Yanovski ve Yanovski, 2002).

Tüm bu hedefler, dünya genelinde kronik bir sağlık problemi olan obezite için yapılan harcamaları, ülke ekonomilerinde de doğrudan veya dolaylı olarak etkili hale getirmektedir (Finkelstein ve ark., 2009). Bu şekilde, hareketsiz yaşam ve sağlıksız yiyecekler ile beslenmenin yol açtığı sorunlar için yapılan harcamalar, toplam sağlık için yapılan masrafların %2 ila %7'sini oluşturmaktadır (Popkin ve ark., 2006).

### **Obezite Tanısı**

Obezite tanısı konulması için Dünya Sağlık Örgütü'nün formüle ettiği indeks kullanılmaktadır (Popkin ve ark., 2006). Beden Kitle İndeksi (BKİ), bireylerin kilogram cinsinden ağırlıklarının, boylarının metre cinsinden karesine ( $BKİ = \text{kg/m}^2$ ) bölünerek hesaplanmaktadır (World Health Organization, 2013). Alternatif bir obezite tanımlamasına göre ise, bel - kalça çevresi oranının kadınlarda 0.85, erkeklerde ise 1'in üzerinde olması, erkek tipi obezite olarak tanımlanmaktadır. (Tam ve Çakır, 2012).

Son yıllarda obezite ile mücadelede kullanılan yöntemlerin çeşitliliği artarken, bel çevresinin ölçülmesi, kolay uygulanma ve bel/kalça oranı ile yüksek ilişki nedeniyle obezite risk tespitinde yaygın olarak tercih edilmeye başlanmıştır. Bel çevresi ölçümü, obeziteyle ilişkili sağlık risklerini belirlemek için etkili bir araç olarak kabul edilmektedir. Özellikle, iliak kristalların üst seviyesinden yere paralel olarak yapılan karın çevresi ölçümü, hem basit ve

hızlı bir yöntem sunmakta, hem de visseral yağ dağılımını doğru bir şekilde yansıtarak, metabolik sağlık üzerindeki potansiyel riskleri belirlemede önemli bir gösterge sağlamaktadır. Bu yöntem, abdominal obeziteyi değerlendirmek ve kardiyometabolik risklerin değerlendirilmesine katkı sağlamak açısından değerli bir parametre olarak kullanılmaktadır. (The Practical Guide, 2000).

Field ve arkadaşları, orta yaş grubundaki 78 bin kadın ve 46 bin erkeğin 10 yıllık izlem verilerini incelediklerinde, kronik sağlık sorunlarına ilişkin riskin arttığını tespit etmişlerdir. Elde edilen sonuçlar, yaş, sigara kullanımı ve ırk gibi demografik faktörler göz önünde bulundurularak istatistiksel olarak düzenlenmiştir. Beden Kitle İndeksi 22'den az olan kişilerle kıyaslandığında Beden Kitle İndeksi  $>35$   $\text{kg/m}^2$  olan obezlerde safra taşı riski 3.3-3.7, hipertansiyon oranı 2.9-4.2 kat artarken diyabet riski 30-40 kat artmış olarak saptanmıştır (Field ve ark., 2001). Başka araştırmalarda ise erkeklerde Beden Kitle İndeksi  $31$   $\text{kg/m}^2$  olanlarda diyabet olma durumu 12 kat, Beden Kitle İndeksi  $>35$  olan kişilerde 42 kat artmaktadır (Chan ve ark., 1994).

### **Obezite etiyojisi**

Obezite, hareketsizlik, genetik, metabolizma kaynaklı, hormonal, psikolojik ve sosyo-ekonomik durum gibi çeşitli faktörlerin etkileşimi sonucunda gelişen, çok boyutlu bir etiyojiye sahip bir sağlık sorunudur. Genetik yatkınlık, bireylerin obeziteye duyduğu eğilimde önemli bir rol oynarken, metabolik ve hormonal düzensizlikler vücutta enerji dengesinin bozulmasına ve yağ birikiminin artmasına yol açmaktadır. Ayrıca, psikolojik faktörler, bireylerin yeme alışkanlıkları ve stresle başa çıkma mekanizmaları üzerinde etkili olabilir. Fiziksel aktivite eksikliği, enerji harcamasının yetersiz olmasına neden olarak obezitenin gelişimini hızlandırabilir. Sosyo-ekonomik düzey ise beslenme alışkanlıklarını, fiziksel aktiviteyi ve sağlık hizmetlerine erişimi etkileyerek obezite riskini artırabilmektedir. Bu faktörlerin birleşimi, obezitenin ortaya çıkmasında ve yayılmasında önemli bir etkiye sahiptir. (Orzano ve Scott, 2004; World Health Organization, 2013). Yaş aldıkça bazal metabolizmanın yavaşlaması, bireyin enerji harcamasını azaltacağından, günlük kısıtlamalar getirilmediği ve aktivite artırılmadığında kadınlarda özellikle ilerleyen yaşlarda erkeklere göre daha fazla obezite olduğu yapılan araştırmalar ile gösterilmektedir (Akman ve ark., 2004; World Health Organization, 2012).



Yaşam tarzındaki değişiklikler, zehirli maddelere maruz kalma, sanayileşme ve hareketsiz yaşam alışkanlıklarıyla birlikte, kolayca erişilebilen, şeker ve yağ oranı yüksek, kalorisi fazla hazır gıda tüketimi ve hızlı yemek yeme alışkanlıkları, aşırı kalori alımına neden olmaktadır. Bu durum, kalori harcama yetersizliği ile birleştiğinde, aşırı kilolu olma ve bunun sonucunda obezitenin gelişmesi kaçınılmaz hale gelmektedir (Altunkaynak ve Özbek, 2006; Lubrano ve ark., 2013).

Anksiyete, tip 2 diyabet, hiperprolaktinemi gibi hastalıklar ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan bazı ilaçların obeziteye yol açtığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu ilaçlar, vücutta metabolik değişikliklere neden olarak, kilo artışı ve obezite gelişimini tetikleyebilir. (Orzano ve Scott, 2004).

### **İlaçlara bağlı obezite**

Birçok ilaç, genellikle sınırlı miktarda olsa da kilo artışına neden olabilmektedir. Bu ilaçların tespit edilip, obezite ile mücadelede gerekli önlemlerin alınması büyük önem taşımaktadır. Amitriptilin gibi bazı antidepressanlar ve bazı antipsikotik ilaçlar, bazal metabolizma hızında veya beslenmeye bağlı termogenezdeki azalma nedeniyle kilo artışına yol açabilmektedir. Ayrıca, bazı antiepileptik ilaçlarla yapılan kronik tedavi süreçlerinde de kilo artışı, karşılaşılan önemli bir sorun olarak öne çıkmaktadır (Bray ve Greenway, 1999).

İnsülin, tiazolidinedionlar ve sulfonilüreler gibi ilaçlar, kilo alımına yol açarken, aynı zamanda şeker metabolizmasında düzenleme zorluklarına neden olabilmektedir. Glukokortikoid tedavisi, gıda alımını artırarak abdominal bölgede yağ depolanmasına sebep olabilmektedir. Ayrıca, glukokortikoidlerin santral enjeksiyonlarının, hipotalamusta leptin aktivitesini inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Bu etki, enerji dengesini bozarak kilo artışını teşvik edebilir. (Zakrzewska ve ark., 1999). Fluorourasil ve siklofosamid gibi non-hormonal antineoplastik ajanlar da mekanizması henüz anlaşılmamış bir şekilde kilo alımına sebebiyet verebilmektedir (Serter, 2004).

### **Obezite tedavisi**

Obezite tedavisinde, diğer kronik hastalıkların tedavisinde olduğu gibi hasta ile etkili iletişim kurmak, tedavi sürecinin başarısında önemli bir rol oynamaktadır. Kişinin hekimine güven duyması ve onun ilgisine inanması, hastanın tedaviye konsantrasyonu açısından önem arz etmektedir. Doktor,

hastayla ilgilenmeli, sabırlı ve objektif olmalı ve hastaya karşı önyargılı tavırlardan uzak durmalıdır. Duruma pozitif bakan bir hekim, hastanın tedavisine daha fazla katılım sağlamaktadır (Friedman ve Brownell, 1996).

Obez hastalarda, obezite oluşumunda ki genetik, nöroendokrin faktörlerin değerlendirilmesi ve doğru enerji dengesi (alınan<harcanan) ve iletişim sonucunda obezite tedavisinin başlangıç aşaması sağlanacaktır. (Orzano ve Scott, 2004; Hipertansiyon, Obezite ve Lipid Metabolizması Rehberi, 2009). Obezite tedavisinde, vücut ağırlığının altı aylık zaman diliminde %10 düşmesi, sağlık problemlerinin önlenmesinde önemli faydalar sağlamaktadır. Bu hastalarda kilo kaybı ve kilonun sürdürülebilir şekilde korunması, davranış değişiklikleri, dengeli ve sağlıklı beslenme ile birlikte fiziksel aktivitenin artırılmasına bağlıdır. Bu nedenle, kronik bir sağlık sorunu olan obezitenin tedavisinde, sağlıklı beslenme, egzersiz (fiziksel aktivite), davranışsal terapi, ilaç tedavisi ve cerrahi müdahale gibi çeşitli yöntemler, tek başlarına veya bir arada kullanılabilir (Avenell ve ark., 2004; Bayraktar, 2010).

### **Obezitede farmakolojik tedavi**

Obezite, dünya çapında kronik ve ciddi bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir ve bu hastalığın tedavisinde ilaç kullanımı 1950'li yıllarda amfetamin ile başlamıştır. O dönemde, iştah baskılayıcı, metabolik hız artırıcı ve termojenez üzerinde etkili olan bazı ilaçlar geliştirilmiş olsa da, bu ilaçların çoğu çeşitli yan etkiler nedeniyle kullanım dışı bırakılmıştır. Günümüzde ise, modern araştırma yöntemleri ve kanıta dayalı tıp uygulamaları sayesinde, obezite tedavisinde daha etkili ve güvenli ilaçlar geliştirilmiştir. Bu ilaçlar, daha az yan etki ile hedeflenen faydaları sağlamayı amaçlamaktadır. Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında, katekolaminerjik ve serotoninerjik ajanlar, iştahı baskılayarak veya tokluk hissini artırarak, gıda alımını azaltmaya yönelik etki mekanizmaları göstermektedir (Serter, 2004).

Orlistat ise, yağ emilimini azaltan grubun içinde gastrointestinal sistem (GİS) kaynaklı lipazı belli bir oranda baskılayıp barsakta trigliserid hidrolizini azaltarak kilo verdiren bir mekanizmaya sahiptir. En ünlüsü olan olestra, yağ bazlı bir molekül olup kalori ihtiva etmez ve barsaklardan emilimi görülmemiştir (Smith ve Goulter, 2001).

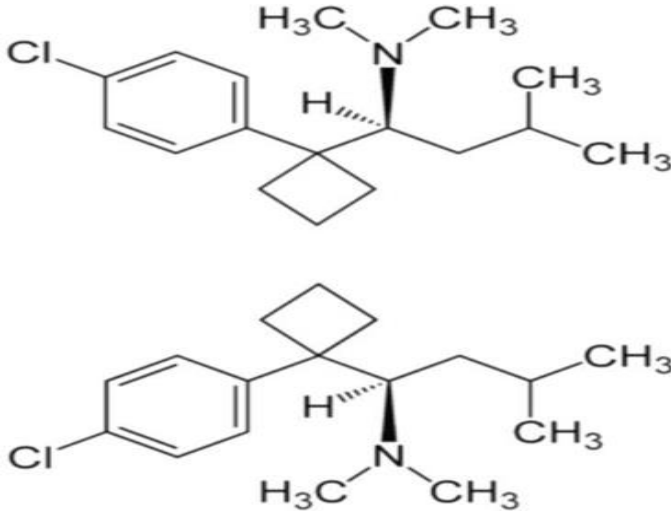
Günümüzde ve yakın tarihlerde kullanılmakta olan obezite ilaçlarına bakıldığında etki mekanizmaları ile yan etki durumlarının birbiriyle ilişkili

olduğu gözlemlenmiştir. Buna örnek olarak, araştırmalar deksamfetamin ve phenterminin, norepinefrin ve dopamin salınımını stimüle ederek adrenerjik ve dopaminerjik yan tesirlere neden olduğunu göstermektedir (Hind ve ark., 1999). Katekolaminerjik ve serotoninerjik olan, etki mekanizmasını bu nörotransmitterlerin sinaps boşluğundan geri emilimini azaltarak sergileyen sibutramin ise kilo verme ve düşük yan tesir görünümü sayesinde dünyada sıkça kullanılmaktadır (Serter, 2004).

### Sibutramin

Sibutramin, serotonin ve noradrenalinin geri emilimini inhibe edip sinaps boşluğunda bu iki nöromedyatör düzeylerinde yükselme sağlayarak, artan serotonin ile tokluk hissi doğurup, artan noradrenalin sayesinde ısı üretiminde yükselişe ve gıda almada azalmaya yol açan bir etki mekanizmasına sahip olmaktadır (Liu ve ark., 2002).

Sibutraminin 10 veya 15 mg'lık dozları (günde 1/sabah), uygulanacak az kalorili zayıflama diyeti ile aktive olacaktır. Yapılan araştırmalarda senelik kilo kaybının ortalama %6-10 civarında değiştiği gözlemlenmektedir (Hind ve ark., 1999). Yemeğe başlamayı etkilememesi, iştahı azaltmaması, doyumluk hissini önceleyerek tüketilen gıda miktarını ve öğün sonrası atıştırmayı azaltması, diğer anoretik ajanlardan farklılığı olmaktadır (Finer, 2002).



(RS)- 1-[1-(4-klorofenil) siklobutil]-N,N dimetilizopentilamin

**Sekil 1.** Sibutramin'in kimyasal yapısı

Hansen ve ark. yapmış olduğu araştırmalarda, sibutraminin ısı üretimiyle ilgili etkisinin kilo kaybına sebep olarak meydana gelen günlük enerji harcanmasındaki azalmayı kısıtladığı gözlemlenmiştir (Hansen ve ark., 1999). GİS'ten iyi bir oranda emilmektedir (>85%).

Karaciğerden ilk geçişte CYP3A4 enzimi ile yüksek oranda biyotransforme olarak etkisini gösteren iki ayrı metabolite dönüşür. İdrarda aktif olmayan glukronidler olarak itrah edilir ve serotoninin salınımı üzerine etkisi olmayarak, serotonin reseptörleri ile doğrudan etkileşmeyerek serotonin stimülatörlerinden farklılık gösterir (Buckett ve ark., 1988).

Sibutramin ayrıca düşülen kiloda stabil olarak kalmayı başarmada etkilidir. Bir çalışmada, ilk 6 ayda zayıflamak isteyen iki grup incelenmiştir. 18 ayda sibutramin olmadan diyet+egzersiz uygulanan grup belirgin şekilde geri kilo alırken, sibutramin+diyet+egzersiz uygulanan grupta bu düzey daha düşük olmuştur (James ve ark., 2000).

Dujovne ve ark. yapmış oldukları çalışmada, TG'i yüksek, HDL'si düşük obez hastalarda, 20 mg sibutramin (6 ay) ile zayıflayan hastalarda TG oranında azalma, HDL düzeylerinde artış saptamışlardır (Dujovne ve ark., 2001). Santral sinir sistemindeki sinaps boşluğunda serotonin ve noradrenalin miktarlarının artışına bağılı olarak istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir. Ağız kuruluğu, kabızlık ve uykusuzluk klinik olarak doktora en çok bildirilen ve en sık karşılaşılanlardır. Bu yan etkiler çoğunlukla ilacı kesmeye sebep olmazlar (Hind ve ark., 1999).

Hipertiroidizm gibi sempatik etkinin yükseldiği hastalıklarda kullanılmamalıdır. Gebelik ve laktasyonla ilgili yeterince bilgi olmadığı için bu dönemlerde önerilmez. Çocukların kullanımı için de yeteri kadar veri yoktur. Yaşlı hastalarda kullanımının güvenli olabileceği rapor edilmiştir (Finer, 2002).

Sibutraminin yan etkileri konstipasyon, baş ağrısı, bulantı, uykusuzluk, asteni, ağız kuruması ve rinittir. Noradrenerjik reseptörleri bağılayarak meydana getirdiği etkisinden dolayı kalp atım hızını ve kan basıncını da arttırmaktadır (Finer, 2002).

22 Ocak 2010 tarihli yazıda (Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü), sibutramin ihtiva eden ilaçların "kardiyovasküler sistemle alakalı hastalığı bulunanlarda risk meydana getirdiği" gerekçesiyle Avrupa İlaç Değerlendirme Kurumu (European Medicines Evaluation Agency; EMEA) tarafından ruhsat askıya alınması ve AB üye ülkelerinde toplatılması sebebiyle,

ülkemizde de bu ruhsatlı ilaçlara 2. sınıf B seviyesinde (eczane, ecza deposu, hastane vb.) geri çekme protokolü uygulanmıştır (Üstünes, 2013; Jordan, 2013).

## KAYNAKÇA

- Ahuja, B., Klassen, A. F., Satz, R., Malhotra, N., Tsangaris, E., Venhlesca, M., & Fayed, N. (2013). A review of patients-reported outcomes for children and adolescents with obesity. *Quality of Life Research*, 22(6), 1136-1147.
- Akman, M., Budak, S., & Kendir, M. (2004). Genel dahiliye polikliniğine başvuran hastalarda obezite sıklığı ve ilişkili sağlık problemleri. *Marmara Medical Journal*, 17(3), 113-120.
- Altunkaynak, B. Z., & Özbek, E. (2006). Obezite: Nedenleri ve tedavi seçenekleri. *Van Tıp Dergisi*, 13(4), 138-142.
- Avenell, A., Broom, J., Brown, T. J., Poobalan, A., Aucott, L., Stearns, S. C., Smith, W. C. S., Jung, R. T., Campbell, M. K., & Grant, A. M. (2004). Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technology Assessment*, 8(21), 1-182.
- Bayraktar, A. (2010). Obezite tedavisinde eczacının rolü ve katkısı. *Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi*, 23-24, 106-110.
- Bray, G. A., & Greenway, F. L. (1999). Pharmacological treatment of the overweight patient. *Endocrine Reviews*, 20(6), 805-875.
- Bray, G. A., Blackburn, G. L., Ferguson, J. M., Greenway, F. L., Jain, A. K., Mendel, C. M., Ryan, D. H., Schwartz, S. L., Scheinbaum, M. L., & Seaton, T. B. (1999). Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obesity Research*, 7(2), 189-198.
- Buckett, W. R., Thomas, P. C., & Luscombe, G. P. (1988). The pharmacology of sibutramine hydrochloride (BTS 54 524), a new antidepressant which induces rapid noradrenergic down-regulation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 12(4), 575-584.
- Carek, P. J., & Dickerson, L. M. (2002). Current concepts in pharmacotherapy for obesity. *Clinical Family Practice*, 4(2), 427-449.
- Chan, J. M., Rimm, E. B., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., & Willett, W. C. (1994). Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*, 17(9), 961-969.
- Dujovne, C. A., Zavoral, J. H., Rowe, E., & Bays, H. E. (2001). Effects of sibutramine on low-density lipoprotein cholesterol, high-density

- lipoprotein cholesterol, and triglyceride levels in obese patients with dyslipidemia: A pooled analysis of data from clinical trials. *American Heart Journal*, 142(3), 489-497.
- Finer, N. (2002). Sibutramine: Its mode of action and efficacy. *International Journal of Obesity*, 26(Suppl 4), S29-S33.
- Finkelstein, E. A., Trogon, J. G., Cohen, J. W., & Dietz, W. (2009). Annual medical spending attributable to obesity: Payer-and service-specific estimates. *Health Affairs*, 28(5), w822-w831.
- Field, A. E., Coakley, E. H., Must, A., Spadano, J. L., Laird, N., Dietz, W. H., Rimm, E., & Colditz, G. A. (2001). Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Archives of Internal Medicine*, 161(13), 1581-1586.
- Friedman, M. A., & Brownell, K. D. (1996). Psychological correlates of obesity: Moving to the next research generation. In V. B. Van Hasselt & M. Hersen (Eds.), *Sourcebook of psychological treatment manuals for adult disorders* (pp. 477-499). Springer.
- Gülcan, E., & Özkan, A. (2006). Obezite. *Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 10, 185-194.
- Hainer, V., & Hainerová, I. A. (2012). Do we need anti-obesity drugs? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 28(Suppl 2), 8-20.
- Hansen, D. L., Toubro, S., Stock, M. J., Macdonald, I. A., & Astrup, A. (1999). The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. *International Journal of Obesity*, 23(10), 1016-1024.
- Hind, M., & Galloway, J. (1999). Clinical experience with sibutramine. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 54(11), 847-849.
- James, W. P. T., Astrup, A., Finer, N., Hilsted, J., Kopelman, P., Rössner, S., Saris, W. H. M., & Van Gaal, L. F. (2000). Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: A randomized trial. *Lancet*, 356(9248), 2119-2125.
- Jordan, M. A. (2013). Interaction with drug and dietary supplements used for weight loss. In H. A. El-Shemy (Ed.), *Drug discovery* (pp. 107-155). InTech.

- Liu, Y. L., Trovato, M., Milan, A., Melloni, E., Biocca, S., & Argellati, F. (2002). Pharmacological mechanisms of sibutramine in the treatment of obesity. *European Journal of Pharmacology*, 452(1), 49-56.
- Lubrano, C., Genovesi, G., Specchia, P., Costantini, D., Mariani, S., Petrangeli, E., Lenzi, A., & Gnessi, L. (2013). Obesity and metabolic comorbidities: Environmental diseases? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, Article 640673.
- Matson, K. L., & Fallon, R. M. (2012). Treatment of obesity in children and adolescents. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 17(1), 45-57.
- Orzano, A. J., & Scott, J. G. (2004). Diagnosis and treatment of obesity in adults: An applied evidence-based review. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 17(5), 359-369.
- Popkin, B. M., Kim, S., Rusev, E. R., Du, S., & Zizza, C. (2006). Measuring the full economic cost of diet, physical activity, and obesity-related chronic diseases. *Obesity Reviews*, 7(3), 271-293.
- Serter, R. (2004). Obezite atlası. Ankara: Karakter Color Basımevi.
- Smith, S. R., & Goulder, N. (2001). Advances in pharmacotherapy for obesity. *Journal of Family Practice*, 50(6), 505-512.
- Tam, A. A., & Çakır, B. (2012). Birinci basamakta obeziteye yaklaşım. *Ankara Medical Journal*, 12(1), 37-44.
- The practical guide: Identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. (2000). NIH Publication.
- World Health Organization. (2012). New data highlight increases in hypertension, diabetes incidence.
- World Health Organization. (2013). Obesity and overweight fact sheet.
- Zakrzewska, K. E., Cusin, I., Stricker-Krongrad, A., Boss, O., Ricquier, D., Jeanrenaud, B., & Rohner-Jeanrenaud, F. (1999). Induction of obesity and hyperleptinemia by central glucocorticoid infusion in the rat. *Diabetes*, 48(2), 365-370.





## BÖLÜM 4

### SÜT SIĞIRLARINDA GÖRÜLEN BAZI KALITSAL KUSURLAR

Öğr. Gör. Cercis Atahan ATLI<sup>1</sup>  
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Fatih DEMIREL<sup>2\*</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14567489>

---

<sup>1</sup> Bitlis Eren Üniversitesi, Hizan Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Bitlis, Türkiye. caatli@beu.edu.tr, Orcid ID: 0009-0003-5058-3953

<sup>2</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Zootekni Anabilim Dalı, Van, Türkiye. (\*Sorumlu Yazar) afatihdemirel@yyu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-7905-5850



## GİRİŞ

Süt sığırı yetiştiriciliğinde genetik değeri yüksek olan boğaların yetiştiricilikte yaygın kullanılmaları, resesif kalıtsal hastalıkların kısa sürede tüm dünyaya yayılmasına yol açmıştır (Aksel ve ark., 2021). Genetik bozukluklar, DNA'da kodlanan kalıtsal bilgilerdeki değişikliklerden kaynaklanır ve organizmaların refahı ve canlılığı üzerinde potansiyel olarak zararlı etkilere yol açar (Gozdek ve ark., 2024).

Kalıtsal bozukluklar tüm evcil hayvan türlerini etkiler. Bunlar kalıtsal olarak oluşan fiziksel veya işlevsel anomalilerdir. Sağlık ve üretkenlik üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptirler. Bu bozuklukları ortadan kaldırmak ve çiftlik hayvanlarının genetik sağlığını kontrol etmek yetiştiricilerin ve veterinerlerin önemli bir görevidir. Bir kusurun moleküler temelini bilmek, heterozigot taşıyıcıların doğrudan doğumdan sonra veya hatta embriyolarda gen düzeyinde tespiti mümkündür. Benzer şekilde, sitogenetik anomalilerin taşıyıcılarının tespiti, bunların üreme dışında bırakılmasını ve dolayısıyla popülasyonda genetik sağlığın korunmasını sağlar (Citek ve ark., 2006).

Kalıtsal hastalıkların sebep oldukları fizyolojik ve morfolojik bozukluklar, hayvanlarda verim kaybına neden olmakta ve jenerasyonlar arası geçitlerde verimi etkileyen kalıtsal hastalıkların önemli ekonomik kayıplara neden olduğu bildirilmektedir (Arthur ve ark., 2001).

Modern sığır yetiştiriciliği, genetik değeri yüksek elit boğalardan elde edilen uluslararası sperma ticaretine dayalı programları giderek daha fazla içermektedir. Suni tohumlama ve embriyo transferi de dahil olmak üzere gelişmiş ıslah teknolojilerinin yaygın kullanımıyla, bireysel boğalar birçok ülkede binlerce yavru üretebilir (Agerholm, 2007). Bireysel boğaların bu kadar yaygın kullanımının istenmeyen genlerin bir ırk içinde yayılmasına neden olabileceği açıktır (Semen ve ark., 2024).

Suni tohumlama metodu birim hayvandan alınan verimi artırırken, ırk içindeki genetik akrabalığın da artmasına neden olmuştur. Artan akrabalık ise kalıtsal hastalıkların tüm popülasyona yayılmasına aracılık etmiştir. Sığırlarda belirlenen kalıtsal hastalıkların %87'si çekinik kalıtım şekli göstermekte ve bu kalıtsal hastalıkların birçoğu ırka özgüdür. Bu nedenle, kalıtsal hastalıklara sebep olan mutant allellerin popülasyondan temizlenmesi ancak taşıyıcı bireylerin belirlenerek sürüden ayıklanmasıyla sağlanabilir. Ekonomik nedenlerden dolayı bir sürünün tüm bireylerinin kalıtsal hastalıklar yönünden

taranması zordur. Ancak, özellikle suni tohumlama ve embriyo nakli amacıyla kullanılan damızlık adaylarının ırka özgü kalıtsal hastalıkları taşıyıp, taşımadıklarının kesin olarak belirlenmesi ile kalıtsal hastalıklar kontrol altına alınabilir (Akyüz ve Arslan, 2009).

Bu çalışmanın amacı süt sığırlarında görülen bazı kalıtsal kusurları değerlendirmektir. Ayrıca, Türkiye'ye ithal edilen spermalarda istenmeyen kalıtsal kusurlarda incelenmiştir.

## **KALITSAL KUSURLAR**

Sığır yetiştiriciliği, doğal ve ekonomik koşullara bağlı olarak süt veya et verimliliğine sahip olan hayvancılığın en önemli dallarından biridir. Sığırın ulusal ekonomide kullanılmasından bu yana, süt ve et verimliliğinin artırılmasında büyük değişiklikler olmuştur ve günümüzde süt ırklarının seçkin hayvanları yılda 15.000 kg'dan fazla süt verebilmekte ve et sığırlarının en iyi hayvan temsilcilerinin ise kazançları günde 1500 g'dan fazla olmaktadır. Bu göstergelerin büyümesinde en iyi yerli ve yabancı sığır ırklarının genetik potansiyelini kullanmayı amaçlayan büyük bir ıslah çalışması önemli bir rol oynamıştır (Konovalova ve ark., 2020)

Hastalıkların incelenmesi moleküler DNA teknolojisi ile sağlanmaktadır. Genetik hastalıkların incelenmesinde en önemli nokta mutasyonun genin neresinde gerçekleştiği ve hangi ebeveyn tarafından taşındığıdır. Sığırlarda önemli kalıtsal kusurlar; letal ve yarı letal olarak sınıflandırılırlar. Letal genler; Doğumdan hemen önce veya hemen sonra, hayatın ileri safhalarında veya belli bir şarta bağlı olarak öldürücü olabilmektedir. Letal genler dominant, resesif ve cinsiyete bağlı olarak da sınıflandırılabilirler. Dominant letallerin tesirleri hemen görülmesi nedeniyle sürüden çabucak ayıklanmaktadır. Ancak resesif tesirli letal faktörlerin heterozigot halde varlıkları belirlenemez. Bu nedenle sığır yetiştiriciliğinde önemli olan bu genler, üreme hızı yavaş olan türlerde hiçbir zaman ayıklanamazlar. Yarı letal genler, bu genler istenmeyen karakterlerin oluşmasına neden olur, ölüm meydana getirmezler. Ancak yaşama kabiliyeti üzerine etki yaparak onların hem yaşama ve hem de verim kabiliyetlerini kötü yönde etkilerler. Hayvanlarda görülen anormalliklerin çoğu resesif karakterdedir. Sığırlarda canlılığı azaltan veya büyük anormalliklere sebep olan genleri muhteva ettiği bilinen 40'ın üzerinde lokus bulunmaktadır. Bu genlerin

çoğu özellikle gebeliğin erken dönemlerinde fetal ölümlere sebep olarak hem erkek ve hem de dişilerde fertilitiyi azaltmaktadır. Sonraki dönemlerde bu genlerin mevcudiyetini göstermek çok zordur. Fertilitenin azalmasına çevresel birçok faktör neden olmaktadır, bu yüzden yalnızca genlerin etkisinin belirlenmesi hiç de kolay değildir (Tüzemen ve Bilgici, 2018).

## SÜT SİĞİRLARINDA KALITSAL KUSURLAR

Günümüzde, etkilenen veya belirli bir bozukluğun taşıyıcısı olan hayvanların tanımlanması hala soyağacı analizi veya görsel değerlendirme (mikro ve makroskobik gözlem) gibi geleneksel yöntemlere dayanmaktadır. Kusurlu geni nesiller boyunca aktarabilecek hayvanların tespiti, normal bireylere fenotipik benzerlik nedeniyle sorunlu olmasına rağmen çok önemlidir. Oftalmik, sinir, dermal, kas, iskelet ve kan gibi etkilenen dokular nedeniyle fenotip aralığı geniştir. Kusurlu allellerin bir kısmı belirli ırklara ve diğerleri ise sığırların üretim türüne (et veya süt) özel olarak atfedilebilir. Bu alellerin neden olduğu bozukluklar çoğunlukla otozomal resesif şekilde kalıtılır ve genellikle homozigot hayvanlar için öldürücüdür. Bir boğanın farklı bozukluklardan sorumlu iki ayrı etkilenen gen taşıması ihtimali olabilir. Bununla birlikte, yetiştiriciler, karlı özellikleri (gelişmiş kaslılık, yüksek süt üretimi, artan süt proteini ve yağ içeriği) nedeniyle, durumlarını bilmeden kusurlu bireyleri çoğaltabilirler (Cieřoch ve ark., 2017).

Sığır ırklarında toplamda 2020 yılı itibari ile 543 adet kalıtsal hastalık tanımlanmıştır. Bunlardan 249 tanesi Mendel kalıtımı gösterir ve 160 tanesinde mutasyonun hangi gen üzerinde bulunduğu bilinir. Türkiye’de yetiştirilen yerli sığır ırklarında henüz kalıtsal olduğu bilinen veya bu ırklara özgü kalıtsal hastalık tanımlanmamıştır (Bilgen, 2021).

Gholap ve ark. (2014) tarafından genetik hastalıklar süt ve besi sığırlarındaki iskelet, merkezi sinir sistemi, kan, deri, kas fonksiyonları bozuklukları ve oftalmik dokular gibi bölgelerde görülme sıklıklarına göre sınıflandırılmıştır. Bu genetik hastalıkların tanımı, hastalığın altında yatan genetik neden (DNA mutasyonu) ve klinik semptomları ayrıntılı olarak Tablo 1’de verilmiştir (Gholap ve ark., 2014).

**Tablo 1.** Süt ve besi sığırlarındaki bazı genetik hastalıklar (Gholap ve ark., 2014).

Özel Doku	Sütçü Sığırlar	Etçi Sığırlar
İskelet	a) Kondrodizplazi b) Kompleks Vertebral Malformasyon (CVM) c) Osteogenezis İmperfekta d) Osteopetrozis e) Sindaktilizm	a) Osteopetrozis b) Araknomelia c) Artrogripozis Multipleks d) Doğuştan Kontraktürel e) Araknodaktili f) Sindaktilizm
Merkezi sinir sistemi	a) Weaver Sendromu b) Spinal Dismiyelinasyon c) Spinal Musküler Atrofi	a) İdiyopatik Epilepsi b) Nöronal Seroid Lipofusinozis c) Hidrosefali d) Spastik Parezi
Kan	a) BLAD b) Kalıtsal Çinko Eksikliği c) Sitrülinemi	Nil
Deri	a) Epitelyogenez Imperfecta b) X'e Bağlı Anhidrotik Ektodermal Displazi	Hipotrikozis
Kas fonksiyonları bozuklukları	Nil	a) Doğuştan Psödomiyotoni b) Eğri Kuyruk Sendromu
Oftalmik	a) Anaftalmos ve Mikroftalmos b) Doğuştan Katarakt c) Optik Sinir Kolobomları	a) Anaftalmos ve Mikroftalmos b) Doğuştan Katarakt c) Optik Sinir Kolobomları

Özellikle sütçü sığırlarda görülen bazı genetik kusurlar hakkında aşağıda kısa bilgiler verilmiştir.

### 2.1. Kompleks Vertebral Malformasyon (Complex Vertebral Malformation-CVM)

CVM, anormal buzağılarla sonuçlanan genetik bir hastalıktır. Resesif bir kalıtım gösterir. Bu nedenle, buzağuların etkilenmesi için hem anne hem de babanın CVM geninin taşıyıcısı olması gerekir. Ayrıca, her iki ebeveyn de etkilense bile buzağuların yalnızca dörtte birinin anormal olacağı anlamına

gelir. Hastalık şimdiye kadar yalnızca Holstein sığırlarında bildirilmiştir, başka hiçbir ırkın etkilendiği gösterilmemiştir. Taşıyıcı olarak tanımlanan boğalar arasında T Klassy, KOL Nixon, T Burma, Etazon Lord Lily ve Carlin-M Ivanhoe Bell bulunur (NADIS, 2024).

CVM'nin en büyük etkileri omurga kemikleri (omurlar) üzerindedir. Boyun ve/veya göğüs, kötü biçimlenmiş veya kaynaşmış omurlar nedeniyle kısalır. Deformasyon genellikle eğri bir omurgaya yol açar. Diğer klinik belirtiler arasında anormal kaburgalar, büzüşmüş karpal eklemler ve büzüşmüş ve dönmüş ayak bilekleri bulunur. Ana kan damarlarının yanlış yerde olması gibi kalp kusurları vakaların yaklaşık %50'sinde görülür. Çoğu buzağı erken ya da ölü doğar. Bazıları doğumdan sağ kurtulur ama çok kısa bir süre sonra ölür (NADIS, 2024).

## **2.2. Sığır Lökosit Bağlanma Eksikliği (Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency-BLAD)**

Sığır Lökosit Bağlanma Eksikliği (BLAD), Holstein sığırlarında görülen ölümcül, otozomal, resesif ve kalıtsal bir hastalıktır. Bu hastalık, sığır lökosit adezyon glikoprotein alt birimi CD18'i kodlayan gendeki bir nokta mutasyonu sonucu ortaya çıkar. Tekrarlayan mukozal enfeksiyonlar ve çoğunlukla nötrofil lökositlerin kalıcı olarak artması dışında, BLAD'de spesifik bir klinik semptom yoktur (Akyüz ve Ertuğrul, 2006a).

Bu kalıtsal kusur, Holştaynlarda CD11/CD18 kompleksinin CD18 alt ünitesini kodlayan genin, 383. nükleotidinde "guanin→adenin" değişikliğine neden olan bir nokta mutasyonu sonucu oluşur. Bu değişiklik CD18'i oluşturan amino asit sırasının 128. amino asit olan aspartik asit yerine glisin gelmesine neden olur. Mutant allel D128G, normal allel ise CD18 olarak gösterilir (Kehrli ve ark., 1992). Heterozigot hayvanlar BLAD'nin herhangi bir klinik belirtisini göstermezler. Ancak bu hayvanlar BLAD alelini yavrularının %50'sine geçirirler. Bu gerçeklik taşıyıcı hayvanları üreme sürülerinden çıkarmayı zorunlu hale getirir. Dünya genelindeki Holstein hayvanlarının yaklaşık %5,8'inin BLAD aleli için heterozigot olduğuna inanıldığı bildirilmiştir (Healy, 1992; Kriegesmann ve ark., 1997).



### **2.3. Sığır Kalıtsal Çinko Eksikliği (Bovine Hereditary Zinc Deficiency-BHZD)**

Bu kalıtsal kusur, kalıtsal parakeratoz, Adema hastalığı veya ölümcül A461 olarak da bilinir. Gastrointestinal sistemden yetersiz miktarda çinko emilimine neden olan ve bir dizi klinik anormallığe yol açan otozomal resesif bir hastalıktır. Etkilenen Holstein buzağuları klinik semptomlar olmadan doğarlar. Klinik anormallikler dört ila sekiz haftalıkken ortaya çıkar. Bunlara, deskuamasyon ve kabuklanma ile ilişkili epidermis kaybı dahildir. Başlangıçta bu lezyonlar özellikle ağız çevresinde, perioküler ve auriküler bölgede bulunabilir (Machen ve ark., 1996).

Etkilenen buzağular doğumda normaldir ve yaşamlarının ilk haftalarında normal şekilde büyürler. İlk semptomlar dört ila altı haftalık bir yaşta aniden ortaya çıkar. Bazı vakalarda ise semptomlar yaklaşık on iki haftada ortaya çıkabilir ve hastalık genel depresyonla başlar. Buna genellikle tükürük ve ishal eşlik eder ve kıllar sert ve kuru hale gelir. Tüm vücutta pullu bir döküntü oluşur. Birkaç gün sonra (bazen bir haftadan uzun bir süre sonra) buzağı sert bir şekilde hareket etmeye başlar. Karpal ve tarsal bölgelerin derisi gergin ve ağrılıdır. Bu simetrik bölgelerdeki kıllar, cildin birincil aseptik eksüdatif iltihabı nedeniyle keçeleşir. Bu cilt reaksiyonu koltuk altı ve kasıkta da görülür (Kroneman ve ark., 2010).

### **2.4. Spinal Musküler Atrofi (Spinal Muscular Atrophy-BSMA)**

Spinal musküler atrofi (SMA), öncelikle omuriliğin ventral boynuzlarındaki motor nöronları etkileyen bir hastalıktır. İkincil olarak, ilgili kaslarda denervasyon atrofi gelişir. Başlıca klinik semptomlar, belirgin normal duyu yapıya sahip yatar pozisyonudur. Hastalık ilerleyicidir. SMA ilk olarak sığırlarda 1988 yılında Hansen ve ark. (1988) tarafından Danimarka Kırmızısı buzağularında tanımlanmıştır. Yeni doğan Esmer buzağularda sıklıkla görülen spinal musküler atrofi, alt motor nöron bozukluklarının klinik ve patolojik özelliklerini taşıyan bir hastalıktır. Etkilenen hayvanlarda apendiküler kas zayıflığı ve atrofiği görülmüş ve hızla kuadriparetik hale gelerek birkaç gün içinde ölüm gerçekleşmektedir. Purulent bronko-pnömoni sık görülen bir diğer komplikasyondur (El-Hamidi ve ark., 1989). Spinal musküler atrofi, spinal

motor nöronların ilerleyici kaybıyla karakterize yıkıcı bir nöromusküler hastalıktır. Spontan sığır ve kedi SMA modellerinin altında yatan genlerdeki mutasyonlar yakın zamanda tanımlanmış ve bu bozuklukların klinik ve patolojik özellikleri, insan SMA formlarına benzemektedir (Parkinson ve ark., 2008).

### **2.5. Kondrodisplazi (Chondrodysplasia)**

Bulldog Cüceliği (Bulldog Buzağı Sendromu veya Doğuştan Sığır Kondrodisplazisi olarak da bilinir) sığırlarda ölü doğan, şekilsiz buzağularla sonuçlanan ciddi bir gelişimsel bozukluktur. Bozukluk, kırkırdak gelişimini etkileyen ACAN genindeki çekinik bir mutasyondan kaynaklanır. Bozukluğun bu çeşidi öncelikle Dexter ırkında bulunur. Etkilenen fetüsler aşırı cücelik ve kırkırdak gelişiminde anormallikler gösterir. Doğal düşük, gebeliğin 7. ayı civarında gerçekleşir. Bulldog Cüceliği taşıyıcıları, özellikle kısa bacaklar şeklinde hafif cücelik gösterir (VHLGenetics, 2024).

### **2.6. Yetersiz Kemikleşme (Osteogenesis Imperfecta-OI)**

Yetersiz Kemikleşme (OI), kırılğan kemik hastalığı olarak da bilinir. Kemik kırılğanlığına ve deformiteye neden olur. OI'nin belirgin iskelet dışı aksesuar belirtileri arasında mavi/gri skleralar, işitme bozukluğu, akciğer anormallikleri ve hiperkalsiüri bulunur. Sığırlarda OI vakaları bildirilmiştir. Ancak, sığırlarda şu ana kadar nedensel bir mutasyon tanımlanmamıştır (Zhang ve ark., 2020). Ayrıca, dentinin sertliği azalır ve hayvanları diş kırıklarına yatkın hale getirir. Derinin güçsüzlüğü sığır vakalarında önemli bir belirti değildir. Ciddi şekilde etkilenen buzağularda büyüme geriliği vardır. OI bozukluğu ölümcül bir bozukluktur (Denholm ve Cole, 1983).

### **2.7. Mermer Kemik (Osteopetrosis-OS)**

Osteopetrosis (OS), daha yaygın olarak Mermer Kemik hastalığı olarak bilinir. Etkilenen buzağular ölü doğar veya doğumdan 10 ila 30 gün sonra ölürlür. Vücut küçük olabilir ve gömülü azı dişleri olan kısaltılmış (alt çenenin altında) bir alt çene mevcut olabilir. Kemikler katıdır ve normal bir kemik iliği boşluğuna sahip değildir, bu da onları kırılğan ve kolayca parçalanır hale getirir. OS, tek bir sığır kromozomunda çekinik bir mutasyondan kaynaklanır.

Mutasyona uğramış gen için homozigot olan sığırlar OS sergiler (American Angus Association, 2019).

### **2.8. Katır Tırnaklılık (Syndactylism)**

Sığırlarda sadece parmakları etkileyen izole konjenital sindaktili, aynı zamanda katır tırnaklılık olarak da bilinir. Sığır ayağının iki gelişmiş parmağının kaynaşması veya bölünmemesi anlamına gelir (Leipold ve ark., 1969). Bu genetik bozukluk, parmakların bölünmemesi veya kaynaşmamasıdır ve çoğunlukla falankların sinostozu olarak görülür. Ancak, daha proksimal uzuvlar da değişebilir. Katır tırnaklılık hastalığı, sadece bir ayağı veya 4 ayağı da etkileyebilir. Bununla birlikte, ön-arka ve sağ-sol olmak üzere iki eğim gözlenir. Daha spesifik olarak, sağ ön bacak baskın olarak etkilenir, ardından sol ön, sağ arka ve sol arka bacak etkilenir. Dahası, bu defekt artan ortam sıcaklığından kaynaklanan hipertermi ile ilişkilidir (Yadegari ve ark., 2013).

### **2.9. Weaver Sendromu (Weaver Syndrome)**

Sığır İlerleyici Dejeneratif Miyelensefalopatisi ((Bovine Progressive Degenerative Myeloensefalopati-Weaver Sendromu) zikzak hastalığı olarak da bilinir. 1970'lerden beri Kuzey Amerika ve Avrupa'da İsviçre Esmeri sığır ırkında gözlenen çekinik bir nörolojik hastalıktır. İki taraflı arka bacak zayıflığı ve ataksi, etkilenen hayvanlarda 6 ila 18 aylıkken ortaya çıkar ve 3 ila 4 yaşlarında arka bacak kontrolünün tamamen kaybına doğru yavaşça ilerler (McClure ve ark., 2013).

Hastalığın seyri boyunca normal duyuusal ve spinal refleksler korunurken, etkilenen hayvanlar yatar hale gelene ve hayvan refahı nedenleriyle ötanazi gerekene kadar arka kısımları üzerindeki kontrolü giderek kaybederler. Bu nörodejeneratif hastalık ilk olarak ABD'de ortaya çıkmış ve Amerikan İsviçre Esmeri boğalarının sperminin suni tohumlamada kullanılması yoluyla Kanada ve Avrupa'daki Braunvieh sürülerine geçişi görülmüş ve ilk taşıyıcıların ithal edilmesinden yaklaşık 20 yıl sonra İsviçre'de, Almanya'da, İtalya'da ve Danimarka'da vakalar bildirilmiştir (Kunz ve ark., 2016).

### **2.10. Spinal Dismiyelinasyon (Spinal Dysmyelination-SDM)**

Spinal dismiyelinasyon, Amerikan İsviçre Esmeri sığırlarını etkilediği bildirilen bir hastalıktır. Hastalık, buzağı doğduğunda belirginleşir. Spastin

proteinini kodlayan SPAST geni (BTA11), bu hastalığın etkilenen genidir. Kusur, c.560G>A (p.Arg560Glu) yanlış anlamlı (missense) mutasyonundan kaynaklanır. Bazen nekropsi sırasında belirgin lezyonlar görülmez, ancak bazı buzağılarda kas atrofisi görülebilir ve servikal ve torasik spinal kord segmentleri enine kesitte boyut olarak küçülmüş gibi görünebilir. Ana klinik bulgular, hafif opistotonos ve uzuvların spastik ekstansiyonu ile yan yatmadır (Gholap ve ark., 2014).

### **2.11. Kanda Sitrülin Birikimi (Citrullinemia)**

Sitrülinemi, argininosüksinat sentaz eksikliğinden kaynaklanan üre döngüsünün enzimatik bozulmasına neden olan doğuştan gelen bir kalıtsal kusurdur. Sığır sitrülinemisi, argininosüksinat sentaz (ASS) kodlayan genin 5. eksonundaki 86. kodonda Sitozin-Timin geçişinden kaynaklanır. Etkilene (homozigot) buzağılar amonyak atamaz ve giderek kötüleşen nörolojik semptomlar gösterir ve doğumdan bir hafta içinde ölüme yol açar. Süt endüstrisinde büyük ekonomik öneme sahiptir (Vătăşescu ve ark., 2006).

Sitrülinemiden etkilenen buzağılar doğumdan hemen sonra klinik olarak normaldir. Buzağuların çoğunda hastalığın klinik seyri benzer ve doğumdan sonraki 24 saat içinde depresyona girerler; ardından 3 ila 4 gün içinde amaçsızca dolaştıkları veya başlarını bir duvara veya çite yaslayarak ayakta durdukları ve 4 ila 5. günde yatar hale gelirler. Konvülsiyonlar gelişir ve ardından çöküş ve ölüm meydana gelir. Histolojik olarak Serebral korteks ödemi görülür. Kanda, beyin omurilik sıvısında, göz sıvısında ve beyin dokusunda sitrülin konsantrasyonu büyük ölçüde yükseldiği görülmektedir (Healy ve ark., 1990).

### **2.12. Epitelyogenez Imperfekta (Epitheliogenesis Imperfecta-EI)**

Epitelyogenez Imperfekta (EI) nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. Sığırlarda EI, boyut ve yerleşim açısından çeşitlilik gösteren deri ve mukozanın yaygın epitel defektleriyle karakterizedir (Lab Animal, 2005). Deri ve ağız mukozasında epitelin doğuştan eksik olmasıyla karakterize çekinik kalıtsal bir durumdur. Bu lezyonlar boyut ve yerleşim açısından farklılık gösterir ancak genellikle kıl ve skuamöz epitelin düzensiz parçalarından oluşur ve distal ekstremelerde bulunur. Etkilene buzağılarda ayrıca ağız mukozasında ve

dilde yama şeklinde eksik epitel bulunabilir. Defektler genellikle yaşla bağdaşmaz (Dalir-Naghadeh ve ark., 2004).

### **2.13. X bağlantılı Hipohidrotik Ektodermal Displazi (X-Linked Anhydrotic Ectodermal Dysplasia-XLHED)**

X bağlantılı Hipohidrotik Ektodermal Displazi (XLHED) EDA geninin patojenik varyantlarının ektodermal türevlerin doğum öncesi gelişimini bozmasıyla oluşur (Wohlfart ve ark., 2020). Ter bezleri, kıl ve dişler gibi ektodermal türevlerindeki anormalliklerle karakterize genetik bir hastalıktır (Moura ve ark., 2019). X kromozomuna bağlı bir genin çekinik mutasyonundan kaynaklanan displazidir ve esas olarak ter bezleri, yağ bezleri, kıl ve dişlerdeki anormalliklerle kendini gösterir (Freire-Maia, 1984).

### **2.14. Anaftalmos ve Mikroftalmos (Anophthalmos ve Microphthalmos)**

Hayvanların gözleri olmadan doğduğu durumdur. Oküler doku göz çukurundan yoksun kalsa bile, neredeyse körelmiş bir oküler doku bulunabilir. Etkilenen hayvanlar, göz çukurunun derinliklerinde bulunan pigmentli doku kalıntısı ile doğarlar. Ayrıca kaudal sakral ve kuyruk anormallikleri ile doğum da olabilir. Bu tür etkilenen hayvanlarda göz çukuru normalde gelişmez. Bu nedenle oftalmik veya ciddi mikroftalmik hayvanlar anormal derecede küçük yörüngelere sahiptir (Gholap ve ark., 2014).

### **2.15. Doğmasal Katarakt (Congenital Cataract)**

Doğmasal kataraktlar birçok sığır ırkında kalıtsal bir durum olarak bildirilmiştir ancak henüz bir kalıtım tahmini belirlenmemiştir. Sadece yakın zamanda Japon siyah sığırlarında çoklu göz kusurlarından (mikroftalmi, kalıcı hyaloid arter ve retina dekolmanı dahil) sorumlu genetik mutasyon keşfedilmiştir (Krump ve ark., 2014). Doğmasal kataraktlar, doğuştan var olan lens opaklıklardır. Etkilenen bireyler, orta derecede bozulmuş tam körlüğe kadar değişen görme kaybından muzdariptirler. Bugüne kadar, insanlarda kalıtsal kataraktlara neden olan mutasyonları barındıran 255'ten fazla gen tanımlanmıştır. Tanımlanan mutasyonlar çoğunlukla lens kristalinlerini kodlayan genleri etkiler, ancak ayrıca membran, sitoskeleton ve boşluk bağlantı

proteinlerini, boncuklu filamentleri, büyüme ve transkripsiyonel faktörleri etkiler. Sığırlarda katarakt, Holstein Friesian, Jersey, Hereford, Aberdeen Angus, Shorthorn, Ayrshire ve Romagnola gibi farklı ırklarda gözlemlenmiştir (Hollmann ve ark., 2016).

Kataraktlar, göz merceğinin odaksal veya difüz opaklıklardır ve görme bozukluğuna veya tam körlüğe neden olur. Kırmızı Holsteinlerde bilateral konjenital kataraktlar için CPAMD8 geninde mükemmel bir şekilde kosegregasyon gösteren bir mutasyon bildirilmiştir (Braun ve ark., 2019).

### **2.16. Optik Sinir Kolobomu (Optic Nerve Colobomas)**

Oküler kolobom, embriyonik göz gelişimi sırasında optik fissürün normal kapanmaması sonucu oluşan konjenital bir defektir (Kelberman ve ark., 2014). Optik sinir kolobomu ilk olarak 1972’de Barnett ve Ogien tarafından Şarole sığırlarında tanımlanmıştır. Bu durumun otozomal dominant kalıtımı boğada tamamen nüfuz eder ancak F1 melez hayvanlarda çekiniktir. Hayvanlar görme açısından özellikle etkilenmiş görünmese de sığır görme keskinliğinin net bir değerlendirmesi çiftlik ortamında kolayca gerçekleştirilemez. Kolobomlar, baskın olarak tipik (yani ventral) görünümüleriyle optik kap fissürünün kapanmasındaki bir anormallikle ilişkilidir. Ancak bu diğer türlerde optik sinir kolobomu olarak sıklıkla görüldüğü, kistik bir defektin oluşumuyla birlikte meydana gelir. Oftalmik dokuda sergilenen genetik hastalıklar et sığırlarında da görülür (Gholap ve ark., 2014).

## **3. Kalıtsal Bozuklukların Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler**

Çiftlik hayvanları yetiştiriciliğinde, yüksek verimli erkek damızlıklardan suni tohumlama yöntemi sayesinde çok sayıda yavru elde edilmektedir. Bu nedenle damızlık hayvanların kalıtsal bozukluk taşımamaları gereklidir. Kalıtsal bozukluklar çoğunlukla çekinik otozomal kalıtım şekli gösterirler ve fenotipik olarak bir bozukluk göstermeyen heterozigot bireyler sayesinde popülasyonda varlıklarını sürdürürler. Bu nedenle çiftlik hayvanlarında kalıtsal bozuklukların belirlenmesi için moleküler genetik çalışmaları tüm dünyada kullanılmaktadır (Akyüz ve Ertuğrul, 2006b).

Kalıtsal kusurların belirlenmesinde kullanılan metodlar 4 ana başlık halinde incelenebilmektedir. Bunlar; Pedigri Analizi, Test Birleştirmeleri, Biyokimyasal Tanı ve Moleküler Tanı olarak incelenebilmektedir.

#### **4. Türkiye'ye İthal Edilen Boğa Spermalarında İstenmeyen Genetik Kusurlar**

Türkiye yurtdışında önemli düzeyde donmuş boğa sperması ithal etmektedir. İthal edilen bu spermaların Tarım ve Orman Bakanlığınca belirlenen yönetmelik kapsamında bazı kalıtsal kusurlardan arı olması istenmektedir. Bakanlık tarafından bir Talimat (Usul ve Esaslar) ile kalıtsal kusurların listesi yayınlanır.

Tarım ve Orman Bakanlığı Tarımsal Araştırmalar ve Politikalar Genel Müdürlüğü verilerine göre 2022 yılında toplam ithal edilen tohum sayısı 3.045.405 adet, 2023 yılında toplam ithal edilen tohum sayısı 3.419.319 adet ve 2024 yılında toplam ithal edilen tohum sayısı 2.478.882 adet olduğu görülmektedir (TAGEM, 2024a). Bu rakamlar değerlendirildiğinde 2024 yılında bir önceki yıla göre ithal edilen sperma sayında azalma olduğu söylenebilir.

Tarım ve Orman Bakanlığının 2024 yılı Üreme Ürünleri (Sperma, Ovum ve Embriyo) İthalat Talimatlarında Amerika Birleşik Devletleri için döl kontrolünü (Progency Test) tamamlamış proven boğaların spermasının ithalat kriterlerinde ırk bazında istenmeyen genetik kusurlar Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Döl kontrolünü (Progency Test) tamamlamış proven boğaların spermasının ithalat kriterleri (ABD) (TAGEM, 2024b).

<b>IRKLAR</b>	<b>Bulunmaması Gereken Genetik Kusurlar</b>
Holstein	BLAD, CVM, BRANCHYSPİNA, RDF, HH1, HH2, HH3, HH4, HH5, HH6, HH7, HMW
Kırmızı Holstein	BLAD, CVM, BRANCHYSPİNA, HH1, HH2, HH3, HH4, HH5, HH6, HH7, HMW
Simental	FH2, FH4, FH5
İsviçre Esmeri	BH2, BH14
Ayrshire	AH1, AH2
Jersey (Dişi Sperma)	JH1, JNS

Tarım ve Orman Bakanlığının 2024 yılı Üreme Ürünleri (Sperma, Ovum ve Embriyo) İthalat Talimatlarında AB üyesi ülkeler ile ABD haricindeki diğer ülkeler için döl kontrolünü (Progency Test) tamamlamış proven boğaların spermasının ithalat kriterlerinde ırk bazında istenmeyen genetik kusurlar Tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 3.** Döl kontrolünü (Progency Test) tamamlamış proven boğaların spermasının ithalat kriterleri (AB Üyesi Ülkeler ile ABD haricindeki diğer ülkeler) (TAGEM, 2024b).

<b>IRKLAR</b>	<b>Bulunmaması Gereken Genetik Kusurlar</b>
Holstein	BLAD, CVM, BRANCHYSPİNA, RDF, HH1, HH2, HH3, HH4, HH5, HH6, HH7, HMW
Kırmızı Holstein	BLAD, CVM, BRANCHYSPİNA, HH1, HH2, HH3, HH4, HH5, HH6, HH7, HMW
Avrupa Kırmızısı	-
Simental	FH2, FH4, FH5
İsviçre Esmeri	BH2, BH14
Montbeliarde	MH1, MH2
Ayrshire	AH1, AH2
Jersey (Dişi Sperma)	JH1, JNS
Norveç ve İsveç Kırmızısı	-



Tarım ve Orman Bakanlığının 2024 yılı Üreme Ürünleri (Sperma, Ovum ve Embriyo) İthalat Talimatlarında genomik değerlendirilmiş boğaların spermaları içinde Tablo 2 ve tablo 3'teki benzer kalıtsal kusurlar yer almaktadır. Ayrıca, etçi sığırlardan sadece Angus ırkı için, AMF, NHF, CAF genetik kusurlarını taşınamaması gerektiği belirtilmiştir.

## **Sonuç**

Kalıtsal kusurlar, hayvanların performansını zayıflatması nedeniyle ağır kayıplara neden olurlar. Sığırlarda meydana gelen sağlıksızlık durumu, hayvanın verimini ve üreme potansiyelini azaltır. Kalıtsal kusurlar tespit edilmezse, nesilden nesile sürekli olarak yayılacak ve bu da üreme popülasyonunda istenmeyen genlerin oluşumunu artıracak ve hayvan başına verimliliği olumsuz etkileyecektir (Gholap ve ark., 2014).

Sonuç olarak kalıtsal kusurlar, hastalıkların teşhisi sırasında genelde göz ardı edilen önemli kayıplara neden olmaktadır. Klinik bulgular değerlendirilirken sadece belli bakteriyel ve viral hastalıklar düşünülmemeli, aynı zamanda hayvanın pedigrisi bilgileri ile birlikte kalıtsal hastalık olma riski de değerlendirilmelidir. Ayrıca suni tohumlama da kullanılacak donmuş sperma seçiminde kalıtsal hastalık taşıyıp taşımadığı da sorgulanmalıdır. Kalıtsal kusurların aktarılmasının en aza indirilmesi ile daha sağlıklı ve ekonomik bir hayvan yetiştiriciliği yapılmış olacaktır.

## KAYNAKÇA

- Agerholm, J. S. (2007). Inherited disorders in Danish cattle. *Apmsis*, 115, 1-76.
- Aksel, E. G., Daldaban, F., Arslan, K., Keçeli, H. H., & Akyüz, B. (2021). Türkiye’de Yetiştirilen Holştayn Melezi Sığırlarda BLAD ve FXID Hastalıklarının Araştırılması. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 18(1), 26-30.
- Akyüz, B., & Arslan, K. (2009). Sığır yetiştiriciliğini tehdit eden kalıtsal hastalıklar. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 6(1), 43-51.
- Akyüz, B., & Ertuğrul, O. (2006a). Holştayn Sığırlarında Sığır Lökosit Bağlanma Noksanlığı (SLBN) ve Tamı Yöntemleri. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 3(1), 57-60.
- Akyüz, B., & Ertuğrul, O. (2006b). Veteriner hekimlikte kalıtsal bozuklukların belirlenmesinde kullanılan yöntemler. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 3(1), 53-56.
- American Angus Association, (2019). American Angus Association ® Contractural Arachnodactyly (CA) Fact Sheet. [www.angusonline.org](http://www.angusonline.org)
- Arthur, P. F., Renand, G., & Krauss, D. (2001). Genetic and phenotypic relationships among different measures of growth and feed efficiency in young Charolais bulls. *Livestock Production Science*, 68(2-3), 131-139.
- Bilgen N. (2021). Klinik Genetik. Akyüz B., Yakan A., Çınar Kul B., Korkmaz Ağaoğlu B. (Eds). *Veteriner Genetik*. Nobel Tıp Kitabevleri. Ankara.
- Braun, M., Struck, A. K., Reinartz, S., Heppelmann, M., Rehage, J., Eule, J. C., ... & Distl, O. (2019). Study of congenital Morgagnian cataracts in Holstein calves. *Plos one*, 14(12), e0226823.
- Cieplóch, A., Rutkowska, K., Oprządek, J., & Poławska, E. (2017). Genetic disorders in beef cattle: a review. *Genes & genomics*, 39, 461-471.
- Citek, J., Rehout, V., Hajkova, J., & Pavkova, J. (2006). Monitoring of the genetic health of cattle in the Czech Republic. *Vet Med*, 51(6), 333-339.
- Dalir-Naghadeh, B., Seifi, H. A., & Farshid, A. A. (2004). Congenital bovine epitheliogenesis imperfecta: a report of three cases from Iran. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 51(9-10), 409-412.

- Denholm, L. J., & Cole, W. G. (1983). Heritable bone fragility, joint laxity and dysplastic dentin in Friesian calves: a bovine syndrome of osteogenesis imperfecta. *Australian Veterinary Journal*, *60*(1), 9-17.
- El-Hamidi, M., Leipold, H. W., Vestweber, J. G. E., & Saperstein, G. (1989). Spinal muscular atrophy in Brown Swiss calves. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, *36*(1-10), 731-738.
- Freire-Maia, N., Pinheiro, M. (1984). Ectodermal Dysplasias: A Clinical and Genetic Study. *Alan R. Liss, Inc, New York*, 33–36.
- Gholap, P. N., Kale, D. S., & Sirothia, A. R. (2014). Genetic diseases in cattle: A review. *Research Journal of Animal, Veterinary and Fishery Sciences*, *2*(2), 24-33.
- Gozdek, M., Mucha, S., Prostek, A., & Sadkowski, T. (2024). Selected Monogenic Genetic Diseases in Holstein Cattle—A Review. *Genes*, *15*(8), 1052.
- Hansen, K. M., Krogh, H. V., Møller, J. E., & Elleby, F. (1988). Liggekalve-syndromet hos RDM: En ny arvelig kvaegsygdom. *Dansk Veterinaertidsskrift*, *71*.
- Healy, P. J. (1992). Bovine leucocyte adhesion deficiency (BLAD)—another genetic defect of Holstein/Friesians. *Australian Veterinary Journal*, *69*(8), 190–190.
- Healy, P. J., Harper, P. A. W., & Dennis, J. A. (1990). Bovine citrullinaemia: a clinical, pathological, biochemical and genetic study. *Australian Veterinary Journal*, *67*(7), 255-258.
- Hollmann, A. K., Wemheuer, W. E., Brenig, B., Schütz, E., & Beck, J. (2016). P6029 Congenital cataract formation in Holstein Friesian cattle. *Journal of Animal Science*, *94*(suppl\_4), 163–163.
- Kehrli, M. E., Ackermann, M. R., Shuster, D. E., van der Maaten, M. J., Schmalstieg, F. C., Anderson, D. C., & Hughes, B. J. (1992). Bovine leukocyte adhesion deficiency. Beta 2 integrin deficiency in young Holstein cattle. *The American Journal of Pathology*, *140*(6), 1489–1492.
- Kelberman, D., Islam, L., Lakowski, J., Bacchelli, C., Chanudet, E., Lescai, F., ... & Sowden, J. C. (2014). Mutation of SALL2 causes recessive ocular coloboma in humans and mice. *Human molecular genetics*, *23*(10), 2511-2526.

- Konovalova, E. N., Kostiunina, O. V., & Gladyr, E. A. (2020). Control over the inherited diseases of Ayrshire and Aberdeen Angus cattle breeds on the Russian Federation territory. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 421, No. 5, p. 052043). IOP Publishing.
- Kriegesmann, B., Jansen, S., Baumgartner, B. G., & Brenig, B. (1997). Partial Genomic Structure of the Bovine CD18 Gene and the Refinement of Test for Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency. *Journal of Dairy Science*, 80(10), 2547–2549.
- Kroneman, J., Mey, G. J. W. v. d., & Helder, A. (2010). Hereditary Zinc Deficiency in Dutch Friesian Cattle. *Zentralblatt Für Veterinärmedizin Reihe A*, 22(3), 201–208.
- Krump, L., O’Grady, L., Lorenz, I., & Grimes, T. (2014). Congenital cataracts in an Ayrshire herd: a herd case report. *Irish Veterinary Journal*, 67(1), 2.
- Kunz, E., Rothammer, S., Pausch, H., Schwarzenbacher, H., Seefried, F. R., Matiasek, K., ... & Medugorac, I. (2016). Confirmation of a non-synonymous SNP in PNPLA8 as a candidate causal mutation for Weaver syndrome in Brown Swiss cattle. *Genetics Selection Evolution*, 48, 1-14.
- Lab Animal (2005, May). *Diagnosis | Epitheliogenesis imperfecta: a hereditary cutaneous disorder of cattle*. Lab Animal.
- Leipold, H. W., Adrian, R. W., Huston, K., Trotter, D. M., Dennis, S. M., & Guffy, M. M. (1969). Anatomy of hereditary bovine syndactylism. I. Osteology. *Journal of Dairy Science*, 52(9), 1422-1431.
- Machen, M., Montgomery, T., Holland, R., Braselton, E., Dunstan, R., Brewer, G., & Yuzbasiyan-Gurkan, V. (1996). Bovine Hereditary Zinc Deficiency: Lethal Trait a 46. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 8(2), 219–227.
- McClure, M., Kim, E., Bickhart, D., Null, D., Cooper, T., Cole, J., ... & Sonstegard, T. (2013). Fine mapping for Weaver syndrome in Brown Swiss cattle and the identification of 41 concordant mutations across NRCAM, PNPLA8 and CTTNBP2. *PLoS One*, 8(3), e59251.
- Moura, E., Rotenberg, I. S., & Pimpão, C. T. (2019). X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia—General Features and Dental Abnormalities in Affected Dogs Compared With Human Dental Abnormalities. *Topics in Companion Animal Medicine*, 35, 11–17.

- NADIS (2024). Complex Vertebral Malformation (CVM). <https://www.nadis.org.uk/disease-a-z/cattle/complex-vertebral-malformation-cvm/>
- Parkinson, N. J., Baumer, D., Rose-Morris, A., & Talbot, K. (2008). Candidate screening of the bovine and feline spinal muscular atrophy genes reveals no evidence for involvement in human motor neuron disorders. *Neuromuscular Disorders*, 18(5), 394–397.
- Semen, Z., Karakas, V., & Guvenc-Bayram, G. (2024). A novel method for reliable and rapid detection of BC, BLAD, CVM, and DUMPS in cattle. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 53, e20230054.
- TAGEM, (2024a). 2022, 2023 ve 2024 yılı İthalat İzni Verilen Dondurulmuş Sperma Boğa Listesi.
- TAGEM, (2024b). Üreme Ürünleri (Sperma, Ovum ve Embriyo) İthalat Talimatı. [https://www.tarimorman.gov.tr/HAYGEM/Belgeler/Talimatlar/2024%20YILI/%C3%9Creme%20%C3%9Cr%C3%BCnleri/2024+YILI+UREME+URUNLERI+\(SPERMA,+OVUM+VE+EMBRIYO\)+ITHALAT+TALIMATI.docx](https://www.tarimorman.gov.tr/HAYGEM/Belgeler/Talimatlar/2024%20YILI/%C3%9Creme%20%C3%9Cr%C3%BCnleri/2024+YILI+UREME+URUNLERI+(SPERMA,+OVUM+VE+EMBRIYO)+ITHALAT+TALIMATI.docx)
- Tüzemen, N., & Bilgici, M. Ç. (2018). Kastamonu'da Yetiştirilen Sığırlarda Görülen Genetik Hastalıklar ve Kalıtsal Kusurlar. *Kastamonu University Journal of Engineering and Sciences*, 4(1), 34-44.
- Vătăşescu, R., Georgescu, S. E., Kevorkian, S., Manea, M. A., Rebedea, M., Dinischiotu, A., ... & Costache, M. (2006). Citrullinemia diagnostics on cattle breed. *Zooth Biotech*, 39, 127-130.
- VHLgenetics (2024). Bulldog Dwarfism (Chondrodysplasia) – Dexter. <https://vhlgenetics.com/product/r340-bulldog-dwarfism-chondrodysplasia-dexter/>
- Wohlfart, S., Meiller, R., Hammersen, J., Park, J., Menzel-Severing, J., Melichar, V. O., Huttner, K., Johnson, R., Porte, F., & Schneider, H. (2020). Natural history of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: a 5-year follow-up study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1), 7.
- Yadegari, M., Vahed, E., Ashtari, M. S., Tavakol, S., & Khamesipour, F. (2013). Report of congenital syndactyly (mule foot) in cattle. *Global Veterinaria*, 10(4), 464–466.

Zhang, X., Hirschfeld, M., Beck, J., Kupke, A., Köhler, K., Schütz, E., & Brenig, B. (2020). Osteogenesis imperfecta in a male holstein calf associated with a possible oligogenic origin. *Veterinary Quarterly*, 40(1), 58–67.



## BÖLÜM 5

### BİTLİS BÖLGESİNDEKİ SOKAK KEDİLERİNDE BULUNAN *CRYPTOSPORIDIUM SPP.*'NİN YAYGINLIĞI VE MOLEKÜLER KARAKTERİZASYONU

Prof. Dr. Yaşar GÖZ<sup>1</sup>  
Nuran KAZUT<sup>2</sup>  
Muhammed BİCAN<sup>3</sup>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14567496>

---

<sup>1</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Van, Türkiye. e-mail: yasargoz@yyu.edu.tr ORCID: 0000-0002-1040-9964

<sup>2</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Van, Türkiye. e-mail: nurankazut039@gmail.com ORCID: 0009-0007-6230-8798

<sup>3</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van, Türkiye. bicanmuhammed@gmail.com, Orcid ID: 0000-0003-1950-8253





## 1. GİRİŞ

*Cryptosporidium* spp., dünya çapında insanlar, evcil ve vahşi hayvanlar da dahil olmak üzere çok çeşitli omurgalı konakçıları enfekte edebilen yaygın zoonotik enterik protozoon parazitleridir (Feng ve ark. 2018, Aslan Çelik ve ark., 2023a; Ayan & Oruç Kılınc, 2020; Ertaş & Ayan., 2021; Çelik ve ark., 2023a; Ayan ve ark., 2024). Cryptosporidiosis'in tanısında; mikroskopik, immünolojik ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır (Uchenna ve ark. 2018). Konvansiyonel mikroskopik yöntemler ucuz ve hızlı olmasından dolayı sıklıkla kullanılmaktadır. Fakat PCR gibi moleküler teknikler mikroskopik yöntemlere göre daha hassastır. (Uchenna ve ark. 2018). Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre 31 patojen foodborne diseases'e sebep olmaktadır. Bu raporlara göre virüs, bakteri, parazit, toksin ve kimyasalların sebep olduğu yaklaşık yıllık 600 milyon vaka görülmektedir ki buda dünyada ki her 10 kişiden 1'i demektir. Yine raporlara göre yıllık 420 bin kişi bu hastalıklar yüzünden ölmektedir ve bu ölümlerin 125 bini 5 yaş altı çocuklarda görülmektedir. Foodborne hastalıkların şiddeti gelişmişlik düzeyi zayıf olan ülkelerde daha fazladır. Gıda üretiminde, hazırlanmasında veya sunumunda güvenli olmayan suların kullanılması, zayıf hijyen, eğitim seviyesinin düşük olması, bu hastalıkların görülme oranını artırmaktadır. Foodborne hastalıkların yarısından fazlası diarel hastalıklardır ve bunlardan biride Cryptosporidiosisdir (CDC). Cryptosporidiosis, *Cryptosporidium* adlı apicomplexan protozoaların neden olduğu küresel bir hastalıktır ve insanlar ve geviş getirenler dahil olmak üzere çok çeşitli konakçıları etkiler Cryptosporidiosis ilk olarak 1970'lerin başında sığırlarda rapor edilmiştir (Blanchard, 2012), ancak gözlenen klinik hastalıkta, diğer viral ve bakteriyel patojenlerin belirtileri olduğu için enfeksiyon etkeni olarak *Cryptosporidium*'a düşünülmemiştir. 1983 yılında, *Cryptosporidium* türleri ile deneysel olarak enfekte buzağılarda neonatal diyarenin tek enfektif ajanı olarak rapor edilmiştir (Moiser and Oberst, 2000). Cryptosporidiosis artık dünya çapında sığırlarda endemik olarak kabul edilmektedir ve küresel olarak buzağılarda neonatal enteritin en önemli nedenlerinden biridir. Sığırlardan izole edilen türler *Cryptosporidium parvum*, *Cryptosporidium andersoni*, *Cryptosporidium bovis* ve *Cryptosporidium ryanae*'dir (Fayer et al.; 2008). *C. parvum*'un neden olduğu gastrointestinal hastalık, başta yeni doğan buzağılar olmak üzere genç geviş getiren hayvanların en önemli hastalıklarından biridir.

Enfekte hayvanlarda bol sulu ishal, dehidrasyon görülebilir ve ciddi vakalarda ölüm meydana gelebilir. Şu anda, etkili terapötik ve önleyici tedbirler mevcut değildir ve konakçı-patojen etkileşimlerinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir. *Cryptosporidium parvum* ayrıca insanlarda ciddi hastalıklara neden olan önemli bir zoonotik patojendir ve küçük çocuklar özellikle savunmasızdır. *C. parvum* zoonoz olarak bildirilmiştir, *C. parvum*'un çevreyi kirleten, dışkıyla çok miktarda atılan ve çevre şartlarına dirençli ookistleri bu etkeni daha önemli ve korkutucu kılmaktadır ve insanlarda su ve gıda kaynaklı ishal hastalığının önde gelen nedenlerindedir. İnsanlara *Cryptosporidium* enfeksiyonunun kaynakları arasında kontamine yüzey suları (göller, nehirler), belediye içme suyu (ookistler klorlamaya büyük ölçüde dirençli olduğu için), eğlence suları (yüzme havuzları, su oyun alanları), yiyecekler ve enfekte hayvanlar yer alır (Xiao and Feng, 2008). Çalışmanın amacı halk sağlığı ve insan sağlığı için önemli bir protozoer etken olan İnsanlarla temas halinde olan Bitlis bölgesindeki kedilerde *Cryptosporidium* spp.'nin yaygınlığının farklı metodlarla araştırması ve yöntemlerin karşılaştırılmasıdır.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Bitlis Bölgesindeki 200 kediden dışkılamalarını takiben bireysel numune kaplarına dışkı örneği alınarak soğuk zincirde laboratuvara getirildi. Laboratuvara getirilen numuneler mikroskop altında Kinyoun Asit-Fast boyama yöntemi ile incelendi. Ardından ticari bir kit (GeneMATRIX STOOL DNA Purification) ile DNA ekstraksiyonu firma protokolüne göre gerçekleştirildi. Ardından SSU rRNA gen bölgesini amplifiye etmek için Xiao et al. (2001) tarafından tanımlanan primerler kullanıldı. Nested PCR'in birinci aşamasında 1325 bp'lik gen bölgesini amplifiye etmek için 5'-TTCTAGAGCTAATACATGCG-3' ve 5'-CCCATTTCTTCGAAACAGGA-3' primerleri kullanıldı. Nested PCR'in ikinci aşamasında 826-864 bp'lik gen bölgesini amplifiye etmek için 5'-GGAAGGGTTGTATTTATTAGATAAAG-3' ve 5'-AAGGAGTAAGGAACAACCTCCA-3' primerleri kullanıldı. Her iki reaksiyonda; 25 uL mastermix içerisinde 5 pmol forward ve reverse primer, 200 µM dNTPs, 3 mM MgCl<sub>2</sub>, 1U HOT FIREPol Taq Polymerase ve 10X PCR buffer (0.8 M Tris-HCl, 0.2 M (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), Nükleaz Free Water ve 2

uL DNA kullanıldı. Her iki reaksiyonda 95°C'de 15 dakikalık ön denatürasyonu takiben, her siklus denatürasyon (95°C'de 1 dakika), bağlanma (60°C'de 1 dakika) ve uzama (72°C'de 1 dakika) aşamalarından oluşmak üzere 35 siklus ve 72°C'de 7 dakikalık son uzama olacak şekilde gerçekleştirildi. Reaksiyon Thermal cycler cihazında yapılacaktır. Daha sonra % 1,5'luk agaroz jel hazırlanıp RedSafe™ Nucleic Acid Staining Solution ile boyandı. Ardından PCR ürünleri agaroz jelde koşturularak jel görüntüleme cihazında (Syngene bio imaging system) görüntüleri elde edildi. Pozitif çıkan PCR ürünleri çift yönlü sekansa gönderildi. Daha sonra sekans analizlerine Blastlama ve Allignment yapılarak gen banktaki EU825743.1, OM055867.1, FJ707310.1, LC700094.1, LC700093.1, LC700095.1, AF159113.1, KF287127.1, MK886594.1, KX537655.1, OP935209.1, MH118293.1 numaralı izolatlarla karşılaştırıldı.

## 2. BULGULAR

Mikroskopik inceleme sonucunda 200 örneğin 6 (% 3)'sında *Giardia duodenalis* kistlerine rastlanıldı.

Nested PCR sonucunda ise 200 örneğin 10 (%5)'unda pozitiflik saptandı.

GenBank'taki ilgili referans genlerle karşılaştırıldığında, 10 örneğin *Cryptosporidium felis* ile %99,32-%100 oranında benzer olduğu tespit edildi.

## 3. TARTIŞMA

Cryptosporidiosis, insan ve hayvanlarda önemli gastrointestinal sorunlara sebep olabilen apicomplexan bir protozoon tarafından oluşturulan zoonoz bir hastalıktır (Ayinmode ve ark. 2018; Ranjbar ve ark. 2018; Eze ve ark. 2019). *Cryptosporidium* türleri hayvanlar ve insanlar arasında fekal-oral yolla bulaşmaktadır ve parazit büyük su ve gıda kaynaklı salgınların nedeni olabilmektedir (Eze ve ark. 2019). Önceleri *Cryptosporidium* türlerinin spesifik konakçıları olduğu düşünülürken yapılan son moleküler çalışmalarda *Cryptosporidium* türlerinin spesifik konakçılarından dışındaki konaklardan izole edildiği bildirilmiştir. Örneğin *C. parvum*, insanlarda görülen baskın tür olmasına rağmen köpeklerinde dahil olduğu birçok evcil hayvanlardan da izole edilmiştir (Ryan ve ark. 2016; Feng ve ark. 2018). Kediler ve köpekler dünya çapında birçok evde önemli birer arkadaştır ve çocukların fiziksel,

sosyal ve duygusal gelişimine ve sahiplerinin refahına katkıda bulunurlar (Robertson ve ark., 2000). Bununla birlikte, bu hayvanlar insanlarda enfeksiyona neden olabilecek bağırsak parazitlerine ev sahipliği yapmaktadır (McGlade ve ark. 2003; Çalışmamızda mikroskopik incelemede 6 örnekte (%3) *Cryptosporidium* spp. ookitleri tespit edilmiştir. Ayrıca, 10 örnekte (%5) nested PCR ile *Cryptosporidium* spp. için spesifik 826- 864 bp bantlar elde edilmiştir. Sekansı yapılan 10 örneğin SSU rRNA genine ait DNA dizileri NCBI Basic Local Alignment Search Tool'daki veri tabanı ile karşılaştırıldığında *C. felis* ile %99,32-%100 oranında benzerlik olduğu tespit edilmiştir.

Yapılan araştırmalarda *Cryptosporidium* enfeksiyonlarının özellikle bir günlük ile bir aylık yaşlar arasındaki buzağı, kuzu ve keçilerde rastlandığı bildirilmiştir. Deneysel olarak yapılan enfeksiyonlarda 1-100 günlük kedi, 1-90 günlük köpek yavrularında cryptosporidiosis oluşmuştur (Aslan Çelik ve ark., 2023a; Aslan Çelik ve ark., 2023b; Aslan Çelik ve ark., 2023c; Çelik ve ark., 2023a; Çelik ve ark., 2023b; Çelik ve ark., 2023c; Ertaş & Ayan, 2021; Özer, 1990; Oruç Kılınç ve ark., 2018).

Dünya genelinde kedilerde cryptosporidiosis üzerine yapılan çalışmalarda prevalans İskoçya'da %8,2 (Mtambo ve ark., 1991), Kolombiya'da %13 (Santín ve ark, 2006), Nijer'de %7,3 (Shukla ve ark., 2006), İtalya'da %24,5 (Rambozzi ve ark., 2007), Tayland'da %2,5 (Koompaong ve ark., 2014), Brezilya'da %8,33 (de Oliveira Lemos ve ark., 2012), Almanya'da %5,26 (Sotiriadou ve ark., 2013) ve Çin'de %3,84 (Li ve ark., 2015).

Türkiye, iklimi ve coğrafi özellikleri bakımından kedi ve köpekleri etkileyen protozoonların yaşam döngüsünü rahatlıkla sürdürebileceği bir ülkedir (Ceylan ve ark., 2021; Yılmaz ve ark., 2020; Yılmaz ve ark., 2017). Türkiye'de kedilerde *Cryptosporidium* spp. tespitine yönelik çalışmalar bildirilmiştir (Korkmaz ve ark., 2016; Karakavuk ve ark., 2021; Köseoğlu ve ark., 2022).

Cryptosporidiosis teşhisinde konvensiyonel, immünolojik ve moleküler teknikler kullanılmaktadır (Uchenna ve ark. 2018; Cunha ve ark 2019). Konvensiyonel mikroskopik yöntemlerde boyama teknikleri *Cryptosporidium* etkenlerinin teşhisinde ucuz ve hızlı olduğu için sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak kullanılan tekniğe ve inceleyen kişinin uzmanlığına göre spesifikliği ve

duyarlılığı değişebilmektedir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi moleküler teknikler *Cryptosporidium* etkenlerinin teşhisinde oldukça duyarlıdır ancak pahalı olması ve daha fazla personele ihtiyaç duyulması bakımından rutin hasta taramalarında tercih edilmemektedir. Moleküler çalışmalar daha çok epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır (Uchenna ve ark. 2018)

## SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışmada Bitlis bölgesindeki sokak kedilerinde *Cryptosporidium* prevalansı ve türleri ortaya konulmuştur. Sonuçta, kedilerde *Cryptosporidium felis* tespit edildi. Evcil ve sokak kedisi popülasyonlarında *Cryptosporidiosis*in genel epidemiyolojik durumunu araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 4. TEŞEKKÜR

Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje no: TLO-2023-10882).

## 5. KAYNAKÇA

- Aslan Çelik, B., Çelik, Ö. Y., Ayan, A., Akyıldız, G., Orunç Kiliñç, Ö., Oktay Ayan, Ö., & Ercan, K. (2023b). Preliminary investigation of the prevalence and genotype distribution of, and *Giardia duodenalis* in cats in Siirt, Turkey. *Acta Veterinaria*, 73(3), 317-324.
- Aslan Çelik, B., Çelik, Ö. Y., Ayan, A., Kiliñç, Ö. O., Görmez, G., Ayan, Ö. O., Ercan, K., & Akyıldız, G. (2023c). *Cryptosporidium* infection of stray cats in Mardin Province, Southeastern Anatolia region, Turkey. *Animal Research International*, 20(1), 4876-4883.
- Aslan Çelik, B., Çelik, Ö., Ayan, A., Orunç Kiliñç, Ö., Akyıldız, G., İrak, K., Selçuk, M., Ercan, K., Baldaz, V., & Oktay Ayan, Ö. (2023a). Occurrence and genotype distribution of *Cryptosporidium* spp., and *Giardia duodenalis* in sheep in Siirt, Turkey. *Polish journal of veterinary sciences*, 26(3).
- Ayan, A., & Orunç Kiliñç, Ö. (2020). Prevalence of *Cryptosporidium* spp. in Diarrheic Dogs in Van Province. *Türkiye Klinikleri*, 11(2), 64-68.
- Ayan, A., Celik, B. A., Celik, O. Y., Akyıldız, G., Kiliñç, O. O., Ayan, O. O., ... & Uslu, U. (2024). First Report of Zoonotic *Cryptosporidium parvum* Subtype IIaA15G2R1 in Dogs in Türkiye.
- Ceylan, O., Xuan, X., Sevinc, F. (2021). Primary tick-borne protozoan and rickettsial infections of animals in Turkey. *Pathogens*, 10(2): 231
- Cunha FS, Peralta JM, Peralta RHS (2019). New insights into the detection and molecular characterization of *Cryptosporidium* with emphasis in Brazilian studies: a review. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 61:e28.
- Çelik, Ö. Y., Aslan Çelik, B., Ayan, A., Orunç Kiliñç, Ö., Ercan, K., Selçuk, M., Baldaz, V., & Oktay Ayan, Ö. (2023a). Microscopic and Molecular Prevalence of *Cryptosporidium* spp. in Lambs in Siirt, Turkey. *Egyptian Journal of Veterinary Sciences*, 54(5), 855-861.
- Çelik, Ö. Y., Koçhan, A., Aslan Çelik, B., Ayan, A., Akyıldız, G., Orunç Kiliñç, Ö., Ercan, K., Baldaz, V., & Oktay Ayan, Ö. (2023b). *Cryptosporidium* spp. in Dogs-Prevalence and Genotype Distribution. *Acta Scientiae Veterinariae*, 51.
- Çelik, Ö. Y., Şahin, T., Aslan Çelik, B., Orunç Kiliñç, Ö., Ayan, A., Akyıldız, G., Oktay Ayan, Ö., Göz, Y., İrak, K., & Görmez, G. (2023c).

- Prevalence and molecular characterization of *Cryptosporidium* spp. in calves in the Siirt Province, Türkiye. *Acta Veterinaria Brno*, 92(3), 243-250.
- De Oliveira Lemos, F., Almosny, N. P., Soares, A. M. B. and Alencar, N. X. (2012). *Cryptosporidium* species screening using Kinyoun technique in domestic cats with diarrhea. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(2): 113 – 117.
- Ertaş, F., & Ayan, A. (2021). Detection of *Cryptosporidium* spp. in Calves through Nested PCR and Kinyoun's Acid-fast Methods in Iğdır, Turkey. *International Journal of Ecosystems and Ecology Science*, 11(4): 791-796.
- Eze UU, Ezech IO, Nzeakor TA, Attama SC, Ezenduka EV, Onah DN (2019). Prevalence and risk factors associated with *Cryptosporidium* spp. infection in local breed of dogs in Enugu State, Nigeria. *Vet World*. 12(5):729-34.
- Feng Y, Ryan UM, Xiao L (2018) Genetic diversity and population structure of *Cryptosporidium*. *Trends Parasitol* 34:997–1011.
- Feng Y, Torres E, Li N, Wang L, Bowman D, Xiao L. Baskın *Cryptosporidium parvum* alt tipi IIaA15G2R1'in popülasyon genetik karakterizasyonu. *Int J Parazitol*. 2013;43(14)::1141–7.
- Kılınç, Ö. O., Yılmaz, A. B., GÖZ, Y., Özkan, C., & Denizhan, V. (2018). Determination of *Cryptosporidium* spp. in Van cats by nested PCR1. *Med. Weter*, 74(7), 456-459.
- Koompapong, K., Mori, H., Thammasonthijareern, N., Prasertbun, R., Pintong, A. R., Popruk, S., Rojekittikhun, W., Chaisırı, K., Sukthana, Y., Mahittikorn, A. (2014). Molecular identification of *Cryptosporidium* spp. in seagulls, pigeons, dogs, and cats in Thailand. *Parasite*, 21: 52.
- Korkmaz, U. F., Gökpınar, S., Yıldız, K. (2016). Prevalence of intestinal parasites in cats and their importance in terms of public health. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 40(4): 194 – 198.
- Li, W., Li, Y., Song, M., Lu, Y., Yang, J., Tao, W., Jiang, Y., Wan, Q., Zhang, S., Xiao, L., 2015. Prevalence and genetic characteristics of *Cryptosporidium*, *Enterocytozoon bienersi* and *Giardia duodenalis* in cats and dogs in Heilongjiang province, China. *Veterinary Parasitology*, 208(3-4): 125 – 134.



- Mcglade, T. R., Robertson, I. D., Elliot, A. D., Read, C., Thompson, R. C. A. (2003). Gastrointestinal parasites of domestic cats in Perth, Western Australia. *Veterinary Parasitology*, 117(4): 251 – 262.
- Mtambo, M. M., Nash, A. S., Blewett, D. A., Smith, H. V., Wright, S. (1991). *Cryptosporidium* infection in cats: prevalence of infection in domestic and feral cats in the Glasgow area. *The Veterinary Record*, 129(23): 502 – 504.
- Rambozzi, L., Menzano, A., Mannelli, A., Romano, S. and Isaia, M. C. (2007). Prevalence of cryptosporidian infection in cats in Turin and analysis of risk factors. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9(5): 392 – 396.
- Ranjbar R, Mirhendi H, Izadi M, Behrouz B, Mohammadi MR (2018). Molecular identification of *Cryptosporidium* spp. in Iranian dogs using seminested PCR: a first report. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 18(2):96–100.
- Robertson, I. D., Irwin, P. J., Lymbery, A. J. and Thompson, R. C. A. (2000). The role of companion animals in the emergence of parasitic zoonoses. *International Journal for Parasitology*, 30(12-13): 1369 – 1377.
- Ryan U, Fayer R, Xiao L (2014). *Cryptosporidium* species in humans and animals: current understanding and research needs. *Parasitology*. 141: 1667–1685.
- Santín, M., Trout, J. M., Vecino, J. A. C., Dubey, J. P., Fayer, R. (2006). *Cryptosporidium*, *Giardia* and *Enterocytozoon bienersi* in cats from Bogota (Colombia) and genotyping of isolates. *Veterinary Parasitology*, 141(3- 4): 334 – 339.
- Shukla, R., Giraldo, P., Kralız, A., Finnigan, M., Sanchez, A. L. (2006). *Cryptosporidium* spp. and other zoonotic enteric parasites in a sample of domestic dogs and cats in the Niagara region of Ontario. *Canadian Veterinary Journal*, 47(12): 1179 –1184.
- Sotiriadou, I., Pantchev, N., Gassmann, D., Karanis, P. (2013). Molecular identification of *Giardia* and *Cryptosporidium* from dogs and cats. *Parasite*, 20: 8.
- Uchenna JG, Mercy EI, Stella S, Onyema OI, Ukamaka UE, Chinweoke ONB, et al. (2018). Comparison of Molecular and Conventional

- Methods of Detecting *Cryptosporidium parvum* in Seropositive HIV patient's fecal Specimens. IJMSHR2:165-81
- Xiao L, Singh A, Limor J, Graczyk TK, Gradus S, Lal AA, (2001) Molecular characterization of *Cryptosporidium* oocysts in samples of raw surface water and wastewater. Applied and Environmental Microbiology 67, 1097-1101.
- Yılmaz, A. B., Kılınç, Ö. O., Göz, Y., & Denizhan, V. (2017). Van İlinde Dışkı Muayenesine Göre Sokak Köpeklerinde Görülen Mide-Bağırsak Parazitleri. Muş Alparslan Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 5(2), 425-429.
- Yılmaz, A. B., Goz, Y., Kilinc, O. O., & Denizhan, V. (2020). Molecular detection of *Neospora caninum* from naturally infected dogs in van province, east Turkey. Indian Journal of Animal Research, 54(8), 1034-1038.





**ISBN: 978-625-378-107-1**