

BİDGE Yayınları

Veteriner Anatomi ve Patolojisinde Güncel Yaklaşım

Editör: Prof. Dr. Ayşe HALIGÜR

ISBN: 978-625-372-485-6

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2024

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İçindekiler

Farelerde Sindirim Sistemi Anatomisi	4
Gülseren KIRBAŞ DOĞAN	4
Tavşanlarda Sindirim Sistemi Anatomisi	27
Gülseren KIRBAŞ DOĞAN	27
Evcil Hayvanlarda Deri Tümörlerinin Sitolojik Tanısı.....	47
Nihat YUMUŞAK.....	47
Kemik Gelişimi ve Yoğunluğu	72
Saime Betül BAYGELDİ.....	72
Zait Ender ÖZKAN	72
Bağışıklık Sisteminin Lenfatik Organları	95
Yeşim ASLAN KANMAZ.....	95
Alternative Treatment Approach to Recurrent Clostridium Difficile Infection: Fecal Microbiota Transplantation.....	117
Faruk AKARSLAN	117
Mustafa ORTATATLI	117

BÖLÜM I

Farelerde Sindirim Sistemi Anatomisi

Gülseren KIRBAŞ DOĞAN

1. Giriş

Canlının yaşamını devam ettirebilmesi, büyüme, yıpranan hücre ve dokuların onarılması için gerekli olan besinler ve enerji alınan gıdaların sindirimi sonucu elde edilir. Alınan gıda maddeleri mekanik, enzimatik, kimyasal ve bakteriyel etkilerle sindirim kanalında değişikliğe uğrayarak ilerler. Sindirim kanalında besinlerin değişime uğramasında salgılama faktörleri olarak pankreas, karaciğer, mide ve ince bağırsakların salgıları da oldukça önemlidir. Besinlerin hücreler ve organlar tarafından kullanılabilmesi için mekanik ve kimyasal sindirim sonucu kan ve lenfe karışabilecek kadar parçalanmaları gerekmektedir. Sindirim sistemi organlarının asıl hedefi, alınan besinleri yapı taşlarına parçalayarak bağırsaklardan emilebilir hale getirmektir.

Sindirilmiş besin maddelerinin bağırsaklardan en iyi şekilde emilmesi bağırsağın iç yüzünün büyüklüğüne bağlıdır. Bağırsağın iç

yüzü ne kadar büyük olursa emilim o kadar iyi olur. Emilim yüzeyi bağırsağın iç yüzünü döşeyen, villus adı verilen, eldiven benzeri mukoza dükümüleri ile artırılır.

Sindirim sistemi, ağız boşluğundan (cavum oris) rectum'a kadar uzanan bir tük olarak düşünölebilir (Gelberg, 2014; Williams, 2016). Üst gastrointestinal (GI) sistem, ağız boşluğu ve tükürük bezleri, yemek borusu, mide ve ince bağırsaktan (duodenum, jejunum ve ileum) oluşur (Treuting, Arends & Dintzis, 2018). Sindirim sisteminin uzunluğu türler arasında değışir; en kısa etçillerde, en uzun ve en karmaşık otçullarda görölür. Ayrıca, otçullar selülozu sindirmek için bir fermentasyon odasına ihtiyaç duyarlar. Geviş getirenlerde ve devegillerde ön mideler; tek tırnaklılarda, kemirgenlerde ve lagomorflarda genişlemiş ve fonksiyonel olan bir kör bağırsak (caecum) bulunur (Gelberg, 2014).

Yaşam şekli, beslenme alışkanlığı ve çiğneme kasları arasında önemli bir ilişki vardır. Çiğneme kaslarının morfolojisi türler arasında çok büyük farklılık göstermektedir. Rodentlerde çiğneme kaslarından musculus masseter toplam çiğneme kaslarının %60-80'ini oluşturmaktadır. Bu kasın yapısı rodentlerin sınıflandırılmasında da önemli bir kriterdir (Yoldaş & ark., 2018).

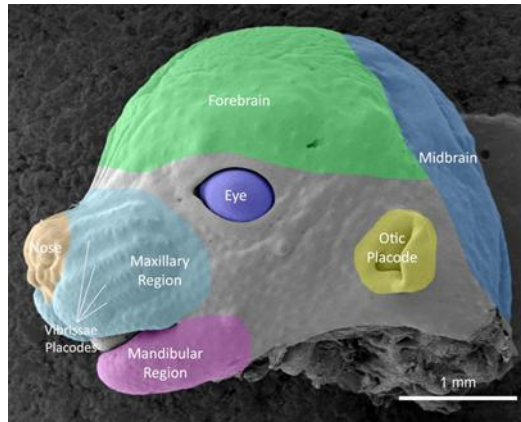
Fareler, kemiriciler takımından bir sıçangil cinsidir. Fareler Mammalia sınıfının Rodentia dizisi, Muridae ailesi, Mus türünde klasifiye edilirler (Anonim 1). Farelerde sindirim sistemi organlarının dorsal'den şematize edilmiş hali Resim 1'de gösterildi.



Resim 1. Farelerde sindirim sistemi organları (Anonim 2).

1.1. Cavum oris (Ağız boşluğu)

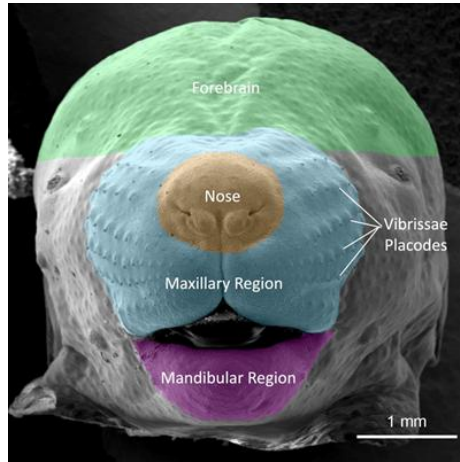
Tüm myomorf rodentler hem et ile hem de ot ile beslenen iki yönlü beslenmeye sahip canlılardır. Bu beslenme farklılığı sebebiyle sindirim sistemi organları değişik türdeki gıdaları tolere edebilecek forma dönüşmüştür. Cavum oris molar dişler hizasında en geniştir. Anterior ve posterior’da ise daralır (Gültiken, 2010). Cavum oris’in ventral’ının kemiksel iskeletini oluşturan mandibula’ların kör farelerde birleşmiş olduğu bildirilmiştir (Dalga, Aslan & Yıldız, 2019). Fare embriyosuna ait ağız yapısı Resim 2’de gösterildi.



Resim 2: Fare embriyosuna ait kafa görüntüsü (Anonim 3)

1.2. Labia oris (Dudak)

Dudaklar dışta kısa kıllarla örtülmüştür, iç kısımda kılsız deri ile uzanır. Labium superior tavşanda olduğu gibi yarıktır ve incisiv dişleri tam örtmez (Gültiken, 2010). Fare embriyosunda labia oris Resim 3’te gösterildi.



Resim 3: Fare embriyosunda labia oris (Anonim 3)

1.3. Bucca (Yanak)

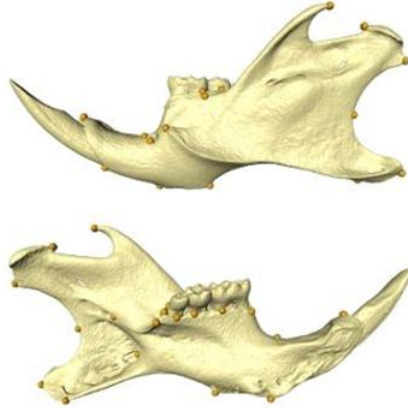
Vestibulum buccale ile pharynx arasında net bir sınır yoktur, bu nedenle bu iki yapı birlikte cavum buccopharyngealis boşluk olarak kabul edilir (Anonim 4). Kemirgenlerde diğer türlerden farklı olarak yanak kesesi görülür. Bu keseler iç yanak kesesi ve dış yanak kesesi olarak ayrılır. Dış yanak keseleri, incelenen kemirgenlerde kesenin varlığı nedeniyle iki parçaya bölünmüş, diğer memelilere benzer musculus sterno-auricularis ile donatılmıştır, ancak hamsterlarda bu kasa karşılık gelen kas yoktur. Dış ve iç yanak keseleri arasındaki kas düzenlemelerindeki en belirgin fark, yanak keselerinin dış girişinin neredeyse tüm kenarlarını çevreleyen musculus sfinkter sacculi (orbicularis sacculi) kasıdır. Musculus

sfinkter sacculi'nin musculus retractör sacculi ile kaynaşan iç kısmı, her iki dış kese türünde de mevcuttur. Fakat iç keseleri olan türlerde mevcut değildir. Musculus buccinatorius, kesenin dış girişindeki sfinkterlere katılmasa da, musculus buccinatorius'un bir kısmı medial keseye yerleştirildiği için keseyi kontrol eden kaslardan biridir. Musculus sfinkter sacculi'nin lateral kısmı, musculus sfinkter colli profundus'un uzanan bir kas demetinden oluşurken, iç kısmı dış kesenin içinde ilerleyen ve musculus retractör sacculi ile kaynaşan bir kas olarak tayin edilmiştir. Dış kesenin musculus sfinkter sacculi'sinin inframedial kısmının karşılık gelen kökeni, konumu ve boyutu hamsterların iç keselerinde de mevcuttur. Ancak bu platysma myoides kasının bir parçasıdır. Keseli kemirgenlerde bulunan bir diğer özel türetilmiş kas musculus retraktör sacculi'dir (Kawashima & ark., 2020).

1.4. Dentes (Dişler)

Farelerde diş formülü maxilla ve mandibula'da 1 adet incisiv, maxilla ve mandibula'da 3 adet molar şeklindedir. Canin ve premolar diş hiç yoktur ve toplam 16 diş bulunur. İncisiv dişler uzun ve kavislidir (Gültiken, 2010). Kör farelerde de maxilla ve mandibula'da sadece incisiv ve molar dişlerin bulunduğu bildirilmiştir (Dalga, Aslan & Yıldız, 2019). Mandibular incisiv dişlerin kesici uçları ağız kapalıyken, maxillar incisiv dişlerin hemen gerisinde bulunur. Foramen apicis dentis daima açık olduğundan incisiv dişler hayat boyu uzar ve aşınır (Gaunt, 1960). Corona dentis'in dışbükey dış yüzü enamelum ile kaplıdır. İçbükey iç yüzünde ise enamelum kaybolmuştur ve cementum'u dentinum örter. Molar dişler yapısal olarak insana benzer, üçüncü molar diş küçük ve zayıftır. Foramen apicale kapandığından bu dişler hayat

boyu uzamaz (Gültiken, 2010). Farelerde mandibula ve dentes Resim 4’te gösterildi.



Resim 4: Farelerde mandibula ve dentes (Schwarze & ark., 2021)

1.5. Palatum (Damak)

Farelerdeki palatum molle’nin kas yapısı bakımından insanlara çok benzer olduğu görülmüştür. Palatum molle kasları damağı yukarı aşağı doğru hareket ettirerek pharyngeal kaslarla sinerji oluşturur. Bu hareketler yutkunma, nefes alma ve işitmede çok önemli rol oynar. İnsanlar yaşamlarının ilk yılında aynı anda hem nefes alıp hem de emerler, kemirgenler bu yeteneğı yaşamları boyunca sürdürürler. Çünkü epiglottis’leri palatum molle’nin hemen üzerinde yer alır. İnsanlardaki beş tane yumuşak damak kası şunlardır: musculus uvulae, musculus palatoglossus, musculus levator veli palatini, musculus palatopharyngeus ve musculus tensor veli palatini’den oluşur. Bu kaslardan sadece musculus uvulae farelerde yoktur. Dolayısıyla farelerde uvula (küçük dil) yoktur (Grimaldi, Parada & Chai, 2015).

1.6. Ağız boşluğunun tabanı

Mandibula kuvvetli bir fibröz symphysis ile birbirine kaynaşmıştır ve cavum oris tabanını iki mandibula arasındaki bağ doku oluşturur (Anonim 5).

1.7. Tonsilla (Bademcik)

Farelerde tonsilla'lar asıl olarak oropharingeal bölgede bulunur. Nasal bölgede lenf doku odakları şeklindedir. Oropharinx'te tonsilla lingualis, tonsilla nasopharingealis ve tonsilla palatina olmak üzere üç tanedir (Anonim 5).

1.8. Lingua (Dil)

Lingua epiglottis ile incisiv dişler arasında uzanır. Epiglottis'in ön kesimindeki küçük bir alan dışında dorsal yüzü boynuzsu papilla'larla kaplıdır. Ventral ve lateral yüzler ise düzdür. Median dişlerin hemen gerisinde tek bir papilla'ya sahiptir (Gültiken, 2010).

1.9. Glandulae salivaria (Tükrük bezleri)

Glandulae parotis, gl. sublingualis ve gl. submandibularis olmak üzere üç çift tükrük bezi bulunur. Her bez kendi bağımsız akıtıcı kanalı ile salgısını cavum oris'e akıtır. Glandulae sublingualis'in salgısı muköz, diğer bezlerin ise seröz karakterdedir (Gültiken, 2010). Bu bezlerden en büyüğü, boyunda derisinin ventral'inde belirgin olan glandula submandibularis'tir. Tüm bezler lobüllerden oluşur ve tübüloalveolar bir yapıya sahiptir (Scudamore, 2013).

1.10. Pharynx (Yutak)

Pharynx cavum oris'in caudal'inde solunum ve sindirim sisteminin kavşak yaptığı dar bir alanı kapsar (Gültiken, 2010). Fare

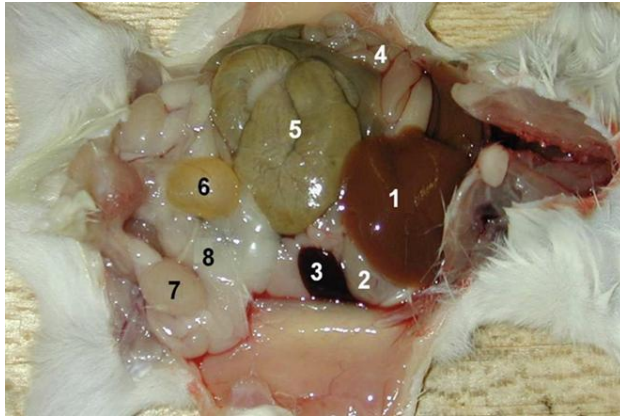
pharynx'i, choanae ile cartilago cricoidea'nın rostral dördüncü halkası arasındaki bulunur. Ayrıca, hiatus nasopharyngeus'un rostral'inde nasopharynx ve caudal'inde laryngopharynx olmak üzere 2 kısma ayrılır. Hiatus nasopharyngeus dairesel olarak bir çıkıntıyla (palatopharyngeal çıkıntı) çevrilidir. Bu çıkıntı, uvula'nın bulunmadığı türlerde palatum molle'nin caudal ucundan köken alır (Nakano & Muto, 1985).

1.11. Oesophagus (Yemek borusu)

Oesophagus cervical ve thoracal bölgeden geçer. Sindirime yardımcı olmak için mukus salgılar. Oesophagus epiteli domuzlarda, atgillerde, geviş getirenlerde, sıçanlarda ve farelerde keratinize, etoburlarda ve insanlarda ise keratinize değildir (Gelberg, 2014). Oesophagus kasları geviş getirenlerde ve köpeklerde çizgili, tek tırnaklılarda (distal üçte bir) düz ve diğer türlerde değişken şekilde karışıktır. Fareler ve sıçanlar, oesophagus'larında çizgili kas içermelerine rağmen kusamazlar (Treuting, Valasek & Dintzis, 2011). Bunun başlıca nedeni, bezsiz mideyi bezli mideden ve birbirinden bağımsız olarak kasılıp içeriğin ilerlemesini sağlayamayan diyaframatik crura'yı ayıran sınırlayıcı bir kıvrımdır. Submukozal mukus bezleri domuzlarda, köpeklerde ve insanlarda oesophagus'un her yerinde bulunurken kedilerde, tek tırnaklılarda ve geviş getirenlerde pharinx ve oesophagus'un birleşim yerinde bulunur. Seroza, oesophagus'un abdominal bölgede bulunan kısmı hariç tümünde yoktur. Seroza, kolajenden oluştuğu için dikişleri tutmada çok önemlidir. Bu nedenle, oesophagus rezeksiyonu bu tür hayvanlarda nadiren denenir ve nadiren başarılı olur (Gelberg, 2014). Kör farelerde oesophagus uzunluğu $7,67 \pm 0,82$ cm olarak ölçülmüştür (İlgün & Özkan, 2012a).

1.12. Gaster (Ventriculus, Mide)

Ruminantlar ve devegillerdeki ön mideler (proventriculus), oesophagus genişlemeleri ve modifikasyonları sonucunda şekillenir. Devegillerin ön midelerinde bezli kesecikler vardır. Tek tırnaklılar ve bazı kemirgenlerin mideleri, ön tabakalı ve aboral bezli kısımlara ayrılmıştır (Gelberg, 2014). Farelerde gaster tek kompartımanlı basittir. Oesophagus ile cardia arasında şekillenen kabartı kusmayı engeller (Gültiken, 2010). Farelerde iç organların ventral'den görüntüsü Resim 5'te verildi.

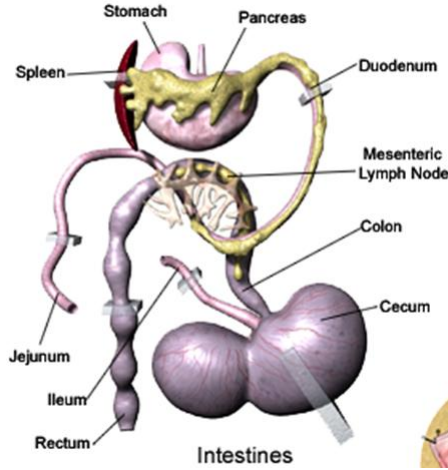


Resim 5: *Farelerde iç organların ventral'den görüntüsü (1: Karaciğer (Hepar), 2: Mide (Gaster, ventriculus, stomach), 3: Dalak (Spleen, Lien), 4: İnce bağırsaklar (Intestinum tenue), 5: Kalın bağırsaklar (Intestinum crassum), 6: İdrar kesesi (Vesica urinaria), 7: Testis, 8: Vesicula seminalis) (Anonim 6)*

1.13. Intestinum

Farelerde bağırsaklar bitkisel gıdaların sindiriminin tamamlanabilmesi için rölatif olarak uzun şekillenmiştir (Gültiken, 2010). Farelerde yapılan bir çalışmada tüm yaş gruplarında, ince ve kalın bağırsakların uzunluğu, ağırlığı ve çevresi büyüme hormonu

(GH) uygulanan farelerinde artmış, diğer farelerde ise azalmıştır. GH etkisinin yaşa ve cinsiyete bağlı olarak ince ve kalın bağırsakların morfolojisini değiştirdiği bildirilmiştir (Jensen & ark., 2022). Farelerde intestinum Resim 6’da şematize edildi.



Resim 6: *Farelerde intestinum (Anonim 7)*

1.13.1. Intestinum tenue

İnce bağırsaktaki epitel tabakası beş günde bir tümüyle yenilenmektedir. Yani alınan gıdaya bağlı olarak beş gün önce sahip olunan ince bağırsak yüzeyi ile şimdiki ince bağırsak yüzeyi farklılık göstermektedir (Karaismailoğlu, 2019). Farelerin ince bağırsaklarında plicae circulares bulunmaz (Malewitz, 1965). Kör farelerde intestinum tenue'nin toplam uzunluğu $38,63 \pm 0,43$ cm olarak ölçülmüştür (İlgün & Özkan, 2012a).

1.13.1.1. Duodenum

Kör farelerde duodenum'un gaster'in antrum pyloricum'undan orijin aldıktan sonra cranial meyilli olarak pars cranialis duodeni'yi oluşturduğu saptanmıştır. Sonra devam eden

duodenum bölümü pars cranialis duodeni median hattın sağına meyilli birinci kıvrımı olan flexura duodeni cranialis görülür. Bu kıvrım bittikten sonra ismi pars descendens duodeni olur. Pars descendens duodeni diğer bölümlere göre kısa seyir göstermiştir. Bu bölüm de pars transversa duodeni'yi oluşturduktan sonra keskin olan flexura duodeni caudalis'i meydana getirir. Devamında pars ascendens duodeni'ye karışarak sonlanır (İlgün & Özkan, 2012a).

1.13.1.2. Jejunum

Jejunum farelerde kısa ve silindirikdir (Malewitz, 1965). Karın boşluğunun dorsal'inde, sağa doğru lokalize olmuştur. Intestinum tenue'ye ait jejunum'un ansa jejunalis kıvrımları diğer hayvan türlerinde olduğu gibi makroanatomik olarak belirgindir (İlgün & Özkan, 2012a).

1.13.1.3. Ileum

Ileum farelerde caecum'un üstünde ve kısadır (Malewitz, 1965). Çoğu hayvan türünde olduğu gibi abdominal boşluğun dorsal'inde, jejunum ve intestinum crassum'a ait olan cecum bölümü arasında bulunduğu saptanmıştır (İlgün & Özkan, 2012a).

1.13.2. Intestinum crassum (Kalın bağırsaklar)

Kör farelerde toplam intestinum crassum uzunluğu $36,05 \pm 1,51$ cm'dir (İlgün & Özkan, 2012a).

1.13.2.1. Caecum (Kör bağırsak)

Farelerde caecum'da villi bulunmamasına rağmen Lieberkühn kriptleri vardır (Malewitz, 1965). Farelerde cecum'un şeklinin böbrek şeklinde olduğu bildirilmiştir (Snipes, 1981). Odacıklı gri-yeşilimsi bir görünüme sahip olduğu saptanmıştır. Caecum'un apex ceci, corpus ceci, basis ceci olarak üç kısmı vardır. Apex ceci

processus vermiformis olarak adlandırılan curvatura ventriculi minor'e meyilli, sivrilmiş bir çıkıntıya sahiptir (İlgün & Özkan, 2012a).

1.13.2.2. Colon

Colon çevresi büyüme hormonu uygulanan farelerde cinsiyete bağlı olarak önemli ölçüde artmış, erkek büyüme hormonu uygulanmayan farelerinde ise önemli ölçüde azalmıştır. Villus yüksekliği, kript derinliği ve ince bağırsağın kas kalınlığı genel olarak büyüme hormonu uygulanan farelerinde artmış, büyüme hormonu uygulanmayan farelerde ise yaşa ve cinsiyete bağlı istisnalar dışında karşılaştırıldığında azaldığı rapor edilmiştir (Jensen & ark., 2022). Colon farelerde karın boşluğunun (cavum abdominis) sağ, dorsal'inde, median hatta yakın olarak lokalizedir. Literatürde colon genel olarak üç kısımdan oluşur. Bu kısımlardan birincisi colon ascendens, ikincisi colon transversum ve üçüncüsü colon descendens olarak adlandırılır. İlk kısım olan colon ascendens birkaç kıvrımlı küçük bir yapı olan ansa spiralis coli'yi oluşturur. Bu yapıyı şekillendirdikten sonra kısa bir kısım olan ikinci parça colon transversum'u şekillendirir. Colon transversum'dan sonra üçüncü kısım olan colon descendens'i oluşturur. Apertura pelvis cranialis'e giriş yaptıktan sonra rectum olarak biter. Colon üzerinde odacık şeklindeki haustra yapıları körfarelerde colon descendens ile colon transversum kısımlarında yoğunlaştığı görülmüştür (İlgün & Özkan, 2012a). Anatomik olarak, fare ve sıçan colon'u arasında önemli farklar vardır. Yetişkin fare colon'u $5,4 \pm 1,6$ cm uzunluğunda sıçan colon'u ise $19,25 \pm 5$ cm kadardır. Dolayısıyla, fare colon'u sıçan colon'unun neredeyse dörtte biri uzunluğundadır. Ayrıca her iki türün proksimal ve distal colon'larının farklı histolojik yapıda olduğu görülmüştür. Her iki bölgede villus boyutu ve kript

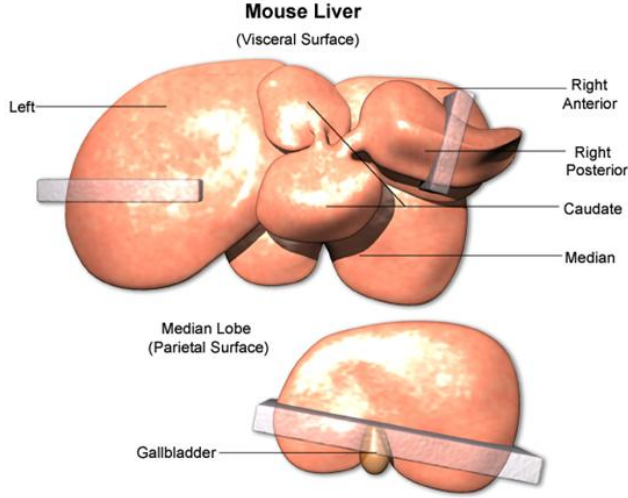
derinliğinde beklenen farkın yanı sıra villus yüksekliğinin genişliğe oranı ve villus yüksekliğinin kript derinliğine oranı farenin proksimal colon’unda sıçana göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Villus yapısındaki bu bölgesel farklılık fare veya sıçanların distal colon’unda belirgin değildir (Yip & ark., 2022).

1.13.2.3. Rectum

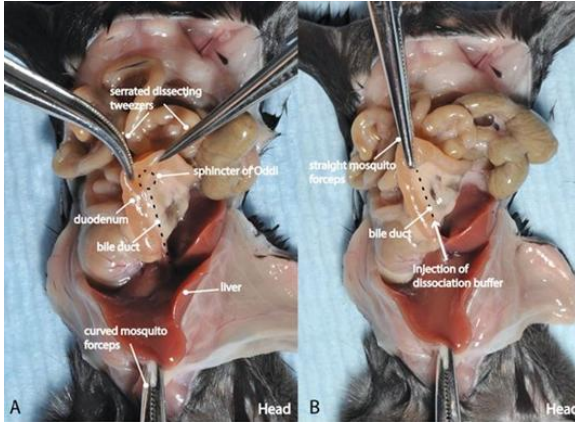
Rectum pelvis boşluğu içerisinde yer alan intestinum crassum’a ait son parçadır. Huni tarzında genişleme göstererek kısa bir seyir yaptıktan sonra anüs olarak dışarı açılır (İlgün & Özkan, 2012a). Rectum epitelinde dışkının çıkışını kolaylaştırmak için salgıları ile kayganlık sağlayan goblet hücreleri mevcuttur (Gültiken, 2010).

1.14. Hepar (Karaciğer)

Kör farelerde hepar’ın lobus hepatis dexter’i lateral ile medial iki bölümü bulunurken, lobus hepatis sinister’i tek parçadan oluştuğu saptanmıştır. Lobus quadratus’un derin bir yarıkla iki parçaya ayrıldığı görülmüştür. Lobus caudatus’un kör farelerde hepar’ın hacimce en küçük boyutlu lobu olduğu bildirilmiştir (İlgün & Özkan 2012b). Fare hepar’ı üzerinde yapılan histolojik çalışmalar da bulunmaktadır (Daems, 1961). Farelerde hepar loplari Resim 7’de şematize edildi.



Resim 7: Farelerde hepar lopları (Anonim 7)



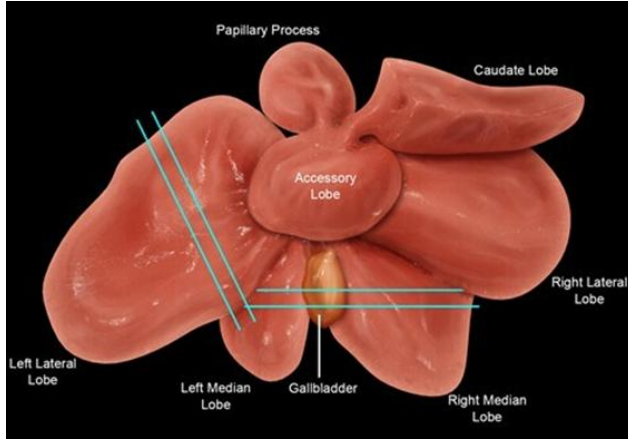
Resim 8: Safra kanalının fare üzerinde diseksiyonla görünümü (Higashiyama & ark., 2016).

1.15. Vesica fellea (Safra kesesi)

Diğer memelilerde olduğu gibi, farenin safra kesesi karaciğerin caudal yüzeyinde bulunur ve distal kısım bir bağ ile sternum'un processus xhipoidea'sına kadar devam eder. Safra kesesi

karaciğerin sol ve sağ medial loblar arasında yer alır (Higashiyama & ark., 2016). Kör farelerde safra kesesinin bulunduğu bildirilmiştir (İlgün & Özkan, 2012b). Safra kesesinden, uzun bir ekstrahepatik kanal proksimal yöne doğru uzanır, birkaç kanalı birleştirir ve sonunda duodenum'a açılır. Kanal, kistik kanal (safra kesesi ile hepatik kanalın dallanma noktası arasında), ortak safra kanalı (hepatik ve pankreas kanallarının dallanma noktaları arasında) ve hepatopankreatik kanal (pankreas kanalının dallanma noktaları ile duodenum arasında) olmak üzere alt bölümlere ayrılmıştır. İnsanlardaki yaygın desenin aksine, hepatopankreatik kanal farelerde son derece uzundur (ortak safra kanalıyla yaklaşık aynı uzunluktadır). Hepatopankreatik kanal ve ortak safra kanalının proksimal yarısı pankreas'ın bir lobu tarafından örtülüdür ve pankreas kanalı pankreas lobunun orta seviyesinden dallanır. Kalın vena portae safra yolunun arkasında bulunur (Higashiyama & ark., 2016).

Safra kesesinde, arteria cystica adlı küçük bir atardamar görülür. Arteriyel ağın dağılımı bireyler arasında çeşitli farklılıklar gösterir. Çoğu durumda, arteria cystica kistik kanalın arkasında uzanır, ancak diğer durumlarda ilişki tersine döner. Arteria cystica, arteria hepatica communis'ten kaynaklanan arteria hepatica propria'dan dallanır (Higashiyama & ark., 2016). Safra kanalının fare üzerinde diseksiyonla görünümü Resim 8'de, hepar lopları Resim 9'da gösterildi.



Resim 9: *Farelerde ventral'den hepar loplari ve safra kesesi*
(Roberts & Stout, 2023)

1.16. Pancreas

Fareler pancreas araştırmalarında da en çok çalışılan hayvan modeli olmaya devam etmektedir. Fare ve insan sindirim sistemi organlarının boyutundaki ve makroskopik organizasyonundaki belirgin farkın yanı sıra histolojik olarak da farklılıklar bulunur. Pancreas'ta asiner ve duktal ekzokrin dokusunun organizasyonunda ve langerhans endokrin adacıklarının dağılımında, bileşiminde ve mimarisinde daha az belirgin olan farklılıklar vardır. Ayrıca, arteriyel, venöz ve lenfatik damarlardaki farklılıklar ile innervasyon farklılıkları önemlidir (Dolenşek, Rupnik & Stoğer, 2015). Farelerde pancreas duodenal, splenik ve gastrik olarak üç loptan oluşmaktadır. Organın yarısından fazlasını oluşturan en büyük lop splenik loptur. Farelerdeki bu lop insan pancreas'ının gövde ve kuyruk kısmı ile eşdeğerdir. Duodenal lop insan pancreas'ının baş kısmı ile eşdeğerdir. Makroskopik olarak en küçük lop gastrik loptur (Dolenşek, Rupnik & Stoğer, 2015). Pankreas lobları; ekzokrin salgılayan asiner doku ve langerhans adacıklarına yerleşmiş

endokrin hücreler olmak üzere iki ana bileşenden oluşur (Gude, Cosgrove & Hirsch, 2012; Scudamore, 2013).

1.17. Lien (Splen, Dalak)

Farelerde dalak diğer türlerin aksine çok az düz kas yapısına sahiptir. Bu nedenle kasılma işlevinden yoksundur. Dalağı dıştan saran kapsül ile birlikte fibröz trabeküller destek görevi yapmaktadır. Dalak, boyut ve ağırlık bakımından büyük farklılıklar gösterebilir (ortalama 150 g; aralık 50 ila 250 g). Genellikle yaşla birlikte boyut olarak azalır (Crane, Liu & Chadburn, 2021).

1.18. Anus

Anus çevresindeki deri anus içine doğru kıvrılmalar şekillendirerek fossa perinealis'i oluşturur. Bu bölgede coccigeal bezler olarak isimlendirilen yağ bezleri mevcuttur. Perineal bölgede bulunan circumanal yağ bezleri erkek farelerde scrotal tıkaç olarak da bilinir. Farelerde ter bezlerinin bulunmadığı saptanmıştır (Gültiken, 2010).

2. Sonuç

Laboratuvar faresi, biyomedikal araştırmalar için tercih edilen model sistem olarak ortaya çıkmıştır. Farenin küçük boyutuna rağmen, birçok araştırmacı bilim ve teknolojiye son gelişmeler nedeniyle birçok fizyolojik süreci incelemek için fare modellerine yönelmiştir. Fare modelinde bir hastalık fenotipi ile ilişkili belirli bir geni veya genleri inceleyen bilim insanları artık benzer bir hastalık varlığı üreten karşılık gelen bir insan genini tanımlayabiliyor. Fare genomunun manipüle edilmesiyle, hemen hemen her organ sisteminin normal fizyolojisi ve patofizyolojisi için farklı proteinlerin değiştirilmiş gen ifadesinin sonuçlarını incelemek için hayvan modelleri üretmek artık mümkündür (Hoyt, Hawkins &

Clair, 2007). İnsan bağırsağının mikrobiyotası, metabolik bozukluklardan otoimmün hastalıklara, kansere ve hatta nörogelişimsel bozukluklara kadar çok çeşitli hastalıklarla ilişkisi nedeniyle geniş bir ilgi görmektedir. Biyomedikal araştırmalarda giderek daha fazla kullanılan fareler, bu yeni alandaki çoğu çalışma için tercih edilen model haline gelmiştir. Fare modelleri, bağırsak mikrobiyotasındaki bozulmaların kontrollü bir deneysel kurulumda incelenmesine olanak tanır ve böylece karmaşık konak-mikrobiyota etkileşimlerinin nedenselliğinin değerlendirilmesine ve mekanik hipotezlerin geliştirilmesine yardımcı olur (Nguyen & ark., 2015). Bu bakımdan bu çalışmaların yürütülebilmesi için fare sindirim sistemi anatomisi önem arz etmektedir. Sunulan bu çalışmada farelerde sindirim sistemi anatomisi üzerine yapılan bilimsel çalışmalar derlendi. Farelerde ve diğer laboratuvar hayvanlarında sindirim sistemi üzerine yapılacak olan bilimsel çalışmalara destek olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Anonim1: <https://tr.wikipedia.org/wiki/Fare>. Erişim tarihi: 09.12.2022

Anonim2:<https://www.gettyimages.com/detail/illustration/cross-section-illustration-of-mouse-internal-royalty-free-illustration/96168547> Erişim tarihi: 09.12.2022

Anonim3:<https://www.facebase.org/resources/mouse/mouseanatomy/> Erişim tarihi: 02.08.2024

Anonim4:<https://www.notesonzoology.com/rabbit/digestive-system/digestive-system-of-rabbit-with-diagram-chordata-zoology/7714>

Anonim5:http://www.informatics.jax.org/vocab/gxd/ma_ontology/MA:0000143.Eriřimtarihi:12.12.2022

Anonim6: Ankara Üniversitesi Ders Notları. Erişim tarihi:12.12.2022

Anonim7:<https://www.niehs.nih.gov/research/resources/visual-guides/guides/livers> Erişim tarihi: 02.08.2024.

Crane, G.M., Liu, Y.C., & Chadburn, A. (2021). Spleen: Development, anatomy and reactive lymphoid proliferations. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 38, 112–124.

Daems, W.T.H. (1961). The micro-anatomy of the smallest biliary pathways in mouse liver tissue. *Acta anatomica*, 46, 1-24.

Dalga, S., Aslan, K., & Yıldız, B. (2019). Morphometric Studies on the Mandible of Male Mole Rats [*Nannospalax nehringi* (2n = 50)] (Satunin 1898) (Rodentia: Spalacidae) in Kars Province. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 9(4), 1961-1967.

Dolenšek, J., Rupnik, M.S., & Stožer, A. (2015). Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas. *Islets*, 7:1, e1024405, DOI: 10.1080/19382014.2015.1024405

Gaunt, W.A. (1960). The vascular supply in relation to the formation of roots on the cheek teeth of the Mouse. *Acta Anatomica*, 116-136.

Gelberg, H.B. (2014). Comparative Anatomy, Physiology, and Mechanisms of Disease Production of the Esophagus, Stomach, and Small Intestine. *Toxicologic Pathology*, 42(1), 54-66. doi:10.1177/0192623313518113

Grimaldi, A., Parada, C., & Chai, Y. (2015). A Comprehensive Study of Soft Palate Development in Mice. *Plos One*, DOI:10.1371/journal.pone.0145018 December 15.

Gude, W.D., Cosgrove, G.E., & Hirsch, G.P. (2012). *Histological Atlas of the Laboratory Mouse*, Springer.

Gültiken, M.E. (2010). *Laboratuar Hayvanları. Bölüm Adı: Deney Hayvanları Anatomisi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları, Basım sayısı:1, Sayfa sayısı:37, ISBN:978 975 7636 68 7, Bölüm Sayfaları:1 -37.*

Higashiyama, H., Sumitomo, H., Ozawa, A., Igarashi, H., Tsunekawa, N., Kurohmaru, M., & Kanai, Y. (2016). Anatomy of the Murine Hepatobiliary System: A Whole-Organ-Level Analysis Using a Transparency Method. *The Anatomical Record*, 299:161–172.

Hoyt, R.E., Hawkins, J.V., & Clair, M.B. (2007). *Mouse physiology, The Mouse in Biomedical Research (Second Edition)*,

American College of Laboratory Animal Medicine, Volume III, Pages 23-90, XIV-XVI.

İlgün, R., & Özkan, Z.E. (2012b). Investigations on the Macro and Micro Anatomical Structures of Liver in Mole Rats (*Spalax leucodon*). Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 1(3), 19-23.

İlgün, R., & Özkan, Z.E. (2012a). Körfarelerde (*Spalax leucodon*) Canalis Alimentarius Makroanatomisi Üzerinde İncelemeler. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimler Dergisi, 7(2), 85-91.

Jensen, E.A., Young, J.A., Kuhn, J., Onusko, M., Busken, J., List, E.O., Kopchick, J.J., & Berryman, D.E. (2022). Growth hormone alters gross anatomy and morphology of the small and large intestines in age- and sex-dependent manners. Pituitary, 25, 116–130.

Karaismailoğlu, S. (2019). Beyinde ararken bağırsakta buldum. Elma yayınevi, 11.baskı.

Kawashima, T., Thorington, R.W., Bohaska, P.W., & Sato, F. (2020). Derived muscle arrangements and their shared innervation patterns of external and internal cheek pouches in rodents. Anatomia Histologia Embryologia, 49, 38–50.

Malewitz, T.D. (1965). Normal Histology of the Digestive Tract of the Mouse. Okajimas Folia Anatomica Japonica, 41, 21-47.

Nakano, T., & Muto, H. (1985). Anatomical Observations in the Pharynx of the Mouse with Special Reference to the Nasopharyngeal Hiatus (Wood Jones). Acta Anatomica, 121, 147-152.

Nguyen, T.L.A., Vieira-Silva, S., Liston, A., & Raes, J. (2015). How informative is the mouse for human gut microbiota research? *Disease Models & Mechanisms*, 8(1), 1–16, <https://doi.org/10.1242/dmm.017400>

Roberts, G.K., & Stout, M.D. (2023). Specifications for the Conduct of Toxicity Studies by the Division of Translational Toxicology at the National Institute of Environmental Health Sciences. Chapter 8, *Anatomic Pathology*.

Scudamore, C.L. (2013). *Gastrointestinal system*, Chapter 3.

Snipes, R.L. (1981). *Anatomy of the Cecum of the Laboratory Mouse and Rat*. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 162, 455–474.

Schwarze, U.Y., Ni, Y., Zhou, Y., Terlecki-Zaniewicz, L., Schosserer, M., Hackl, M., Grillari, J., & Gruber, R. (2021). Size changes in miR-21 knockout mice: Geometric morphometrics on teeth, alveolar bone and mandible. *Molecular Medicine Reports*, 23, 285.

Treuting, P.M., Valasek, M.A., & Dintzis, S.M. (2011). *Upper Gastrointestinal Tract*. In *Comparative Anatomy and Histology: A Mouse and Human Atlas*, Academic Press, Waltham, MA, USA, pp. 155–75.

Treuting, P.M., Arends, M.J., & Dintzis, S.M. (2018). *Upper Gastrointestinal Tract. Comparative anatomy and histology*,– Elsevier, Academic press.

Williams, J.M., Duckworth, C.A., Vowell, K., Burkitt, M.D., & Pritchard, D.M. (2016). *Intestinal Preparation Techniques for Histological Analysis in the Mouse*. *Current Protocols in Mouse*.

Yip, J.L.K., Balasuriya, G.K., Spencer, S.J., & Hill-Yardin, E.L. (2022). Examining enteric nervous system function in rat and mouse: an interspecies comparison of colonic motility. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 323, G477–G487.

Yoldaş, A., Demir, M., İlgün, R., & Dayan, M.O. (2018). Blind mole rat (*Spalax leucodon*) masseter muscle: structure, homology, diversification and nomenclature. *Folia Morphologica*, 78, 2, 419–424. DOI: 10.5603/FM.a2018.0097

BÖLÜM II

Tavşanlarda Sindirim Sistemi Anatomisi

Gülseren KIRBAŞ DOĞAN

1. Giriş

Canlının yaşamını devam ettirebilmesi, büyüme, yıpranan hücre ve dokuların onarılması için gerekli olan besinler ve enerji alınan gıdaların sindirimi sonucu elde edilir. Alınan gıda maddeleri mekanik, enzimatik, kimyasal ve bakteriyel etkilerle sindirim kanalında değişikliğe uğrayarak ilerler. Sindirim kanalında besinlerin değişime uğramasında salgılama faktörleri olarak pankreas, karaciğer, mide ve ince bağırsakların salgıları da oldukça önemlidir. Besinlerin hücreler ve organlar tarafından kullanılabilmesi için mekanik ve kimyasal sindirim sonucu kan ve lenfe karışabilecek kadar parçalanmaları gerekmektedir. Sindirim sistemi organlarının asıl hedefi, alınan besinleri yapı taşlarına parçalayarak bağırsaklardan emilebilir hale getirmektir.

Sindirilmiş besin maddelerinin bağırsaklardan en iyi şekilde emilmesi bağırsağın iç yüzünün büyüklüğüne bağlıdır. Bağırsağın iç

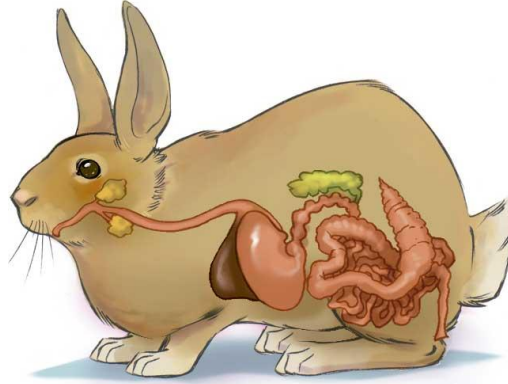
yüzü ne kadar büyük olursa emilim o kadar iyi olur. Emilim yüzeyi bağırsağın iç yüzünü döşeyen, villus adı verilen, eldiven benzeri mukoza dürümleri ile artırılır.

Labaratuvar hayvanlarında sindirim sistemi organlarının işlevlerini kısaca şu şekilde özetleyebiliriz;

Sindirim sisteminin başlangıç kısmı dudaklar (labia) dır. Dudaklar besinlerin yakalanması ve ağız boşluğuna iletilmesinde görevlidir. Dil (lingua), besinleri karıştırmakla görevlidir. Tükrük bezleri tarafından salgılanan tükrük, ağızda kayganlık oluşturmada ve alınan gıdaların ıslatılıp, yumuşatılmasına yardımcı olur. Yemek borusu (esophagus) besinlerin pharynx'ten geçerek mideye (ventriculus) ulaşmasını sağlayan boru şeklinde organdır. Esophagus'tan gelen besinler midede depolanıp, yumuşatılarak üretilen sindirim enzimleri ile kimyasal sindirime maruz kalır. Bağırsaklar (intestinum) sindirim kanalının mideden başlayıp anüste sonlanan kısmıdır.

2. Sindirim Sistemi

Otçullar arasında sindirim sisteminin yapı ve işlevlerinde büyük farklılıklar vardır. Üç kategori tanımlanabilir. Birinci kategoride ruminant ve devegiller gibi ön sindirim fermentasyon aktivitesine (rumen) sahip geniş getirenler yer almaktadır. İkinci kategoride fermentasyon odası olarak kalın bağırsağa (caecum ve colon) sahip atlar ve kemirgenler gibi arka fermentörler bulunmaktadır. Üçüncü kategoride ise tavşan ve tavşan gibi kaekotropiye dayanan kaekotrop hayvanlar vardır (Cotozzolo & ark., 2021). Tavşanlarda sindirim sistemi organlarının şematize edilmiş şekli Resim 1'de gösterildi.



Resim 1. Tavşanlarda sindirim sistemi organları (Anonim 1).

2.1. Cavum oris (Ağız boşluğu)

Tavşanlarda rima oris oldukça küçük ve kemirmeye elverişli şekillenmiştir. Sağ ve sol mandibula symphysis mandibularis ile tamamen birleşir. Mandibula maxilla'ya göre daha dar yerleşimlidir (Gültiken, 2010).

2.2. Labia oris (Dudak)

Tavşanlarda labium superior yarıktır (Gültiken, 2010). Labium'lar oldukça hareketlidir. Yiyecekleri yakalama konusunda incisive dişlerden daha çok işlevseldir (Davies & Davies, 2003).

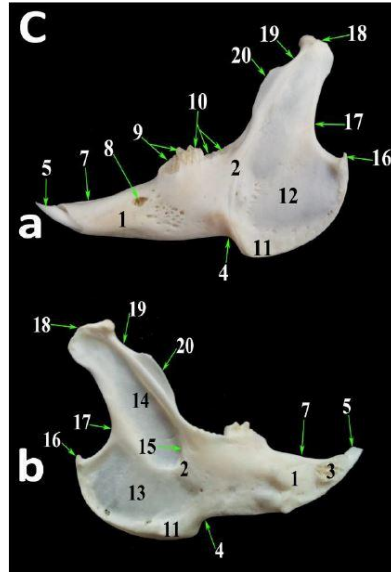
2.3. Bucca (Yanak)

Vestibulum buccale ile pharynx arasında net bir sınır yoktur, bu nedenle bu iki yapı birlikte cavum buccopharyngealis boşluk olarak kabul edilir (Anonim 2).

2.4. Dentes (Dişler)

Tavşanların bütün dişleri rodentlerde olduğu gibi kökleri açıktır. Mandibular dişler maxillar dişlere göre daha hızlı uzarlar. Bu nedenle sert gıdalar verilerek dişlerin aşınması sağlanmalıdır. Diş

formülü $\bar{I} 2/1$, $C 0/0$, $PM 3/2$, $M 3/3$ şeklindedir ve toplam 28 diş vardır. Tavşanlarda maxilla'da iki mandibula'da bir çift olmak üzere toplamda üç çift incisiv diş vardır. Maxilla'da ikinci incisiv dişler az gelişmiştir. İncisiv dişlerde enamelum iç yüze göre daha yavaş aşınan dış yüzde lokalize olur. Bu yerleşim tavşan dişlerine bitkileri kemirebilecek karakteristik keski özelliğini sağlar. Normal anatomik pozisyonda mandibular incisiv dişler maxillar incisiv dişlerin hemen arkasında lokalize olur. İncisiv dişler ile premolar dişler arasında margo interalveolaris (diestema) olarak isimlendirilen dişsiz alanda canin dişler bulunmaz. Premolar ve molar dişler besinleri öğütebilmek için yassı şekillenmişlerdir. Normalde maxillar incisiv dişler dişin uzunluğu boyunca uzanan vertikal bir oluğa sahiptir (Gültiken, 2010). Tavşanlarda mandibula ve dentes Resim 2'de gösterildi.



Resim 2. Tavşanlarda mandibula ve dentes (Moselhy & Mahdy, 2019)

2.5. Palatum (Damak)

Tavşanlarda palatum cavum oris'in çatısını oluşumuna katılır. Palatum'un ön ucu serttir ve palatum durum'u oluşturan premaxilla, maxilla ve palatum kemikleri tarafından desteklenir. Palatum'u kaplayan mukoza zarı (ektodermal orijinli), rugae palatina olarak bilinen enine sırt oluşturur. Palatum arka ucu yumuşak, pürüzsüz, etlidir ve palatum molle adı verilen bağ dokusundan oluşur. Palatum molle'den posterior olarak küçük bir flep olan uvula olarak pharynx'e serbestçe sarkar. Palatum, orijinal yanak boşluğunu dorsal, nazal geçiş ve ventral gıda geçişine ayırır. Palatum durum'un ön kısmında burun veya koku alma boşluklarına açılan bir çift küçük canalis nasopalatinus açıklığı vardır. Tübüler bir Jacobson organı, işlevi muhtemelen farklı yiyecek türlerini tanımak olan her bir canalis nasopalatinus'a açılır. Bunlar bir kıkırdak içine alınır ve burun boşluklarının tabanında bulunur (Anonim 2).

2.6. Ağız boşluğunun tabanı

Sağ ve sol mandibula symphysis mandibularis ile tamamen birleşir. Cavum oris tabanını sağ ve sol mandibula arasında bulunan bağ doku doldurur (Gültiken, 2010).

2.7. Tonsilla (Bademcik)

Tavşanlarda ratlardan farklı olarak bir çift tonsilla bulunur (Gültiken, 2010). Oropharynx'te sadece tonsilla palatina bulunduğu bildirilmiştir. Makroanatomik incelemede bu tonsilla hilal şeklinde fossa tonsillaris'te görülmüştür. Tonsilla palatina çok sayıda sekonder lenfoid doku barındırır. Tavşanlarda nasopharynx'te tonsilla yoktur. Lenfoid doku odakları bulunmuştur. Burun boşluğunda bulunan bu lenf odakları NALT olarak adlandırılır (Casteleyn & ark., 2011).

2.8. Lingua (Dil)

Tavşanlarda lingua rölatif olarak büyüktür ve cavum oris boyunca uzanır. Geriye doğru gittikçe yükselir torus linguae'yı şekillendirir. Torus linguae'nin varlığı dişlerin muayenesini ve entubasyonu iyice zorlaştırır. Cízek & ark., (2023) Patagonya tavşanında sulcus medianus linguae'nin bulunmadığını fakat çok gelişmiş bir torus linguae'nin bulunduğunu bildirmiştir. Dil üzerinde yerleşmiş olan bazı papilla'lar vardır. Papilla vallatae, papilla filiformes, papilla fungiformes ile papilla foliatae olarak adlandırılan dört farklı tip papilla mevcuttur (Gültiken, 2010).

2.9. Glandulae salivaria (Tükrük bezleri)

Tavşanda glandula parotis, glandula mandibularis, glandula sublingualis ve glandula zygomatica olarak adlandırılan dört çift tükrük bezi vardır (Davies & Davies, 2003). Glandulae zygomatica orbita'nın anteroventral köşesinde glandula lacrimalis'in hemen altında bulunur. Besinlerin ağza alınmasıyla birlikte bu bezlerden amilaz salgılanmaya başlar (Gültiken, 2010). Glandulae parotis kulağın ventral'inde lobüler ve kahverengimsi renklidir. Ductus parotideus, maxillar ikinci molar dişin karşısındaki buccal mukozayı deler ve vestibulum buccale'ye açılır (Çalışlar, 1978). Glandulae mandibularis angulus mandibula'nın ventromedial'inde bulunur. 2 cm uzunluğunda, 750-800 mg ağırlığındadır. Ductus mandibularis, bezin dorsal yüzünden çıkar ve musculus digastricus'u dorsal olarak geçer. Nervus lingualis'i geçer ve frenulum linguae'nin yanına açılır (Dalga & Aslan, 2021). Glandulae zygomatica (orbitalis) arcus zygomaticus ile periorbita arasında bulunur. Lobüler bir yapıya sahiptir ve 600-700 mg açık kahverengi görünümündedir. Ventral yüzeyinin yan kenarında bezden ayrılan 2-4 adet ductus excretorius görülür, bunlar ağza açılır. Glandulae buccales yanağın her tarafına

dağılmıştır. Glandulae sublinguales mandibula'nın pars molaris'i ile corpus lingua arasında bulunur (Çalışlar, 1987).

2.10. Pharynx (Yutak)

Palatum molle tavşanlarda pharynx'i tam olarak üç kısma ayırır. Birinci kısımda nasopharynx palatum molle'nin dorsal'indedir. İkinci kısım palatum molle altındaki oropharynx'ten oluşur. Üçüncü kısım serbestçe asılı küçük dil veya velum palatinum'un etrafındaki laryngopharynx'ten meydana gelir. Son kısım ilk iki boşlukla iletişim kurar. Nasopharynx, iç burun delikleri aracılığıyla burun odacıkları ile anterior olarak iletişim kurar. Ayrıca yan taraflarda bir çift oval eustachii açıklığı vardır. Eustachii açıklıkları, tuba eustachii yoluyla cavum tympani'ye açılır. Dilin hemen arkasında, laryngopharynx tabanı, larynx'e giden ortanca bir dikey yarık benzeri glottis'i içerir. Glottis, epiglottis adı verilen ince, iki loblu kıkırdaklı bir kanat tarafından korunur. Ön kenarından gelişir. Hayvan yiyeceği yuttuğunda, palatum molle iç burun deliklerini ve epiglottis glottis'i kapatır, böylece yiyecek yemek borusuna geçer ve asla trachea'ya geçmez. Laryngopharynx arkadan geniş bir oesophagus'a açılır (Anonim 2).

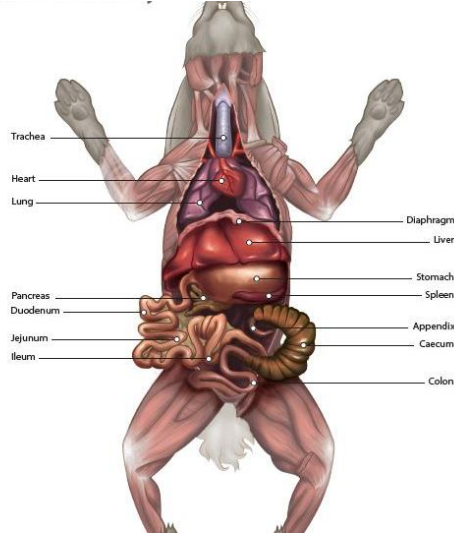
2.11. Oesophagus (Yemek borusu)

Tavşan oesophagus'unda gaster'in cardia kesimine kadar üç kat çizgili kas mevcuttur. Oesophagus'da muköz bezler yoktur. Cardia kısmında gelişmiş olan musculus sphincter cardiae kası bulunduğundan tavşanlar kusamazlar. Bu anatomik yapıları tavşanların anestezi için aç bırakılmalarını gerektirmez (Gültiken, 2010). Tavşanlarda oesophagus'un uzunluğu yavrularda 3.62 ± 0.97 cm, gençlerde 6.97 ± 0.46 cm yetişkinlerde 8.19 ± 0.26 cm olarak ölçülmüştür (Selim, Hazaa & Goda, 2017). Başka çalışmalarda

pharynx'ten gaster'e kadar uzunluğu 15 cm (Huffman, 1953) ve 13-15 cm (Dalga & Aslan, 2021) genişliği ise 1cm olarak bildirilmiştir. Nath & ark., (2016) beyaz Yeni Zelanda tavşanlarında ortalama oesophagus uzunluğu ve çapını 9.62 ± 1.64 cm ve 1.16 ± 0.12 cm olarak ölçmüşlerdir. Huffman (1953) tavşanlardaki gaster konumunun köpeklerle benzediğini de gözlemiştir. Oesophagus'un pharynx'in caudal kısmından başlayarak larynx'in dorsal'inde uzadığı saptanmıştır. Bu pozisyonda trachea'nın hemen dorsal'inde seyrederken sonra sola eğimli olarak dördüncü ve beşinci cervical vertebra'ya kadar caudal'e doğru seyrettiği belirlenmiştir. Apertura thoracis cranialis'te esophagus trachea'nın dorsolateral yüzeyi boyunca kalbin tabanına geçtiği gözlenmiştir. Buradan tekrar trachea'nın dorsal'inde median düzleme ulaştığı saptanmıştır (Huffman, 1953).

2.12. Gaster (Ventriculus, Mide)

Besinler için bir rezervuar olan gaster J şeklinde, basit ve ince duvarlıdır. Sağlıklı bir tavşanın gaster'i daima doludur, atlar ve ratlara benzer olarak kusamazlar. Cavum abdominis'de median hattın sol tarafında lokalizedir. Cardia ve pylorus'da iyi gelişmiş sphinkter'ler bulunur (Gültiken, 2010). Tavşanlarda ventral'den bazı iç organlar Resim 3'te gösterildi.



Resim 3. *Tavşanlarda ventral'den iç organlar (Zoeckler 2016)*

2.13. Intestinum

Bağırsaklardaki bakteriyel yükün genel adı mikrobiyota olarak adlandırılmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının metabolizma, sindirim sistemi, immun sistem, beyin üzerinde hayati bir etkisi vardır (Cotozzolo & ark., 2021; Karaismailoğlu, 2019). Bağırsak mikrobiyotasının az çalışılmış olması ve diğer organları etkilemesi dolayısıyla güncel bir konu olarak dikkat çekmektedir (Deng & ark., 2016). Tavşanlarda bağırsak sağlığı her zaman çok önemlidir. Ancak çok tehlikeli ve ölümcül olabilen ileus, sahada rastlanılan en yaygın hastalıklardan biridir. Bu hastalık bozulmuş motor fonksiyonu ve ikincil olarak obstriksiyon kaynaklı adinamik ve paralitik ileus (bağırsak genişlemesi veya bağırsak stazı)'tur (Ager, 2017). Tavşanlar arka bağırsakları fermente olan herbivorlardır. Karmaşık ve hassas sindirim sistemlerine sahiptirler. Stres, diyet, dış sorunları, uygun olmayan gıda alımı, altta yatan hastalık, ağrı, dehidrasyon, egzersiz eksikliği ve obezite dahil olmak üzere birçok faktör ileus

hastalığını tetikleyebilir. Bir tavşanın bağırsak hareketliliği yavaşlarsa, genellikle önce mide stazı oluşur ve tedavi edilmezse veya çözülmezse genellikle bağırsak stazı, sekal staz veya impaksiyona ilerler. Tek başına gastrik staz nadirdir ve sahibi tavşanın hasta olduğunu fark ettiğinde genellikle bir dereceye kadar daha genel ileus veya staz mevcuttur (Meredith, 2010). Bir tavşan 12 saatten fazla yemeyi veya dışkılamayı bırakırsa bu durum acil bir durum olarak kabul edilmelidir (Krepmpels, 2005). Tavşanlarda bağırsakların uzunluğu beden uzunluğunun yaklaşık 11 katıdır (Gültiken, 2010). Toplam bağırsak uzunluğu 5.82 m olarak bildirilmiştir (Kararlı, 1995).

2.13.1. Intestinum tenue

İnce bağırsaklardaki epitel tabakası beş günde bir tümüyle yenilenmektedir. Yani alınan gıdaya bağlı olarak beş gün önce sahip olunan ince bağırsak yüzeyi ile şimdiki ince bağırsak yüzeyi farklılık göstermektedir (Karaismailoğlu, 2019).

Tavşanlarda ince bağırsaklar kısadır. Duodenum karaciğerin sağ lobuna yaslanmış olarak uzanır. Diğer memelilerden farklı olarak safra kesesinin akitıcı kanalı ductus choledochus ile pancreas'ın akitıcı kanalı ductus pancreaticus, duodenum'a aynı yerden açılmaz. Ductus choledochus duodenum'un başlangıç kesimine, ductus pancreaticus ise duodenum'un son kesimine açılır. Jejunum duodenum'a göre daha damarlı ve kalın yapıdadır. İleum'da daha belirginleşmeye başlayan payer plakları lamina propria'da gözlenir. İleum'a bağlanan bitiş kısmında sacculus rotundus olarak adlandırılan bir genişleme yapar. Tavşanlar için karakteristik olan bu anatomik yapının içerisinde lenf follikülleri vardır ve iliosekal tonsil olarak isimlendirilir. İlioçekal tonsil ileum, caecum ve colon'un

birleştiği ampulla colli'ye açılır. Bu kesimde bulunan zayıf bir kapak kimusun caecum'a geçişine müsaade eder (Gültiken, 2010). Tavşanlarda ince bağırsakların toplam uzunluğu 356 cm olarak bildirilmiştir (Kararlı, 1995). Başka bir çalışmada beyaz Yeni Zelanda tavşanlarında ince bağırsakların ortalama uzunluğu 169.53 ± 21.65 cm olarak ölçülmüştür (Nath & ark., 2016).

2.13.1.1. Duodenum

Beyaz Yeni Zelanda tavşanlarında ortalama duodenum uzunluğu ve çapı sırasıyla 41.26 ± 4.06 cm ve 1.71 ± 0.11 cm olarak ölçülmüştür (Nath & ark., 2016).

2.13.1.2. Jejenum

Beyaz Yeni Zelanda tavşanlarında ortalama jejenum uzunluğu ve çapı 106.60 ± 14.64 cm ve 1.70 ± 0.05 cm olarak bildirilmiştir (Nath & ark., 2016).

2.13.1.3. Ileum

Beyaz Yeni Zelanda tavşanlarında ileum'un ortalama uzunluğu ve çapı 21.64 ± 6.32 cm ve 1.73 ± 0.05 cm'dir (Nath & ark., 2016).

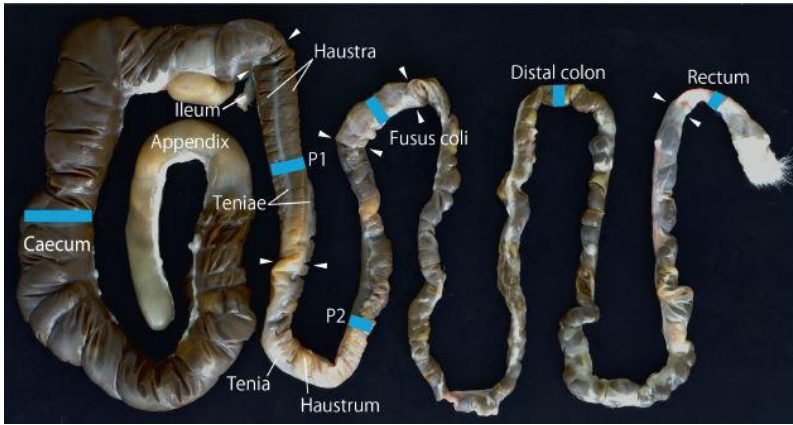
2.13.2. Intestinum crassum (Kalın bağırsaklar)

Tavşanların kalın bağırsaklar iyi gelişmiştir ve colon ile caecum'dan oluşur (Gültiken, 2010). Beyaz Yeni Zelanda tavşanlarında yapılan çalışmada ortalama kalın bağırsak uzunluğu 132.3 ± 17.42 cm olarak bildirilmiştir (Nath & ark., 2016). Tavşanlarda caecum oldukça büyük şekillenmiştir. Cavum abdominis açıldığında ilk dikkati çeken organdır. Caecum duvarı çok ince olduğundan kolayca yırtılabilir. Bu nedenle batin

operasyonları esnasında mümkün olduğunca dokunmaktan kaçınmak gerekir (Gültiken, 2010).

Colon anatomik olarak colon ascendens, colon transversum ve colon descendens'den oluşmasına rağmen fonksiyonel olarak proximal ve distal iki parçadan oluşur. Proximal colon daha kısadır (yaklaşık 50 cm). Bu bölüm üzerinde teniae olarak adlandırılan üç kassel bant bulunur. Bu bantların oluşturduğu haustra ve fusus coli ile tavşan colon'u farklılık gösterir. Daha uzun olan (yaklaşık 90 cm) distal colon'da ise haustra bulunmaz (Gültiken, 2010).

Rectum, colon'un bitiş kısmıdır ve anus ile sonlanır. Rectum epitelinde dışkının çıkışını kolaylaştırmak için salgıları ile kayganlık sağlayan goblet hücreleri bulunur (Gültiken, 2010). Tavşanlarda intestinum crassum bölümleri Resim 4'te gösterildi.



Resim 4. *Tavşanlarda intestinum crassum (Kigata & ark., 2023)*

2.13.2.1. Caecum (Kör bağırsak)

Tavşan caecum'u memelilerin en büyüğüdür (Davies & Davies, 2003). İleum'un caecum'a meyilli kısmında sacculus rotundus isimli, duvarlarında lenfatik doku içeren genişlemiş bir

bağırsak bölgesi bulunmaktadır (Gültiken, 2010). Dört parçaya ayrılan (gyrus) kör bir kesedir. Birinci gyrus umbilikal bölgeden cranial'e doğru cavum abdominis'in tabanı boyunca sağa doğru geçer. Daha sonra caudal olarak bükülür. İkinci gyrus birinci kıvrıma paralel olarak caudal'e doğru ve cavum abdominis'in tabanı boyunca sola doğru geri döner. Üçüncü gyrus daha sonra sol ve ventral'de cranial olarak devam eder. Cavum abdominis boyunca diğer kıvrımlara paralel olarak tekrar uzanır. Bu sefer birinci kıvrımın cranial'indedir. Birinci kıvrımdan çıkan colon ile ayrılır. Uzun bir kıvrım olan spiral kapak; ampulla caecocolicum colon'la birleşim noktasında spiral şeklinde ilk üç kat boyunca 20-30 "dönüş" ile uzanır. Bu ilk üç gyrus ince, yarı saydam duvarlara sahiptir. Appendix vermiformis son kıvrımı oluşturur. Caecum'un ilk kısmının sol yan dorsal'inde biten ve lenfoid doku içeren kalın duvarlara sahip kör bir tüptür (Davies & Davies, 2003). Tavşanlarda caecum uzunluğu 61 cm olarak ölçülmüştür (Kararlı, 1995). Beyaz Yeni Zelanda tavşanlarında caecum'un ortalama uzunluğu ve çapı 41.14 ± 2.82 cm ve 5.47 ± 0.15 cm olarak saptanmıştır (Nath & ark., 2016).

2.13.2.2. Colon

Tavşanlarda colon ascendens çok uzundur. Öne ve arkaya doğru uzanan ve bükülmelerle ayrılmış beş kola bölünmüştür. Birinci kol haustra olarak adlandırılan üç sıra kese oluşturan üç adet tenia'ya sahiptir. İkinci ve üçüncü kollarda tenia, bir adet tenia ve bir sıra haustra'nın birleşmesiyle oluşur. Colon ascendens'in geri kalan kısmında taenia yoktur ve karın boşluğunun dorsal kısmında kıvrılmış halde bulunur. Colon'un kısımları bazı kaynaklar colon ascendens ve descendens isimlendirmesi yerine proximal ve distal terimlerini kullanmıştır (Davies & Davies, 2003). Colon'un

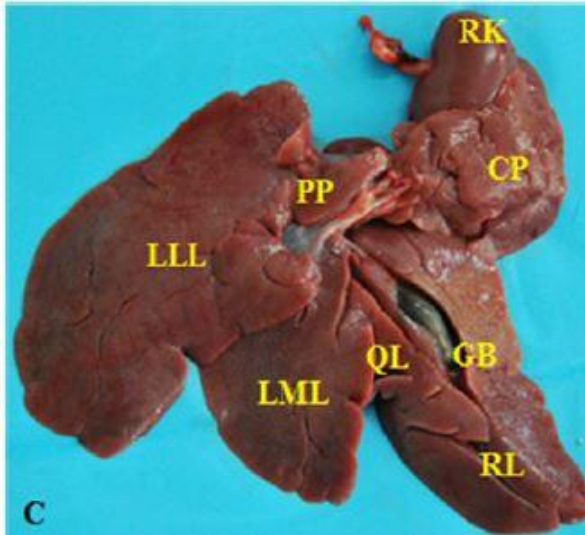
proximal ve distal bölümleri focus coli ile ayrılmıştır. Bu farklı anatomik oluşum tavşanda iki farklı çeşit dışkı üretilmesinde de kilit noktadır (Gültiken, 2010). Tavşanlarda colon uzunluğu 165 cm olarak bildirilmiştir (Kararlı, 1995). Beyaz Yeni Zelanda tavşanlarında colon'un ortalama uzunluğu ve çapı 83.16 ± 13.74 cm ve 3.36 ± 0.16 cm olarak saptanmıştır (Nath & ark., 2016).

2.13.2.3. Rectum

Beyaz Yeni Zelanda tavşanlarında colon'un ortalama uzunluğu ve çapı 8.0 ± 1.08 cm ve 2.81 ± 0.24 cm olarak saptanmıştır (Nath & ark., 2016).

2.14. Hepar (Karaciğer)

Tavşanlarda hepar lopları Resim 5'te gösterildi.



Resim 5: Tavşanda hepar lopları (LLL-sol lateral lop; LML-sol medial lop; RL-sağ lop; RML-sağ medial lop; RLL-sağ lateral lop; CP- processus caudatus; PP- processus papillaris; QL-quadrat lop; GB-safra kesesi; RK-sağ böbrek) (Stan, 2018)

Tavşanlarda karaciğer (Hepar) vücut ağırlığının %3-4'ü kadardır. Derin incisura'larla karakterizedir ve ligamentum falciforme aracılığıyla karaciğer lobus dexter ve sinister'e ayrılır. Tavşanlarda hepar'da lobus hepatis dexter lateralis-medialis, lobus hepatis sinister lateralis-medialis, lobus caudatus, lobus quadratus olmak üzere altı lob bulunur (Gültiken, 2010). Başka bir çalışmada lobus hepatis sinister lateralis-medialis, lobus hepatis dexter, lobus caudatus, lobus quadratus olmak üzere beş loptan oluştuğu saptanmıştır. Lobus caudatus'un processus papillaris ve processus caudatus isimli iki çıkıntıya sahip olduğu görülmüştür (Sevil Kilimci, 2020).

2.15. Vesica fellea (Safra kesesi)

Tavşanlarda vesica fellea sağ lobun derininde lokalize olmuştur. Ductus hepaticus ile vesica fellea'nın akıtıcı kanalı duct. cysticus birleşerek duct. choledochus'u şekillendirir. Ductus choledochus pylorus yakınında duodenum'a açılır (Gültiken, 2010).

2.16. Pancreas

Tavşanlarda pancreas duodenum'un ascendens ve descendens parçalarının arasına yerleşmiştir (İbrahim & ark., 2021). Pancreas diffuzdur ve safra kanalı'nın 30-40 cm distal'inden duodenum'a girer. Pancreas duodenum'un kenarında biri mesoduodenum diğeri de mesenterium lienogastricum üzerinde uzanan iki loptan oluşan endo-ekzokrin bir bezdir. Ekzokrin salgısını duct. choledochus'dan 30-40 cm sonra duodenum'un bitiş bölümüne bırakır (Gültiken, 2010).

2.17. Lien (Splen, Dalak)

Tavşanlarda lien oval, uzun, hafif keskin kenrlı ve düzensiz şekillidir. Dış yüzey tarafından sol costa duvarı ile temas halinde ve

gaster'in curvatura major'ü ile sınır, iç yüzey tarafından gaster ve sol böbrekle temastadır (Rahmoun, 2019).

2.18. Anus

Anus'ün çevresindeki deri anus içine doğru fossa perinealis olarak isimlendirilen kıvrımlar yapar. Perineal bölgede lokalize olan circumanal yağ bezleri erkekte scrotal tıkaç olarak adlandırılır. Ter bezleri görülmemiştir (Gültiken, 2010).

3. Sonuç

Sunulan bu seminer ile tavşan, fare, rat ve kobaylarda sindirim sistemi üzerine yapılacak olan bilimsel çalışmalara destek olacağı düşünülmektedir. Diğer laboratuvar hayvanlarında da karşılaştırmalı olarak yapılacak olan çalışmalarda faydalanılabilir.

Kaynaklar

Anonim1:<https://www.blinklearning.com/coursePlayer/clases2.php?idclase=23366729&idcurso=479189>. Erişim tarihi: 09.12.2022.

Anonim2:<https://www.notesonzooology.com/rabbit/digestive-system/digestive-system-of-rabbit-with-diagram-chordata-zoology/7714>

Casteleyn, C., Breugelmans, S., Simoens, P., Broeck, & W.V. (2011). The Tonsils Revisited: Review of the Anatomical Localization and Histological Characteristics of the Tonsils of Domestic and Laboratory Animals. Clinical and Developmental Immunology, Article ID 472460, 14. doi:10.1155/2011/472460

Cířek, P., Go'zdziewska-Harłajczuk, K., Hamouzová, P., Klé'ckowska-Nawrot, J., & Kvapil, P. (2023). Lingual ultrastructuraland histochemical study in the Patagonian mara (Rodentia: Caviidae, Dolichotis patagonum) in relation to other hystricomorphs. Animals, 13, 3889.

Cotozzolo, E., Cremonesi, P., Curone, G., Menchetti, L., Riva, F., Biscarini, F., Marongiu, M.L., Castrica, M., Castiglioni, B., Miraglia, D., Luridiana, S., & Brecchia, G. (2021). Characterization of Bacterial Microbiota Composition along the Gastrointestinal Tract in Rabbits. Animals, 11, 31. <https://dx.doi.org/10.3390/ani11010031>.

Çalışlar, T. (1987). Laboratuvar Hayvanları Anatomisi, İstanbul Üniversitesi yayınları İSN: 975-404-004-4. İstanbul.

Dalga, S., & Aslan, K. (2021). Anatomy of Digestive System in Experimental Animals. ISPEC 8th International Conference on Agriculture, Animal Science and Rural Development. 24-25 Aralık.

Davies, R.R., & Davies, J.A.E. (2003). Rabbit Gastrointestinal Physiology. Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice, 6, 139–153.

Deng, F., Jia, X., Chen, S.Y., Wang, J., & Lai, S.J. (2016). Profiling of intestinal microbiome in rabbit. Proceedings 11th World Rabbit Congress - June 15-18, Qingdao - China, 27-30.

Gültiken, M.E. (2010). Laboratuvar Hayvanları. Bölüm Adı: Deney Hayvanları Anatomisi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları, Basım sayısı:1, Sayfa sayısı:37, ISBN:978 975 7636 68 7, Bölüm Sayfaları:1 -37.

Huffman, K.W. (1953). Gross and histological studies on the digestive tract of the rabbit. Oklahoma State University of Agriculture and Applied Science.

Ibrahim, R.S., Alhnon, F.J., Akool, S.S., & Al-Mansour, N.A. (2021). Histo-morphometric, histochemical solididity ruling of the small intestine in Hamsters and Rabbit according to different food. Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology, 15 (1).

Karaismailoğlu, S. (2019). Beyinde Ararken Bağırsakta Buldum. Elma yayınevi, 11.baskı.

Kararlı, T.T. (1995). Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals. Biopharmaceutics & Drug Disposition, 16, 351-380.

Kigata, T., Koyama, T., Lu, X., & Shibata, H. (2023). Quantitative analysis of the distribution of the myenteric plexus in the rabbit large intestine. *Anatomia Histologia Embryologia*, 00:1–5.

Krempels, D. (2017). Gastrointestinal stasis, the silent killer. Retrieved, March 11, from www.bio.miami.edu/hare/ileus.html, 2005

Meredith, A. (2017). The rabbit digestive system. A delicate balance. Retrieved February 26, from <http://rabbitwelfare.co.uk/pdfs/ROWinter10p7.pdf>, 2010.

Nath, S.K., Das, S., Kar, Afrin, K., Dash, A.K., & Akter, S. (2016). Topographical and biometrical anatomy of the digestive tract of White New Zealand Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, 3(2), 145-151.

Rahmoun, D.E., Fares, M.A., Bouzebda-Afri, F., & Ben Driss, K. (2019). An anatomical and histological study of the rabbit spleen development in the postnatal period in algeria. *Online Journal of Animal and Feed Research*, Volume 9, Issue 2: 44-50; March 25,

Selim, A., Hazaa, E., & Goda, W. (2017). Comparative histological studies of the esophagus wall of *oryctolagus cuniculus* rabbit adult, young and lactating using light microscope. *Journal of Cytology and Histology*, 8: 2. DOI: 10.4172/2157-7099.1000456

Sevil Kilimci, F. (2020). Rabbit liver lobes: An anatomical study of experimental surgical approaches. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 17 (2), 103-108.

Stan, F.G. (2018). Comparative study of the liver anatomy in the Rat, Rabbit, Guinea Pig and Chinchilla. Bulletin UASVM Veterinary Medicine, 75(1).

Zoeckler, V. (2016). Rabbit Visual Dissection Guide.

BÖLÜM III

Evcil Hayvanlarda Deri Tümörlerinin Sitolojik Tanısı

Nihat YUMUŞAK

Giriş

Tanı yöntemlerinde hedeflenen asıl amaç, uygulanacak yöntemin hızlı, güvenilir, efektif ve ekonomik olmasıdır. Hızlı tanıyla tedaviye en kısa sürede tedavi yönteminin seçilmesine geçilebilecektir. Bu nedenle her geçen gün daha da gelişme gösteren, kolay uygulanabilmesinin yanı sıra fazla laboratuvar ekipmanına ihtiyaç duyulmadan ve hızlı tanıda sitoloji uygulamaları önem kazanmaktadır. Son yıllarda kadınlarda meme ve serviks tümörlerinin tanısında kullanılan bu yöntemle bu tür kanser olgularına erken müdahale imkânı doğmuştur. Sitoloji doğrudan bir tanı yöntemi olarak kullanılmasıyla birlikte diğer tanı teknikleri ile desteklenerek daha doğru veriler elde edilebilmektedir. “cyto” ile “logos sözcüklerinin birleşmesiyle oluşan sitoloji “hücre bilimi” anlamına gelmektedir (Barton, 1987; Gray, 1995; Karling, 1929; Long & ark., 1993).

Sitolojik tanı, kanserlerin ve tümörlerin tanısında, enfeksiyonların tanısında, yangısal lezyonların tümörlerden ayrımının yapılmasında, epidemiyolojik çalışmalarda ve cerrahi biyopsi almaya engel durumlarda yaygın olarak kullanım alanı bulmuştur (Bibbo, 1996; Gray, 1995).

Tümör

Kelime anlamı olarak “Tümör” vücutta oluşan şişlikleri tanımlamak amacıyla kullanılan bir terimdir. Celsus tarafından yangısal reaksiyonlar sonucu oluşan şişlikler için kullanılmış olan bu terim günümüzde; vücutta otonomik olarak kontrolsüz ve sınırsız olarak çoğalan hücrelerin oluşturduğu yeni doku anlamına gelmektedir (Harvey, 1974; Kardinal & Yarbrow, 1979; Gallucci, 1985; Contran & ark., 1989).

Tümör yapıcı nedenlere genel olarak kanserojen adı verilmektedir. Bunlar ise tümör dispozisyonu olarak bilinen ırk, yaş, cinsiyet, organ ve kalıtım faktörlerini içermektedir. Tümör yapıcı nedenler ise; çeşitli ultraviole ışınları, radyoaktif maddeler, sürekli ırkiltiller ve travmalarla birlikte katranda buluna 1,2-benzantrase, sigara dumanında bulunan 3,4-benzipiren ve çeşitli gıda boyaları gibi kimyasal maddeler yer almaktadır. Uzun çalışmaları sonucu Prof. Dr. Mahir Büyükpamukçu Karadeniz bölgesinde yaygın olarak sığırlarda saptanan idrar kesesi kanserlerinin nedeni olarak o bölgede sık yetişen eğrelti otu olduğunu tespit etmiştir. Yine çeşitli virüs ve parazitlerin tümör oluşumunu tetikledikleri bilinmektedir (Erer & Kıran, 2005).

Karakterlerine göre tümörler iyi huylu (benign) ve kötü huylu (malign) olarak sınıflandırılır.

Benign tümörler: bu tümörleri oluşturan hücreler daha çok kökenlerini aldıkları hücrelere benzerlik gösterirler. Yavaş ve sınırlı gelişim gösterirler. Bu tümörlerde metastazlar görülmezken sağlam bir kapsülle sınırlandırılmışlardır (Contran & ark., 1989; Cullen & ark., 2002; Erer & Kıran, 2005).

Malign tümörler: bu tümörler ise sınırsız büyüme, metastaz ve invazyonlar göstermektedirler. Tümör hücreleri köken aldıkları hücrelerden farklı morfolojilere sahiptirler (Contran & ark., 1989; Cullen & ark., 2002; Erer & Kıran, 2005).

Tümörlerde hücresel değişiklikler

Tümör hücreleri tümörün karakterine göre farklılıklar göstermektedir. Benign tümörlerde tümör hücreleri köken aldıkları hücrelere oldukça benzer ve bu neden bu hücrelere **tipik hücre** denilmektedir (Erozan & Bonfiglio, 1996; Cowell & ark., 1999; Erer & Kıran, 2005). Malign tümörlerde hücreler oldukça farklılıklar göstermektedir bu farklılıklar hem köken alınan hücrelerden hem de tümörü oluşturan hücrelere birbirlerinden oldukça farklı morfolojilere sahiptirler bu tip hücreler ise **atipik (anaplastik) hücre** adı verilmektedir. Atipik hücreler tümörlerin malignitesi yönünden oldukça önem taşımaktadır (Rebar, 1978; Raskin & Meyer, 2001; Wellman, 1990). Atipik hücrelerin özellikleri:

Pleomorfizm: Tümör hücreleri arasındaki boyut ve şekil farklılığı vardır.

Hiperkromazi: Malign tümörlerde hücrelerin hızlı çoğalmak amacıyla yoğun DNA sentezi yaparlar ve bunlar boyamalarda koyu bir görünüme sahiptirler.

Anizonükleozis: Hücre çekirdeklerinin büyüklük ve morfolojik farklılıklarını ifade eder.

Anizositozis: Tümör hücrelerinin sahip olduğu sitoplazma oranlarının farklılığıdır.

Anizokaryozis: Anaplasik hücre kromatinlerinin farklılık göstermesi.

Mitoz: Özellikle kanser olgularında hücre bölünme hızına bağlı olarak bu hücrelerde farklı bölünme formları görülebilir.

Dev Hücreleri: Aynı sitoplazma içinde adeta birbirleri üzerine binmiş gibi, oldukça belirgin, 3-5 çekirdekli diğer hücrelerden belirgin bir şekilde büyük olan hücrelerdir.

Tüm bu değişiklikler histopatolojik ve sitopatolojik olarak tümörleri diğer enfektif veya nonenfektif üremelerden ayırt etmede kullanılmakta ve teşhise yardımcı olmaktadır. Özellikle sitopatolojik olarak değerlendirilen hücre şekli, hücre büyüklükleri, çekirdekteki kromatin ve sitoplazmanın özelliği tümörlerin teşhisinde oldukça önemlidir (Orell & ark., 1992; Raskin & Meyer, 2001; Moulton, 1978; Rebar, 1978; Wellman, 1990).

Tümörlerde Sitolojik Tanı

Sitolojik materyal alınması

Doğru bir sitolojik inceleme için lezyon veya kitlelerden doğru yöntemlerle hücre materyali alınmalıdır. Bu amaçla çeşitli yöntemlerden yararlanılmaktadır (Keebler & Reagan, 1975; Kini, 1999; Koss, 1992; Lamberg & Rothistein, 1978; Watchel, 1964).

Eksfoliyatif sitoloji: Dış ortamla bağlantılı vajen ve ağız boşluğu gibi organ ve mukoza yüzeylerinden dökülen hücrelerin alınması ile yapılan sitolojik yöntemdir.

Lavaj sitoloji: Mide, kolon ve serviks gibi organlarının uygun solüsyonlarla yıkanmasıyla elde edilen aspiratın incelenmesidir.

Kazıma yöntemi: Deri yüzlerinden bir lam veya bistürü yardımıyla elde edilen hücrelerin edilebilir.

impresyon (tuşe) sitoloji: Operatif olarak alınan lezyonun kesit yüzünden lam üzerine dokundurularak hücrelerin lam yüzeyine aktarılması sağlanır.

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB): Bu yöntemin uygulanması yani biyopsi alınması, hazırlanması ve değerlendirilmesi bilgi ve iyi bir tecrübe gerektiren özel bir yöntemdir. Anesteziye veya özel ekipmanlara ihtiyaç duyulmadan enjektör ile aspire edilen hücrelerin incelenmesi esasına dayanır. Aspirasyon sitolojisi ilk olarak 1847 yılında Kun tarafından kullanılsa da bu tarihlerde gelişim gösterememiştir. Leyden ilk olarak bilimsel amaçlı olarak 1883 yılında akciğer dokusunda mikroorganizmaları gözlemlemek amacıyla yapmıştır. Aynı işlemi 1886 yılında akciğer karsinomunun tanısı amacıyla Menetrier tekrarlamıştır. Daha sonraki yıllarda klinisyen hekimlerinde desteği ve kullanımıyla yaygın kullanım alanı bulmuştur. 1930'lu yıllarda Martin & Ellis tümörlerin tanısında rutin olarak kullanılmasını sağlamışlardır. Hata 1960 yılında aspirasyon şırınga tutucusu, prostat aspirasyon iğnesi gibi aletlerinde geliştirilmesiyle İsveç'te İİAB kliniği kurulmuştur. Günümüzde tüm dünyadaki tıp merkezlerinde rutin olarak kullanılmaktadır (Anday, 1961; Aygenç & ark., 2001; Coulsen, 1979; Griffiths & ark., 1984; Erozan & Bonfiglio, 1996; Hadju, 1977; Hadju, 2011; Koss, 1980; Linsk, 1985).

Bu yöntemin avantajları

1. Biyopsi uygulamasından önce herhangi bir ön hazırlığa gerekmez.
2. Anesteziye gereksinim duyulmaz ve sadece bir enjeksiyon ağrısı kadar bir acı verir.
3. Komplikasyonları oldukça düşüktür.
4. Çok kısa süre de işlemin yapılması ve birkaç saatte tanıya gidilebilmesidir.
5. Uygulama yapılan bölgede iz bırakmaz.
6. Uygulayıcıya maliyeti oldukça düşüktür.

Uygulamadaki dezavantajları

1. Orbita veya kranial sinirlere yakın olan lezyonlarda,
2. Palpe edilemeyen sadece radyolojik olarak tespit edilen kitlelerde,
3. Radyoterapi veya cerrahi uygulanmış dokularda,
4. Kafa tabanı ve parafarengial bölge gibi yerlere yerleşim göstermiş lezyonlara uygulama yapılması oldukça güçtür.

İİAB'den doğru sonuçlar alabilmek için tecrübeli kişiler tarafından yapılmalıdır. Tüm aspirasyon biyopsileri aynı koşullarda, aynı donanım, aynı kişi tarafından alınarak örnekler hazırlanmalıdır. Sitolojik değerlendirmelerin karşılaştırılmalı olarak yapılabilmesi için özellikle tümör operasyonlarından önce hayvan anestezi altındayken aspirattın alınması daha sonra operasyondan sonra elde edilen kitleden de alınarak değerlendirme yapılmalıdır. İnsanlarda

İİAB uygulamalarında genellikle lokal anesteziye gereksinim duyulmaz. Hasta uygulamadan acı hissedeceğini düşünse de anestezi uygulamak amacıyla yapılacak enjeksiyon ile aynı acıyı hissedecektir bu nedenle bölgeye hem anestezi hem de aspirasyon amaçlı yapılacak olan iki enjeksiyon uygulaması yerine direk bir uygulamayla aspiratın alınması sağlanabilir (Coulsen, 1979; Graham, 1972; Dattani & Farouk, 2007; Gupta & Erozan, 1989; Marty, 1994; Morrison & Denicola, 1993; Valli, 1988; Wellman, 1990).

Bölgeye pamuk yardımıyla alkol sürülerek hafif uyuşma sağlanır. Veteriner hekimliğinde ise hayvanlarda ani hareketlere bağlı oluşabilecek durumlara karşı hafif sedasyona ihtiyaç olabilir

Kullanılan ekipmanlar

- Enjektör tutucu (holder, gun)
- Aspirasyonda 20 cc lik enjektör tavsiye edilir.
- Genellikle 20 Gauge iğneler kullanılırken son zamanlarda 25 G iğnelerin kullanımı tercih edilmektedir. Kalım iğneler; doku tıkaçları ile tıkanmaları, kanamalara neden olması nedeniyle sitolojik değişiklikleri gizleyebilmeleri, anesteziye gereksinim duyulması ve tümör gibi lezyonlarda tümörün yayılımını tetikleme riskini ortaya çıkarması nedeniyle bu gibi iğneler kullanılmamalıdır.
- Lam, lamel, pamuk, flaster ve eldivene ihtiyaç vardır.

İnce iğne aspirasyon biyopsisinin uygulanması

1. Lezyon parmaklar arasında sabitlenir.

2. Bölgeye bir pamuk yardımıyla alkol sürülür.
3. Enjektörün uygulama sırasında sıkışmasını önlemek amaçlı emme-basma hareketi yapılmalıdır.
4. Holdere sabitlenmiş iğneyle kitleye dik olarak girilir bu sayede hem hastaya acı verilmez hem de kanamanın önüne geçilmiş olunur.
5. Kitlenin içindeki iğne ileri-geri seri hareketlerle oynatılmalıdır. Yapılan hareketlerin seri olması ile iğnenin ucuyla dokudan kesme işlemi yapılmakta ve aspiratta daha fazla hücrenin olması sağlanmış olur. Bu işlem iğnenin haznesinde materyalin görülmesiyle bitirilmelidir.
6. Kitleden çıkmadan önce ekjektör pistonu serbest bırakılır ve negatif basınç kaldırılır. Bu şekilde hücre materaylinin enjektör haznesine geçmesi önlenir. Böyle bir durum ile karşılaşıldığında ve enjektör içindeki materyal kullanılmak zorunda kalınırsa bu materyal uygun yöntemlerle yıkanmalı ve santrifüj edildikten sonra kullanılmalıdır.
7. Uygulama sonrası olası hematoma veya kanamanın engellenmesi amacıyla tampon uygulanır.
8. İğne şırıngadan ayrılır.
9. Daha sonra şırınga hava ile doldurulur.
10. İğne tekrar şırıngaya takılır.
11. Enjektörün ucundan tutularak iğne ucu lama değdirilir.

12. İğne haznesindeki bütün materyal lam üzerine püskürtülür.

Aspirasyonda elde edilen materyalin makroskopik karakteri İİA biyopsisinin kalitesini gösterir. Aspiratın makroskopik görüntüsü;

Hücresellik az ise: Aspirasyon tekrarı yapılır.

Sıvıdan ibaret ise: Drene edilir.

Purulent karakterde ise: Kültür ekimi yapılır

Nekrotik bir görünümde ise: Kitlenin periferinden aspirasyon yapılır.

Kanlı görünümde ise: İşleme ara verilir ve endike olduğuna karar verilirse aspirasyon tekrarlanmalıdır.

Eğer elde edilen materyal uygulamanın yapıldığı yerde yapılmayarak göndermek gerektiği durumlarda, elde edilen materyal mümkün olan en kısa sürede laboratuara gönderilmelidir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda ise aspirat uygun yöntemlerle fiske edildikten sonra yollanmalıdır.

Aspire edilen materyalin lam üzerine yayılması

1. İğne enjektörden ayrılır.
2. Enjektöre bir miktar hava doldurulur.
3. İğne enjektöre tekrar takılır.
4. Aspirat birkaç lam üzerine püskürtülür.
5. Sol ele aspirat olan lam, sağ ele de ise boş bir lam alınır.
6. Boş lam aspirat olan lamın üzerine yavaşça bırakılır.

7. Böylece materyal iki lam arasında yayıldıktan sonra yere paralel olarak iki lam ters yönde çekilir.
8. Hazırlanan preparat ne kadar ince olursa incelenmesi o kadar iyi olur.
9. Hazırlanan preparatlar yere yatay olarak bırakılarak kurumaya bırakılır.

Havada kuruyan lama May-Grünwald-Giemsa (MGG) boyası yapılabilir. Bu preparatlar alkole sokulmamalıdır, çünkü alkol ile fiske edilen preparatlarına Papanicolaou boyası yapılmalıdır (Boon & ark., 1982; Koss, 1992; Marty, 1994; Rebar, 1978; Ramzy, 2001).

Lamlara yayılan materyalin tespiti

1-Havada kurutma: İİAB numuneleri May-Grünwald-Giemsa (MGG) ile boyanacak ise havada kurutularak tespit edilmelidir. (Boon & ark., 1982; Gray, 1995; Cowell & ark., 1999).

2-Alkol tespiti: Papanicolaou boma tekniği uygulanacak ise %95 alkol ile örnekler hazırlandıktan en kısa süre sonra fiske edilmelidirler. Örnekler alkolde 15 dakika bekletildikten sonra çıkarılır ve kurutulur (Boon & ark., 1982; Gray, 1995; Cowell & ark., 1999; Long & Cohen, 1993).

Preparatların Boyanması

Aspirat preparatlarının boyanması yapılan fiksasyon metoduna göre farklılık göstermektedir.

Alkolde fiske edilenler Papanicolaou (PAP) boyası ile boyanırken, havada kurutma yönteminin yapıtlığı preparatlar ise May-Grünwald-Giemsa (MGG), Wright-Giemsa, Riu gibi giemsa bazlı boyalar tercih edilmelidir (Boon & ark., 1982; Keebler & Reagan, 1975).

En iyi kesin tanıya varmak için her iki boyanında kullanılması tavsiye edilmektedir. Bu şekilde hatalar minimuma indirilmiş olur. Bu amaçla lezyondan alınan ilk aspirat havada kurutularak MGG boyası, ikinci aspirat ise alkolde tespit edilerek PAP boyaması yapılır. Bu yolla karşılaştırma olanağı doğmuş olur (Boon & ark., 1982; Keebler & Reagan, 1975).

Sitolojik Preparatların Değerlendirilmesi

Yangı ve Hiperplasi: Birçok tümör hücresi yangısal reaksiyonlara neden olur. Dokulardaki yangısal reaksiyona bağlı oluşan değişiklikler sitolojik olarak tümör bulgularını maskeleyebilir. Özellikle kronik yangılarda reaktif plazma hücresi, lenfosit ve makrofajlarla karşılaşılır. Bu hücreler zaman zaman makrofajlar atipik tümör hücreleriyle karıştırılabilmektedir. Tümörlerle karıştırılan diğer bir değişiklikte hiperplasilerdir. Hiperplasik hücreler sitoplazma bazofilik, çekirdek az kromatine sahip ve büyüktür, çekirdekçik ise belirgindir. Benign tümörler ile hiperplasik değişikliklerin ayırımında histolojik oldukça önemlidir (Abramo & ark., 1999; Allen & Prasse, 1986; Ghisleni & ark., 2006; Graham, 1972; Orell & ark., 1992; Raskin & Meyer, 2001; Ramzy, 2001).

Neoplaziler: Atipik tümör hücreleri sitolojik olarak birbirlerinden oldukça farklı morfolojilere sahiptirler. En belirgin bulgu hücreler arasındaki pleomorfizmdir. Farklı büyüklüklerde olan hücreler, farklı yoğunlukta sitoplazmalı, hiper/hipo kromatik ve bazen çok çekirdekli olabilir. Hücrelerde ve çekirdeklerinde mitotik değişiklikler görülebilir. Sitoplazma miktarlarında farklılık, hücre boyutlarında farklılıklar görülür. Genel olarak deri tümörlerinin sitolojik tanısında tümörler epitelial tümörler, mezenşimal tümörler

ve yuvarlak hücreli tümörler olmak üzere üç grupta değerlendirilirler (Abramo & ark., 1999; Allen & Prasse, 1986; Erozan & ark., 1996; Orell & ark., 1992; Ramzy, 2001).

Deri Tümörleri

Epitelyal Kökenli Tümörler

Bu tümörlerde hücreler büyük ve genellikle oval ya da poligonal şekillidirler. Kümeler ya da kordonlar halinde dizilim gösterirler. Sitoplazmada renk, granüler ve vakuoler farklılık görülür (Daskalopoulou, 1993; Raskin & Meyer, 2001; Stanley & Löwhagen, 1993; Vail & Wirhrow, 1996; Wellman, 1990; Yumuşak & Kutsal, 2016).

Bazal hücreli tümör

Epidermisin bazal membranından köken alan bu tümörler özellikle köpek ve kedilerde görülmektedir. Daha çok baş, boyun ve bacaklarda bazen de abdomen ve toraksta yerleşim göstermektedirler. Sitolojik; olarak küçük ve orta boyutlarda dar mavi sitoplazmalı üniform yapıda, yuvarlak çekirdekli, kısmen yoğun kromatinli, belli-belirsiz çekirdekçikli, hücrelerden ibarettir (Barton, 1987; Barr & ark., 1993; Cole, 1960; Dundr & ark., 2004; Ditters & Walsh, 1984; Madewell & Theilen, 1987; Nielsen & Stannard & Pulley, 1978; Richardson & ark. 1984).

Yassı hücreli tümör

Daha çok at, sığır, kedi ve köpeklerde ve ender olarak keçilerde görülen bu tümör genellikle ultraviyole ışınlarının uzun süre maruz kalma sonucu pigmentsiz ve kılsız bölgelerde ortaya çıkar. Sitolojik olarak: Yuvarlak, oval, lobullü nükleus, kaba ip tarzı kromatin, multiple, büyük genellikle düzensiz çekirdekçik; tek ya da çok çekirdekli hücreler yaygındır. Yer yer büyük dev hücreleri

görülür. Belirgin anizositosiz ve anizokaryosiz ve yaygın perinükleer vakuoller görülür. Stoplazma Tukuaz-mavidir (Cowell & ark., 1999; Goldschmidt & Hendrick, 2002; Madewell & Theilen, 1987; Marino & ark., 1995).

Hepatoid bez tümörü

Bu tip tümörler modifiye sebaseöz bezlerden köken alan hepatoid bez tümörleridir. Bu bezler köpeklerde bulunup mikroskopik olarak hepatositleri andıran bir şekle sahip olduğundan tümörlere bu isim verilmiştir.

Epitel hücreleri büyük ve yuvarlak olup bazen ayrı ayrı fakat genellikle toplu halde bulunurlar. Hücrelerin çekirdek sitoplazma oranları düşüktür. Yuvarlak çekirdekli, dantela tarzı kromatin ile tek ve belirgin çekirdek gözlenir. Yer yer anizositosiz ve anizokaryosiz görülür. Bol, hafif granuler mavi sitoplazmaya sahiptirler (Berrocal & ark., 1989; Griffiths & ark., 1984; Goldschmidt & Hendrick, 2002; Nielsen & Aftosmis, 1964; Yumuşak & ark., 2016).

Sebaseöz bez tümörleri

Sebaseöz hücrelerde değişen derecelerde proliferasyona neden olan bir tümör olup genellikle köpeklerde ve kedilerde, ender olarak da diğer evcil hayvanlarda görülür.

Tümör hücrelerinde intrastoplazmik yağ vakuolleri görülürken, yağlanma derecesi hücreler ve tümörler arasında farklılık gösterir. Hücrelerde belirgin anizositosiz ve anizokaryosiz görülür. Nükleus büyük, hiperkromatik ve değişen derecelerde pleomorfiktir. Farklı oranlarda mitotik figür bulunabilir (Atasever & ark., 2005; Stannard & Pulley, 1978; Scott & Anderson, 1990; Scott & Anderson 1991; Goldschmidt & Hendrick, 2002; Jakab, 2003).

Melanositik tümörler

Dermisin ve epidermisin melanositlerinden köken alan tümörlerdir. Köpek, at ve bazı domuz ırklarında yaygın olarak görülür, kedi ve keçilerde daha az bildirilmiştir. Neoplasik hücreler değişik şekilli nüklear morfolojiye sahiptir. Tümör hücrelerinde intrasitoplazmik veya hücreler arası bölgede serbest halde melanin pigmenti gözlenir. Hücre sınırları belirli çekirdekler küçük ve hiperkromatiktir. Az sayıda nüklear ve sitoplazmik pleomorfizm görülürken mitotik figürler genellikle azdır (Cowell & ark., 1999; Goldschmidt & Hendrick, 2002; Khalid & ark., 2011; Smith & ark. 2002; Sanja & ark., 2005).

Mezenşimal Kökenli Tümörler

Mezenşimal kökenli tümör hücreleri epitelyal tümör hücrelerine oranla daha güç dökülme gösterirler. Bu nedenle sitolojik değerlendirmeler zor olmaktadır. Bu tümör hücreleri epitelyal tümör hücrelerine oranla membranları zor fark edilir, hücreler genellikle iğ şeklindedir (Barton, 1987; Cowell & ark., 1999; Graham, 1972; Hadju & Hadju, 1976; Stirtzinger, 1988).

Lipom

Lipomlar genellikle yaşlı kedi ve köpeklerin deri ve subkutiste yerleşim gösteren tümörlerdir. Hücreler büyük ve şişkin olup aspirasyon sırasında yırtılabilirler. Alkol ile yapılan fiksasyonlarda alkolün yağı eritmesiyle bu hücreler parçalanır ve preparatlarda hücre görülmez. Lipomlarda diğer Mezenşimal tümörlerden farklı olarak hücrelerde kolay dökülmeler görülmez. Hücreler karakteristik bir görünüme sahiptir. Büyük, polihedral şekilli, bol açık bazofilik sitoplazmalı, çok sayıda beyaz vakuol bulunan hücrelerdir. Çekirdek yuvarlak ve çekirdekçik belirgindir.

Anisositosiz bazı hücrelerde oldukça belirgindir (Doster & ark., 1986; Hadju & Hadju, 1976; Straßus & ark., 1973).

Osteosarkom

Bu tümörler daha çok köpeklerde görülmektedir. Özellikle dev ve büyük ırklarda görülürken orta ve küçük ırklarda daha az görülmektedir. Ön bacakların uzun kemiklerin metafizine yerleşim gösterirler. İİAB'de hücreler yuvarlak ve tombul görünürler. Hücreler ya dağınık halde ya da salkımlar halinde bulunurlar. Neoplastik hücrelerde belirgin Anisositosiz, anisokaryosiz, karyomegali, eksantrik yerleşimli çekirdeğe sahiptirler. Sitoplazmada vakuoller ve pembe renkli granüller görülür (Hadju & Hadju, 1976; Ogilvie, 2001; Pool, 1990).

Hemangioperisitom

Bu tümörlerin orijinleri kesin olmamakla birlikte genel görüş olarak kan damarlarında bulunan perisitlerden köken aldıkları düşünülmektedir. Genellikle yaşlı köpeklerin ekstremitelerinde yerleşim gösterirler (Pulley & ark., 1990; Stirtzinger, 1988).

Yuvarlak hücreli tümörler

Yuvarlak hücreli tümörlerde partiküller dökülmelerin iyi olması nedeniyle sitolojik incelemesi oldukça kolay olmaktadır. Bu tümörleri diğer deri tümörlerinden sitolojik olarak ayırmak oldukça kolaydır. Köpeklerde yaygın olarak görülen tümörler arasında mast hücreli tümör, histiyositom, plasmositom, lenfom ve transmissible venereal tümörler yer almaktadır (Baer & ark., 1989; Duncan & Prasse, 1979; Daskalopoulou, 1993; Raskin & Meyer, 2001; Stanley, 1993; Wellman, 1990).

Mast hücreli tümör

Bu tümörler köpeklerde görülen deri tümörlerinin %21'ini oluşturmaktadır. Genellikle orta yaşlı köpeklerde görülmektedir. Daha çok ön ve arka bacaklar, perianal bölge ve kafada yerleşim gösterirler. Hücreler yoğun, koyu renkli ve granuler sitoplazmaya sahip olup bazen belirgin olmayan bir çekirdeğe sahiptir. Sınırları belirsiz sitoplazma, anisokaryozis, anisositozis ve mitotik aktivitede artış görülür. Hücreler frajil olup ekstraselüler granüller görülür (Al-Sarraf & ark., 1996; Duncan & ark., 1979; Patnaik & ark., 1982).

Plazmositom

Köpeklerde yaygın olarak görülen bu tümörler sık olarak kuyruk, bacak kulak ve kafada yerleşim gösterirler. Daha çok yaşlı köpeklerde görülen bu tümörler yapılan bazı çalışmalarda erkek köpeklerde daha sık olarak karşılaşıldığını bildirmektedir. Sitolojik bulguları belirgin olup anisokaryozis, anisositozis ve çift çekirdekli hücreler görülür. Hücreler yuvarlak çekirdeğe ve belirgin çekirdekçiğe sahiptirler. Hücreler az miktarda vakuoller ve granuler yapıda mavi sitoplazma sahiptir (Baer & ark., 1989; Duncan & ark., 1979).

Kaynaklar

Abramo, F., Pratesi, F., Cantile, C., Sozzi, S., & Poli, A. (1999). Survey of canine and feline follicular tumours and tumour-like lesions in central Italy. *J. Small Anim. Pract.*, 40: 479-481.

Allen, S.W., & Prasse, K.W. (1986). Cytologic diagnosis of neoplasia and perioperative implementation. *Compend Contin. Educ. Pract. Vet.*, 8: 71.

Al-Sarraf, R., Mauldin, G.N., Patnaik, A.K., & Meleo, K.A. (1996). A prospective study of radiation therapy for the treatment of grade 2 mast cell tumors in 32 dogs. *J Vet Intern Med*; 10:376-378.

Anday, G.J. (1961). A history of cytology. *Arch. Intern. Med.*, 108: 322-322.

Andreasen, C.B., Mahaffey, E.A., Duncan, J.R. (1988). Intermediate filament staining in the cytologic and histologic diagnosis of canine skin and soft tissue tumors. *Vet. Pathol.*, 25: 343-349.

Atasever, A., Beyaz, L., Çam, Y., & Eren, M. (2005). Sebaceous gland adenoma in two dogs. *A.Ü. Vet. Fak. Derg*, 52: 131-134.

Aygenç, E., Çelikkanat, S., Kaymakçı, M., Firat, Y., & Özdem, C. (2001). İnce iğne aspirasyon biyopsisinin tanısal değeri. *K.B.B. ve B.B.C. Dergisi*, 9: 93-96.

Baer, K.E., Patnaik, A.K., Gilbertson, S.R., & Hurvitz, Ai. (1989). Cutaneous plasmacytomas in dogs: a morphologic and immunohistochemical study. *Vet Pathol*; 26:216-221.

Barr, R.J., Alpern K.S., Santa Cruz D.J., & Fretzin D.F. (1993). Clear cell basal cell carcinoma: An Unusual Degenerative Variant. *J. Cutan. Pathol.* 20:308-316.

Barton, C.L. (1987). Cytologic diagnosis of cutaneous neoplasia: An algorithmic approach. *Compend Contin. Educ. Pract. Vet.*, 9: 20.

Barton, C.L., (1987). Cytologic diagnosis of cutaneous neoplasia: an algorithmic approach. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 9:20,

Berrocal, A., Vos, J.H., Van Den Ingh T.S., Molenbeek, R.F., & Van Sluijs, F.J. (1989). Canine perianal tumours. *Zentralbl Veterinarmed A*, 36: 739–749.

Bibbo, M. (1996). Comprehensive cytopatology, 3. Ed., Philadelphia, Saunders.

Boon, G.D., Rebar, A.H., & Denicola, D.B. (1982). A cytologic comparison of romanowsky stains and papanicolaou-type stains. Introduction, methodology and cytology of normal tissues. *Vet Clin Path* 11: 22-30.

Contran, R., Kumar, V., Robbins, S. (1989). Robbins pathologic basis of disease, 4. Ed. Philadelphia, PA: WB Saunders.

Coulsen, W.F. (1979). Aspiration biopsy cytology in tumor diagnosis, the pathologists view. *Ucla Cancer Conference Bullerin*: S: 3-4.

Cowell, R. L., & Tyler, R. D. (Eds.). (1999). Diagnostic cytology and Hematology of the dog and cat. Elsevier, China.

Cullen, J.M., & Page, R., Misdorp, W. (2002). An overview of cancer pathogenesis, diagnosis and management. In: Tumors in Domestic Animals, Ed.: D.J. Meuten. 4. Ed. Iowa State Pres, Iowa.

Daskalopoulou, D., Maounis, N., Kokalis, G., Liodandonaki, P., Belezini, E., & Markidou, S. (1993). The role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of primary skin tumors. *Arch. Anal. Cytol. Path.*, 41: 75-81.

Dattani, R., & Farouk, R. (2007). Biopsy and cytological sampling. Principles of surgery vivas for the MRCS. 1. Ed. Cambridge University Press., S.: 32-49.

Diters, R.W., & Walsh, K.M. (1984). Feline basal cell tumors: A review of 124 cases. *Vet. Pathol.*, 21: 51.

Doster, A.R., Tomlinson, M.J., Mahaffey, E.A., & Jordan, C.W. (1986). Canine liposarcoma. *Vet Pathol* 23:84-87,

Duncan, J.R., & Prasse, K.W. (1979). Cytology of canine cutaneous round cell tumors. *Vet Pathol*; 16:673-679.

Dundr, P., Stork, J., Povysil, C., & Vosmik, F. (2004). Granular cell basal cell carcinoma. *Australas. J. Dermatol*, 45:70-72,

Erer, H., & Kiran, M.M. (2005) Veteriner onkoloji. 3. Basım. Damla Ofset. Konya.

Erozan, Y.S., & Bonfiglio, T.A. (1996). Fine needle aspiration of subcutaneous organs and masses . New York, Lippincott- Raven.

Gallucci, B.B. (1985). Selected concepts of cancer as a disease: From the Greeks to 1900. *Oncol. Nurs. Forum.*, 12: 67–71.

Ghisleni, G., Roccabianca, P., Ceruti, R., Stefanello, D., Bertazzolo, W., Bonfanti, U., & Caniatti, M. (2006). Correlation between fine-needle aspiration cytology and histopathology in the evaluation of cutaneous and subcutaneous masses from dogs and cats. *Vet. Clin. Pathol.*, 35: 24–30.

Goldschmidt, M.H., & Hendrick, M.J. (2002). Tumors of the skin and soft tissues. Ed.: D.J. Meuten. *Tumors in Domestic Animals*. 4. Ed. Iowa State Press, Avenue, Ames, Iowa.

Graham, R.M. (1972). The cytologic diagnosis of cancer, 3rd Ed. Wb Saunders Co., Philadelphia.

Gray, W. (1995). Diagnostic cytopathology, Edinburgh, Churchill-Livingstone.

Griffiths, G.L., Lumsden, J.H., & Valli, V.E.O. (1984). Fine needle aspiration cytology and histologic correlation in canine tumors. *Vet Clin Pathol* 13:13,

Gupta, P.K., & Erozan, Y.S. (1989). Cytopatology laboratory accreditation, with special reference to The American Society of Cytology Programs. *Acta Cytol*, 33: 443-47.

Hadju, S.I., & Hadju, E.O. (1976). Cytopathology of sarcomas and other nonepithelial malignant tumors. Wb Saunders, Philadelphia,

Hajdu, S.I. (2011). A note from history: Landmarks in history of cancer, Part 1. *Cancer.*, 117: 1097–1102.

Harvey, A.M. (1974). Early contributions to the surgery of cancer: William S. Halsted, Hugh H. Young and John G. Clark. *Johns Hopkins Med. J.*, 135: 399–417.

Jakab, C. (2003). Histopathological analysis of tumours of the sebaceous gland in spaniels. *Kisallat Praxis.*, 4: 36-38.

Kardinal, C., & Yarbro, J. (1979). A conceptual history of cancer. *Semin. Oncol.*, 6: 396–408.

Karling, J.S. (1939). Schleiden's contribution to the cell theory. *The American Naturalist.*, 73: 517–537.

Keebler, C.M., & Reagan, J.W. (1975). A manual of cytotechnology. American Society Of Clinical Pathologists, Chicago.

Khalid, U., Saleem, T., İmam, A.M., & Khan, M.R. (2011). Pathogenesis, diagnosis and management of primary melanoma of the colon. *World Journal of Surgical Oncology.*, 9: 14.

Kini, S.R. (1999). Color atlas of differential diagnosis in exfoliative and aspiration cytopatology, Maryland, Lippincott Williams&Wilkins

Koss, L.G. (1980). On the history of cytology. *Acta Cytol* 24: 475-477.

Koss, L.G. (1992). Diagnostic cytology and its histopatologic bases, Ed 4, Philadelphia, Lippincott.

Lamberg, S.L., & Rothistein, R.R. (1978). Laboratory manual of histology and cytology, AVI Publishing Company, INC Westport, Connecticut.

Linsk, J.A. (1985). Aspiration cytology in sweden, The Karolinska Group. *Diagnostic Cytopatology*, 1(4): 332-5.

Long, S.R., & Cohen, M.B. (1993). Classics in cytology VI: The early cytologic discoveries of Lionel S. Beale. *Diag. Cytopath.*, 9: 595–598.

Madewell, B.R., & Theilen, G.H. (1987). Tumors of the skin and subcutaneous tissues. Theilen, Madewell (Ed). *Veterinary Cancer Medicine*. Lea & Febiger, Philadelphia.

Marino, D.J., Matthiesen, D.T., Stefanacci, J.B., & Moroff, S.D. (1995) Evaluation of dogs with digit masses: 117 cases (1981-1991). *J. Amer. Vet. Med. Assoc.*, 207: 726–728.

Marty, J.J. (1994). Fine needle aspiration cytology. *Advance For Medical Laboratory Professionals*, Pennsylvania, United States.

Moriello, K.A., & Mason, I.S. (1995). Handbook of small animal dermatology. Elsevier Science, Oxford., S.: 31-33.

Morrison, W.B., Denicola, D.B. (1993). Advantages and disadvantages of cytology and histopathology for the diagnosis of cancer. *Semin. Vet. Med. Surg.*, 8: 222–227.

Moulton, J.E. (1978). Tumors Of The Alimentary Tract. In: Tumors In Domestic Animals, Ed. Moulton Je, 2nd Ed., P. 244. University Of California Press, Berkeley.

Nielsen, S.W., & Aftosmis, J. (1964). Canine perianal gland tumors. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 144: 127.

Nielsen, S.W., & Cole, C.R. (1960). Cutaneous epithelial neoplasms of the dog, A report of 153 cases. *Amer. J. Vet. Res.*, 21: 931.

Ogilvie, G.K. (2001). Bone Tumors. İn: Rosenthal R (Ed): Veterinary Oncology Secrets. Philadelphia, Hanley And Belfus Inc., 139-146.

Önal, B.Ü. (2001). Kanser Tanısında sitopatolojinin rolü ve ince iğne aspirasyon ünitesinin fonksiyonu. Sağlık Bakanlığı.

Orell, S., Sterrett, G., Walters, M., & Whitaker, D. (1992). Supporting tissues in Manual and Atlas of Fine Needle Aspiration Cytology. 2. Ed. Churchill Livingstone.

Patnaik, A.K., Macewen, E.G, Black, A.P., & Luckrow, S. (1982). Extracutaneous Mast-Cell Tumor İn The Dog. *Vet Pathol*; 19:608-615.

Perman, V., Alsaker, A.D., & Riis, R.C. (1979). Cytology of the Dog and Cat. South Bend, American Animal Hospital Association.

Pires, M.D.A., & Pires, F.S.T.E.İ., (2003). Dogs neoplasia a Six years descriptive study. *Rpcv.*, 98: 111-118.

Pool, R.R. (1990). Tumors Of Bone And Cartilage. İn: Moulton Je (Ed.): Tumors İn Domestic Animals. Berkley, University Of California Press, Pp. 157-230.

Pulley, L.T., & Stannard, A.A. (1990). Tumor Of The Skin Of Soft Tissues. İn: Moulton J.E., Ed. Tumors İn Domestic Animals. 3rd Ed., University Of California Press, California. 23-87.

Ramzy, İ. (2001). Clinical Cytopatology And Aspiration Biopsy, Ed:2 Hong Kong, Mcgraw-Hill

Raskin, R.E., & Meyer, D.J. (2001). Atlas of Canine and Feline Cytology: WB Saunders Co, Philadelphia.

Rebar, A.H. (1978). Handbook Of Veterinary Cytology. St Louis, Mo, Ralston Purina.

Richardson, R.C., Rebar, A.H., & Elliott, G.S. (1984). Common skin tumors of the dog: A clinical approach to diagnosis and treatment. *Third Gaines Symposium on Canine Geriatrics*, 6: 1080.

Sanja, A.K., Kukolj, V., Marinkovic, D., & Milijana, K. (2005). Retrospective study of canine epithelial and melanocytic tumors. *Acta Veterinaria*, 55: 319–326.

Scott, D.W., & Anderson, W.I. (1990). Canine sebaceous gland tumors: A retrospective analysis of 172 cases. *Canine Pract.*, 15: 19–21.

Scott, D.W., & Anderson, W.I. (1991). Feline sebaceous gland tumors: A retrospective analysis of 9 cases. *Feline Pract.*, 19: 16–18.

Smith, S.H., Goldschmidt, M.H., & Mcmanus, P.M. (2002). A Comparative Review Of Melanocytic Neoplasms. *Vet. Pathol.* 39:651-678.

Stanley, M.W., & Löwhagen, T. (1993). Fine needle aspiration of palpable masses, Boston, Butterworth-Heinemann

Stannard, A.A., & Pulley, L.T. (1978). Tumors of the skin and soft tissues, Ed.: J.E. Moulton. Tumors in Domestic Animals. 2. Ed. Berkeley, University of California Press.

Stirtzinger, T. (1988). The cytologic diagnosis of mesenchymal tumors. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 3:151.

Strafuss, A.C., & Bozarth, A. (1973). Liposarcoma in dogs. *J Am Animal Hosp Assoc* 9:183-187.

Vail, M.D., & Withrow, S.J. (1996). Tumors of the skin and subcutaneous tissue, Ed.: S.J. Withrow, E.G. MacEwen. *Small Animal Clinical Oncology*. 2. Ed. W.B. Saunders Company. Pennsylvania.

Valli, V.E.O. (1988). Techniques in veterinary cytopathology. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 3:85,

Watchel, E.G. (1964). *Exfoliative cytology in gynaecological practice*: Butterworth & Co.

Wellman, M.L. (1990). The cytologic diagnosis of neoplasia. *Vet Clin North Am Small Anim Prac* 20:919–937.

Yumuşak, N., Çalışkan, M., & Kutsal, O. (2016). Fine needle aspiration cytology (FNAC) in the diagnosis of canine hepatoid gland tumors-A comparative study with histopathology. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 63(3), 259-266.

Yumuşak, N., & Kutsal, O. (2016). A comparative study between fine needle aspiration biopsy (FNAB) findings and histopathology in the evaluation of canine skin and skin adnexal tumors. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 63(4), 393-400.

BÖLÜM IV

Kemik Gelişimi ve Yoğunluğu

Saime Betül BAYGELDİ¹
Zait Ender ÖZKAN²

Giriş

Tüm hayvanlar eşittir, ancak bazı hayvanlar diğerlerinden daha eşittir (G. Orwell, Hayvan Çiftliği, 1945).

Son 10 yılda, özellikle in vitro kemik hücresi kültür sistemlerindeki teknik gelişmeler sayesinde kemik hücrelerinin biyolojisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, bu tür in vitro sistemlerin in vivo durumu aşırı basitleştirdiği de anlaşılmıştır (Thompson, 1995).

Bu nedenle hayvan modellerinin incelenmesi, kemik hastalıklarının patogenezi ve/veya yeni geliştirilen ilaçların kemik

¹ Doç. Dr., Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Elazığ/Türkiye, Orcid: 0000-0002-4403-8663, sbaygeldi@firat.edu.tr

² Prof. Dr., Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Elazığ/Türkiye, Orcid: 0000-0001-5213-958X, eoalkan@firat.edu.tr

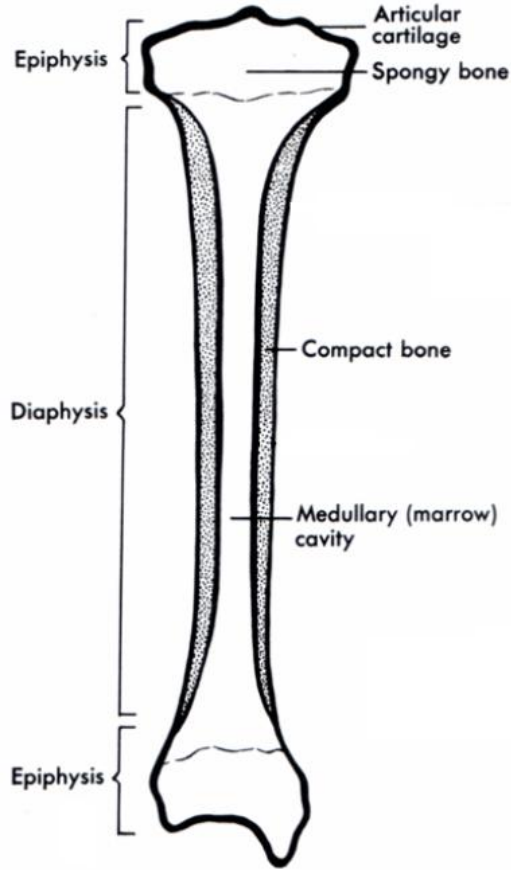
metabolizması üzerindeki etkilerini ele alan araştırmaların önemli bir parçası olmaya devam edecektir. Dahası, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) artık herhangi bir ajanı klinik osteoporoz denemeleri için kabul etmeden önce, en az bir küçük (kemirgen) hayvan modelinde ve intrakortikal kemik remodelingi bilinen daha büyük bir hayvanda etkinliğini şart koşmaktadır (Thompson, 1995).

Sıçan, bir dizi pratik avantajı nedeniyle kemik araştırmalarında açık ara en yaygın kullanılan hayvandır: düşük maliyeti, konaklama ve bakım kolaylığı, yaşa bağlı değişikliklerin incelenmesine olanak tanıyan kısa ömrü, iyi tanımlanmış genetik geçmişi ve kapsamlı bir şekilde belgelenmiş mineral metabolizması (Thompson, 1995; Kalu et al., 1984; Wronski et al., 1985; Frost et al., 1992). Büyüyen sıçan (Mosekilde, 1995), yaşlı sıçan (Ferretti et al., 1992), olgun ovariektomize sıçan (Kalu et al., 1984) ve yaşlı ovariektomize sıçan (Ibbatson et al., 1992) dahil olmak üzere çeşitli sıçan modelleri kullanılmıştır. Sıçana alternatif olarak, kobay (Vanderschueren et al., 1992) veya fare (Weiss et al., 1991) gibi diğer küçük hayvanlar önerilmiştir. Uygun bir büyük hayvan modelinin seçimi genellikle çok daha zordur çünkü her modelin uygunluğu büyük ölçüde çalışmanın hedeflerine bağlıdır. Osteoporoz gibi metabolik bir kemik bozukluğunun tüm yönlerinin incelenmesi için ideal bir model yoktur; belirli bir metabolik kemik bozukluğunun incelenmesi için hayvan modelleri seçilirken hepsinin dikkate alınması gereken avantaj ve dezavantajları vardır (Miller et al., 1995). Kemik araştırmalarında kullanılan daha büyük hayvanların sınırlı olmayan bir listesi köpekleri (Martin et al., 1981), koyunları (Newman et al., 1995), (mini) domuzları (Mosekilde et al., 1993), kümes hayvanlarını (Gotoh et al., 1995), süt ineklerini (Riond et al., 1995) ve insan olmayan primatları (Gyrinpas et al., 1986) içerir.

Kemik Özelliklerinin Belirlenmesi

Kompakt kemiğin yapısal birimi osteon veya Haversian sistemi olarak adlandırılır. Her bir osteon, lamel oluşturmak üzere bir araya gelen kemiğin uzun eksenine boyunca yönlendirilmiş uzun bir silindirdir. Bir lameldeki kolajen lifler mekanik strese dayanabilir ve kemiğin dayanıklılığına katkıda bulunur. Kolajen ve diğer organik materyaller matriksin 1/3'ünü oluşturur ve kemiğin yapısına, esnekliğine ve gerilme mukavemetine katkıda bulunur. İnorganik bileşenler, çoğunluğu kalsiyum fosfat olan hidroksiapatitlerden oluşur. Hidroksiapatitler kemik sertliğini oluşturur ve kemik yoğunluğuna en büyük katkıyı sağlar (Ensminger 1994).

Tipik bir uzun kemik korteks veya yoğun bir dış tabaka ve bir iç medulladan oluşur. Uzun bir kemiğin orta bölgesinde bir shaft veya diyafiz bulunur ve her bir uç epifiz olarak adlandırılan bir bölgeye doğru genişler. Diyafiz, Haversian sistemi içeren kortikal veya kompakt kemikten ve ilikle dolu medüller boşluk adı verilen içi boş bir orta kısımdan oluşur. Epifizler büyük ölçüde trabeküler veya süngerimsi kemikten oluşur. Diyafizde, kemik iliğini çevreleyen kortikal kemik ve çok az ilişkili yumuşak doku vardır. Kemiğin kütle, yoğunluk, boyut ve moleküler yapı gibi özellikleri temel laboratuvar teknikleriyle kolayca ölçülebilir. Klinik olarak, basit morfolojiyi değerlendirmek için kemikten biyopsi almak pratik değildir çünkü bu, ilişkili riskleri olan ağırlı bir işlemdir. Ayrıca, kemiğin tüm yapısı hakkında fikir vermez. Bu nedenle, kemik morfolojisini in vivo olarak değerlendirmek için çeşitli teknikler araştırılmıştır. Bunlar arasında, bir klinisyenin kemik boyutunu ve şeklini değerlendirmesine ve opasifikasyonun azaldığı veya arttığı alanları belirlemesine olanak tanıyan DR yer almaktadır (Bowen, 2010).



Şekil 1: Orta shaft veya diyafiz ve genişlemiş uçlar veya epifizler içeren tipik bir uzun kemiğin uzunlamasına bir kesiti. Diyafizde, kemik iliğini çevreleyen kortikal veya kompakt kemik vardır..

Kaynak: Arthur's Medical Clipart 2009

Osteokalsin

Osteokalsin, serum kemik-Gla proteini olarak da bilinir, sadece osteoblastlar ve megakaryositlerde sentezlenen küçük (46-50

amino asit), K vitaminine bağımlı bir proteindir. Osteokalsin kemikteki en bol bulunan kollajen olmayan proteinlerden biri olmasına rağmen, kemik oluşumundaki rolü yeterince anlaşılmamıştır (Theide et al., 1994). Osteokalsin, rezorpsiyon sırasında kemikten salınmaz, bu nedenle serum osteokalsin seviyeleri osteoblastın sentetik aktivitesini doğru bir şekilde yansıtır. Genel olarak, serum osteokalsin seviyeleri ile kemik histomorfometrisi ile ölçülen kemik oluşum oranları arasında ve serum osteokalsin konsantrasyonları ile diğer serum kemik oluşumu belirteçlerinin konsantrasyonları arasında yakın bir korelasyon vardır. İnsanlarda osteokalsini ölçmek için bir dizi hassas RIA ve ELISA kiti geliştirilmiştir. Bu analizler bazı hayvan türlerinde kullanılabilmesine rağmen (Tablo 1), köpekler, sıçanlar veya fareler için uygun değildir. Ancak, köpek, sıçan ve fare osteokalsini için hassas ve spesifik RIA'lar artık ticari olarak mevcuttur (Eastell et al., 1988;Joffe et al., 1994).

Tablo 1: Serumda kemik oluşumu biyobelirteçlerinin ticari analizleri için çapraz reaktivite verileri

Kaynak: Allen, M. J. (2003).

Biomarker	Test Kiti	Çapraz Reaktivite*										
		Köp ek	Ke di	A t	İn ek	Koy un	Ke çi	Dom uz	Tavş an	Sıç an	Fa re	Pri mat
Kemige özgü alkalinefosfataz	Metra BAP [†]	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y
	Tandem-R-Ostase [‡]	?	?	Y	?	Y	?	?	?	?	?	?
Osteokalsin	Metra	N	?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y
	Osteocalcin [†]	?	?	Y	?	?	?	?	?	?	?	?
	Osteocalcin [‡]	Y	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
	Osteocalcin [§]	?	?	?	?	?	?	?	?	Y	N	?
	Dog osteocalcin RIA [¶]											
	Rat osteocalcin RIA [¶]											
	Mouse osteocalcin RIA [¶]											
Kolajen propeptidleri	MetraPI [†]	N	?	N	?	Y	N	Y	?	N	?	?
	N [§]	N	?	Y	?	Y	?	Y	N	N	?	?
	CICP	N	?	N	?	?	?	N	?	N	?	?
	PICP [§]											

* Y indicates that cross-reactivity has been validated; N, no cross-reactivity; ?, no data available.

[†] From Quidel Corporation (San Diego, CA, <http://www.quidel.com>).

[‡] From Beckman Coulter (Brea, CA, <http://www.beckman.com>).

[§] From DiaSorin Inc (Stillwater, MN, <http://www.diasorin.com>). PICP, carboxy-terminal propeptide; PINP, amino-terminal propeptide

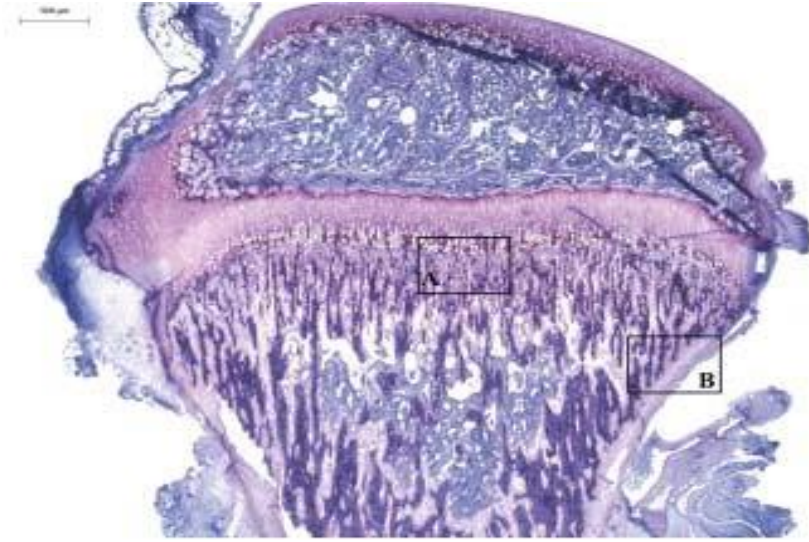
[¶] From Biomedical Technologies Inc (Stoughton, MA, <http://www.btiinc.com>).

[¶] From Immutopics Inc (San Clemente, CA, <http://www.immutopics.com>).

Normal Kemik Metabolizmasının Hücresel Temeli

İnsanlarda kemik döngüsü süreci, modelleme ve yeniden şekillenme olmak üzere temelde farklı süreçlerle gerçekleşir (Buckwalter et al. 1995). Modellemede, kemik oluşumu ve kemik rezorpsiyonu uzamsal ve zamansal olarak birbirinden bağımsızken, yeniden şekillenme, kemiğin çok hücreli birimini oluşturan osteoklast ve osteoblastların uyumlu eylemleriyle ayrı bölgelerde

sıralı olarak çıkarılmasını ve değiştirilmesini içerir (Frost 1992). Modelleme, kemiğin büyüdüğü ve nihai geometrisine ulaştığı birincil mekanizmadır. Uzunlamasına büyüme, osteoblastik hücrelerin büyüme plağına bitişik primer spongiosa ile birlikte kıkırdaklı trabeküller üzerine mineralize matriks biriktirdiği endokondral ossifikasyon süreci ile sağlanır (Ornits, 2002; Olsen, 2000).



Şekil 2: Sıçanın proksimal tibiasının düşük güçte mikrofotografisi, boylamasına büyüme (A) ve çevresel (veya radyal) büyüme (B) için yeniden sorumlu bölgeleri göstermektedir. Toluidin mavisi boyası.

Kaynak: Allen, M. J. (2003).

İskelet Morfogenezi

Kraniyofasiyal Kemik Gelişimi

Kıkırdak ve kemikten oluşan omurgalı iskeleti, üç farklı embriyonik soydan gelen hücrelerin ürünüdür. Kraniyofasiyal iskelet kraniyal nöral krest hücreleri tarafından oluşturulur, aksiyal

iskelet paraksiyal mezodermden (somitler) türemiştir ve uzuv iskeleti lateral plak mezodermal hücrelerin ürünüdür. Bu soylardaki hücreler embriyoda iskelet elemanlarının gelişeceği yerlere göç eder, yüksek hücre yoğunluğuna sahip karakteristik mezenkimal kondensasyonlar oluşturur ve osteoblastlara veya kondrositlere farklılaşır (Hall & Miyake 1992). Kraniyofasiyal iskelet ve klavikula bölgelerinde, osteoblastlara farklılaşma doğrudan intramembranöz kemikler üretirken, kondrositlere farklılaşma kalan iskelette gelecekteki kemiklerin kıkırdak modellerinden (anlagen) oluşan bir çerçeve üretir. Bu kıkırdak modelleri daha sonra endokondral kemikleşme süreci ile kemik ve kemik iliği ile yer değiştirir (Mundlos & Olsen 1997a).

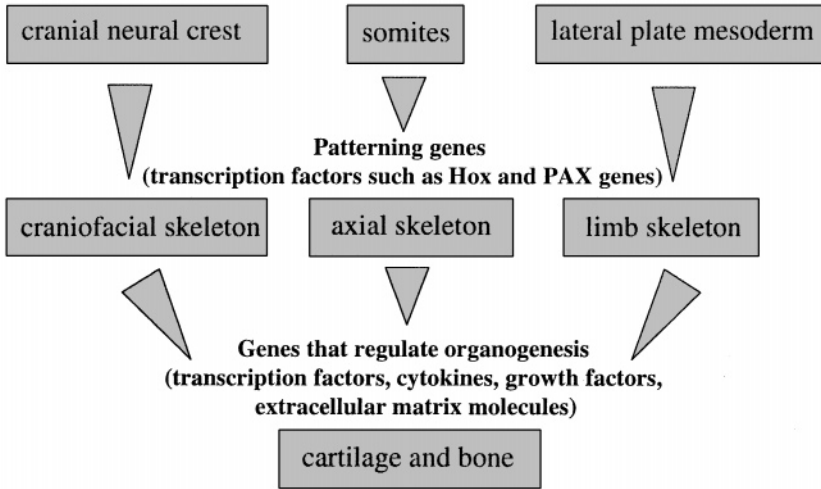
Kraniyofasiyal iskelet için, nöral krest hücrelerinin farklılaşması ve göçünün düzenleyicileri olarak çeşitli desen genleri tanımlanmıştır. Kraniyofasiyal kemiklerin çoğu nöral krest kökenli olduğu için bu durum şaşırtıcı değildir (Bronner-Fraser 1994). Bu hücreler nöral tüpün dorsal yönünden dal kemerlerine ve frontonazal kütleye göç eder ve kıkırdak ve kemik dahil olmak üzere çeşitli dokulara katkıda bulunur. Farelerde ve civciv embriyolarında yapılan hücre izleme çalışmaları, kaudal orta beyinden ve 1. ve 2. rombomerlerden gelen krest hücrelerinin birinci dal kemerine göç ederek maksilla, mandibula, inkus, malleus ve temporal kemiğin bölgelerini oluşturduğunu; stapes, temporal kemiğin styloid süreci ve hyoid kemiğin bir kısmını oluşturan ikinci dal kemerindeki hücrelerin ise 4. rombomerden türediğini göstermiştir (Noden 1983).

Morfogenezde rol oynayan genler sıklıkla hücre belirlenme ve göç olaylarını düzenleyen transkripsiyon faktörleridir (bkz. Mundlos & Olsen 1997a). Bu genlerdeki mutasyonlar, iskeletin geri

kalanı normalken embriyolojik olarak tanımlanmış iskelet elemanlarını etkileyen bozukluklar olan disostozlara neden olur.

Omurgalı iskeletinin üç ana bölümünü (kraniyofasiyal, aksiyal ve apendiküler) etkileyen disostozlarla ilgili çalışmalardan iskelet paternine ilişkin önemli bilgiler elde edilmiştir.

Cell lineages and early steps in development of the vertebrate skeleton



Şekil 3: Desenleme genlerinin (çoğunlukla transkripsiyon faktörleri) kraniyofasiyal, aksiyal ve uzuv iskeletinde kraniyal nöral krest, somitler ve lateral plaka mezoderminden hücrelerin desenlenmesini nasıl düzenlediğini gösteren özet diyagram. Kıkırdak ve kemik oluşumu olan organogenez, transkripsiyon faktörleri, sitokinler, büyüme faktörleri ve hücre dışı matris molekülleri tarafından kontrol edilir.

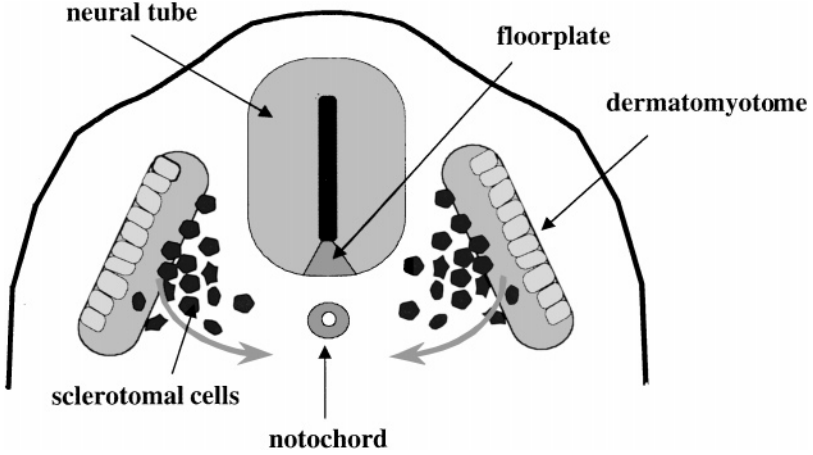
Kaynak: Olsen et. al., 2000

Aksiyal İskeletin Gelişimi

Aksiyal iskeletin erken şekillenmesi, paraksiyal mezodermin somitlere bölünmesini ve daha sonra bunların sklerotomlara

farklılaşmasını düzenleyen genler tarafından kontrol edilir (Tam & Trainor 1994). Somitler omurları ve kaburgaların dorsolateral kısmını, dorsal derinin dermisini ve vücut duvarı ile uzuvların iskelet kaslarını meydana getirir. Somitogenez, tam zamanlanmış rostro-kaudal bir sırayla iki taraflı olarak gerçekleşir. Süreç, hairy 1 ifadesinin salınımını içeren moleküler bir segmentasyon saati tarafından yönlendirilir (Palmeirim ve ark 1997). Bu da Notch aktivitesi ve Delta ifadesindeki değişiklikleri kontrol eden lunatic fringe (Forsberg ve ark 1998) ifadesini yönlendirir. Notch-Delta yolunun somitogenez için önemi, yolu etkileyen birkaç farede görülen somitlerin düzensiz boyutu ve asimetrisi ile gösterilmiştir. Mesp2 (Saga et al 1997), Notch1 (Conlon et al 1995), Dll1 (DE, 1997), lunatic fringe (Evrard et al 1998) ve Dll3 (Kusumi et al 1998) ve farelerdeki pudgy mutasyonu (Dll3'ün bozulması) dahil olmak üzere bunlar, insanlardaki birçok aksiyal anormalliğe benzer vertebral ve kaburga kusurlarına neden olur. Dolayısıyla bu genler, insanlarda vertebral kolondaki segmentasyon bozuklukları için mükemmel adaylardır.

Somitlerdeki hücrelerin desenlenmesi ve farklılaşması, notokord ve nöral tüp taban plakasından, yüzey ektoderminden ve nöral tüpten gelen sinyaller tarafından kontrol edilir. Bu sinyaller ventromedial somitik hücrelerin epitelyal-mezenkimal dönüşümünü ve proliferasyonunu ve notokord'a doğru göçlerini indükler.



Şekil 4: Notokord ve taban plakası tarafından sonik hedhehog ekspresyonuna yanıt olarak somitlerin ventromedial bölgesinden sklerotomal hücrelerin notokord'a doğru göçünü gösteren diyagram.

Kaynak: Mundlos & Olsen 2000

Uzuv İskeletinin Gelişimi

Uzuvdaki iskelet dokuları lateral plaka mezoderminden türetilen hücreler tarafından üretilir (Cohn & Tickle 1996). Sinirler, kan damarları ve kaslar gibi diğer dokular, büyüyen uzuv tomurcuklarına göç eden somitlerden gelen hücreler tarafından oluşturulur. Uzuvdaki mezenkimin şekillenmesi ve uzuv kemiklerinin nihai şekillenmesi, mezenkim ile üstteki epitel arasındaki bir dizi etkileşime bağlıdır (Ng et al 1999).

Proksimodistal büyüme, uzuv tomurcuğunun ucunu kaplayan apikal ektodermal sırttaki (AER) özelleşmiş epitel hücrelerinden gelen fibroblast büyüme faktörü sinyalleri tarafından yönlendirilir (Ng ve ark 1999); anteroposterior desenleme, posterior polarize aktivite bölgesindeki (ZPA) küçük bir hücre grubu tarafından

Üretilen sonik kirpi tarafından yönlendirilir (Riddle ve ark 1993); ve dorsoventral desenlenme Wnt7a salgılanmasına (Parr & McMahon 1995) ve dorsal ektoderm tarafından radikal saçak ifadesine ve ventral ektodermde homeobox içeren transkripsiyon faktörü engrailed ifadesine bağlıdır (Loomis et al 1998). Wnt7a, dorsal uzuv mezenkimal hücrelerinde LIM-homeodomain proteini Lmx1b'nin ekspresyonunu indükler ve sürdürür; Wnt7a'daki bir mutasyon, fare mutant postaksiyal hemimelisinin temelidir (Parr ve ark 1998). Ventral mezenkimde Lmx1'in ektopik ifadesi civciv embriyolarında çift dorsal uzuvlar oluşturur (Riddle ve ark 1995) ve insanlarda LMX1B'deki mutasyonlar, böbrek anomalileri ile birlikte tırnak displazisi ve patella hipoplazisi/aplazisi ile karakterize bir bozukluk olan tırnak-patella sendromunun nedenidir (Dreyer ve ark 1998). Ekstremiteler proksimodistal bir sırayla geliştiğinden, ekstremitte kemiklerinin kıkırdak anlajeni aynı sırayla üretilir; humerus/femur önce oluşur ve falangeal anlajen en son eklenir. Kıkırdaklar, bir dizi çatallanma ve segmentasyon yoluyla karakteristik uzuv iskeletini meydana getiren sürekli çubuklar olarak oluşur (Shubin & Alberch 1986). Segmentasyon ve buna bağlı apoptotik hücre ölümü eklemlerin oluşumuyla sonuçlanır. Eklemlerin gelişimi BMP ve BMP homologlarının yanı sıra BMP'yi bağlayan ve hücre yüzeyi reseptörleri aracılığıyla sinyalleşmeyi azaltan noggin gibi hücre dışı antagonistleri tarafından kontrol edilir (Storm ve Kingsley 1999).

kemiklere yerleştirilmesi için sabit bağlantı noktaları sağlayan pürüzlü yükseltiler içerir (Blitz et al., 2009).

Kemik eminensleri olarak da adlandırılan kemik çıkıntıları, kas kasılmaları ile kemikler ve tendonlar üzerine uygulanan mekanik yüklerin emilmesi ve dağıtılması için önemli yapılardır (Benjamin et al. 2002). Kemik eminensleri, gelecekteki kemiğin ilkel kıkırdak modelinin gelişiminden sonra oluşur. Oluşan eminensin alanını işgal eden hücreler kıkırdak anlağının kondrositlerinden değil, kıkırdağa yakın harici bir progenitör hücre havuzundan türetilir. Progenitör hücrelerin belirlenmesi için TGF- β sinyali gerekir ve Scx-pozitif hücrelerde Sox9 ekspresyonunun bloke edilmesi kemik çıkıntılarının kaybına neden olur. Bu nedenle tendon-kemik bağlanma ünitesi hem Scx hem de Sox9 eksprese eden progenitör hücrelerden gelişir (Blitz et al., 2013).

Bu hücrelerin daha sonra eminens oluşturan hücelere farklılaşması hem Scx hem de BMP gerektiren mekanizmalarla kontrol edilir. Uzunlarda Scx ya da Bmp4 ekspresyonunun kaybı eminenslerin gelişimini engeller (Blitz et al., 2009). Bununla birlikte, kemik eminenslerini oluşturan hücre soyunun embriyonik kökeni açık değildir. Tendon-kemik bağlantı birimi, büyüme plağı mineralizasyonuna benzer mekanizmalarla farelerde doğumdan yaklaşık bir hafta sonra mineralize olmaya başlar (Shwartz et al., 2012).

Büyük ve düzensiz boyuttaki kemik çıkıntıları tüberosit olarak adlandırılır. Endokondral kemikleşme yoluyla kas ve tendonların gelişimiyle koordineli bir şekilde gelişirler. Bir tüberositede kemik oluşumu, gelişen kemikle hem tendon hem de kas etkileşimlerine bağlı olan tüberositeye özgü bir büyüme plağının oluşumunu içerir.

Farelerde deltoid t berozite oluşumunun başlatılması, tendon hücrelerinde Scx-BMP4'e bağlı bir mekanizma aracılığıyla E13.5'te gerçekleşirken, sonraki büyümesi kas kasılmalarının kontrolü altındadır (Blitz et al., 2009). Başlatma sürecinde, tendon hücrelerindeki Scx doğrudan Bmp4 promotörünü düzenler ve Bmp4 salgılanması da t berozite oluşturan kondrositlerde Bmpsinyalini aktive eder.

Sonuc

Kemik araştırmalarında bir hayvan modelinin uygunluğu, insan durumuyla karşılaştırıldığında modelde elde edilen sonuçlar arasındaki benzerlik derecesiyle yakından ilgilidir. Sonuçta, bir hayvan modelinin kullanılmasının nihai amacı, elde edilen sonuçların klinik uygulamaya aktarılmasıdır. İnsanlarla karşılaştırıldığında hayvanlardaki farklı tepkiler, kemik metabolizması üzerinde doğrudan veya dolaylı olarak etkili olan birçok farklı faktörden kaynaklanabilir. Genellikle hayvan çalışmaları, deneysel bir süre boyunca belirli bir tedavi veya terapinin kemik araştırmalarıyla ilgili önceden tanımlanmış bir dizi parametre üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bununla birlikte, hayvan modellerinde bu parametrelerin temel değerlerinin insanlarla nasıl karşılaştırıldığına çok az odaklanılmıştır; ancak bu, bir çalışmanın sonuçlarının klinik duruma da uygulanıp uygulanmayacağını büyük ölçüde etkileyebilir.

Kaynakça

Allen, M. J. (2003). Biochemical markers of bone metabolism in animals: uses and limitations. *Veterinary Clinical Pathology*, 32(3), 101-113.

Arthur's Medical Clipart. March 2009.
<http://www.arthursclipart.org/medical/skeletal/long%20bone%20structure.gif>>

Benjamin, M., Kumai, T., Milz, S., Boszczyk, B. M., Boszczyk, A. A., & Ralphs, J. R. (2002). The skeletal attachment of tendons—tendon ‘entheses’. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 133(4), 931-945.

Blitz, E., Sharir, A., Akiyama, H., & Zelzer, E. (2013). Tendon-bone attachment unit is formed modularly by a distinct pool of Scx-and Sox9-positive progenitors. *Development*, 140(13), 2680-2690.

Blitz, E., Viukov, S., Sharir, A., Shwartz, Y., Galloway, J. L., Pryce, B. A., ... & Zelzer, E. (2009). Bone ridge patterning during musculoskeletal assembly is mediated through SCX regulation of Bmp4 at the tendon-skeleton junction. *Developmental cell*, 17(6), 861-873.

Bowen, A. J. (2010). *Bone Density Measurement via Radiographic Calibration*. California Polytechnic State University.

Bronner-Fraser, M. (1994). Neural crest cell formation and migration in the developing embryo. *The FASEB Journal*, 8(10), 699-706.

Buckwalter, J. A., Glimcher, M. J., Cooper, R. R., & Recker, R. (1995). Bone biology. Part II. Formation form, modeling, remodeling, and regulation of cell function. *Journal of Bone and Joint Surgery-Series A*, 77(8), 1276-1289.

Cohn, M. J., & Tickle, C. (1996). Limbs: a model for pattern formation within the vertebrate body plan. *Trends in Genetics*, 12(7), 253-257.

Conlon, R. A., Reaume, A. G., & Rossant, J. (1995). Notch1 is required for the coordinate segmentation of somites. *Development*, 121(5), 1533-1545.

DE, A. (1997). Maintenance of somite borders in mice requires the Delta homologue Dll1. *Nature*, 386, 717-721.

Dreyer, S. D., Zhou, G., Baldini, A., Winterpacht, A., Zabel, B., Cole, W., ... & Lee, B. (1998). Mutations in LMX1B cause abnormal skeletal patterning and renal dysplasia in nail patella syndrome. *Nature genetics*, 19(1), 47-50.

Eastell, R., Delmas, P. D., Hodgson, S. F., Eriksen, E. F., Mann, K. G., & Riggs, B. L. (1988). Bone formation rate in older normal women: concurrent assessment with bone histomorphometry, calcium kinetics, and biochemical markers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 67(4), 741-748.

Ensminger A. *Foods and Nutrition Encyclopedia* Vol.1, 2nd edition. Boca Raton, FL: CRC Press, 1994.

Evrard, Y. A., Lun, Y., Aulehla, A., Gan, L., & Johnson, R. L. (1998). Lunatic fringe is an essential mediator of somite segmentation and patterning. *Nature*, 394(6691), 377-381.

Forsberg, H., Crozet, F., & Brown, N. A. (1998). Waves of mouse Lunatic fringe expression, in four-hour cycles at two-hour intervals, precede somite boundary formation. *Current biology*, 8(18), 1027-1030.

Frost, H. M. (1992). Perspectives: bone's mechanical usage windows. *Bone and mineral*, 19(3), 257-271.

Gotoh, Y., Salih, E., Glimcher, M. J., & Gerstenfeld, L. C. (1995). Characterization of the major non-collagenous proteins of chicken bone: identification of a novel 60-kDa non-collagenous phosphoprotein. *Biochemical and biophysical research communications*, 208(2), 863-870.

Grynepas, M. D., Patterson-Allen, P., & Simmons, D. J. (1986). The changes in quality of mandibular bone mineral in otherwise totally immobilized rhesus monkeys. *Calcified tissue international*, 39, 57-62.

Hall, B. K., & Miyake, T. (1992). The membranous skeleton: the role of cell condensations in vertebrate skeletogenesis. *Anatomy and embryology*, 186, 107-124.

Ibbotson, K. J., Orcutt, C. M., D'Souza, S. M., Paddock, C. L., Arthur, J. A., Jankowsky, M. L., & Boyce, R. W. (1992). Contrasting effects of parathyroid hormone and insulin-like growth factor I in an aged ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 7(4), 425-432.

Joffe P, Heaf JG, Hyldstrup L. Osteocalcin: a non-invasive index of metabolic bone disease in patients treated by CAPD. *Kidney Int.* 1994;46:838-846.

Kalu, D. N., Hardin, R. R., & Cockerham, R. (1984). Evaluation of the pathogenesis of skeletal changes in ovariectomized rats. *Endocrinology*, 115(2), 507-512.

Kusumi, K., Sun, E., Kerrebrock, A. W., Bronson, R. T., Chi, D. C., Bulotsky, M., ... & Lander, E. S. (1998). The mouse pudgy mutation disrupts Delta homologue Dll3 and initiation of early somite boundaries. *Nature genetics*, 19(3), 274-278.

Loomis, C. A., Kimmel, R. A., Tong, C. X., Michaud, J., & Joyner, A. L. (1998). Analysis of the genetic pathway leading to formation of ectopic apical ectodermal ridges in mouse Engrailed-1 mutant limbs. *Development*, 125(6), 1137-1148.

Martin, R. K., Albright, J. P., Jee, W. S. S., Taylor, G. N., & Clarke, W. R. (1981). Bone loss in the beagle tibia: influence of age, weight, and sex. *Calcified Tissue International*, 33, 233-238.

Miller, S. C., Bowman, B. M., & Jee, W. S. S. (1995). Available animal models of osteopenia—small and large. *Bone*, 17(4), S117-S123.

Mosekilde, L. (1995). Assessing bone quality—animal models in preclinical osteoporosis research. *Bone*, 17(4), S343-S352.

Mosekilde, L., Weisbrode, S. E., Safron, J. A., Stills, H. F., Jankowsky, M. L., Ebert, D. C., ... & Boyce, R. W. (1993). Evaluation of the skeletal effects of combined mild dietary calcium restriction and ovariectomy in sinclair S-1 minipigs: A pilot study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 8(11), 1311-1321.

Mundlos, S., & Olsen, B. R. (1997). Heritable diseases of the skeleton. Part I: Molecular insights into skeletal development-

transcription factors and signaling pathways 1. *The FASEB journal*, 11(2), 125-132.

Newman, E., Turner, A. S., & Wark, J. D. (1995). The potential of sheep for the study of osteopenia: current status and comparison with other animal models. *Bone*, 16(4), S277-S284.

Ng, J. K., Tamura, K., Büscher, D., Carlos, J., & Belmonte, I. (1998). 2 Molecular and Cellular Basis of Pattern Formation during Vertebrate Limb Development. *Current Topics in Developmental Biology*, 41, 37-66.

Noden, D. M. (1983). The role of the neural crest in patterning of avian cranial skeletal, connective, and muscle tissues. *Developmental biology*, 96(1), 144-165.

Olsen, B. R., Reginato, A. M., & Wang, W. (2000). Bone development. *Annual review of cell and developmental biology*, 16(1), 191-220.

Ornitz, D. M., & Marie, P. J. (2002). FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease. *Genes & development*, 16(12), 1446-1465.

Orwell, G. (1945). Hayvan çiftliği (Celal Üster, trans.). *Istanbul: Can Yayınları*.

Palmeirim, I., Henrique, D., Ish-Horowicz, D., & Pourquié, O. (1997). Avian hairy gene expression identifies a molecular clock linked to vertebrate segmentation and somitogenesis. *Cell*, 91(5), 639-648.

Parr, B. A., & McMahon, A. P. (1995). Dorsalizing signal Wnt-7a required for normal polarity of D–V and A–P axes of mouse limb. *Nature*, 374(6520), 350-353.

Parr, B. A., Avery, E. J., Cygan, J. A., & McMahon, A. P. (1998). The classical mouse mutant postaxial hemimelia results from a mutation in the Wnt7a gene. *Developmental biology*, 202(2), 228-234.

Riddle, R. D., Ensini, M., Nelson, C., Tsuchida, T., Jessell, T. M., & Tabin, C. (1995). Induction of the LIM homeobox gene *Lmx1* by WNT6a establishes dorsoventral pattern in the vertebrate limb. *Cell*, 83(4), 631-640.

Riddle, R. D., Johnson, R. L., Laufer, E., & Tabin, C. (1993). Sonic hedgehog mediates the polarizing activity of the ZPA. *Cell*, 75(7), 1401-1416.

Riond, J. L., Kocabagli, N., Spichiger, U. E., & Wanner, M. (1995). Postparturient hypocalcemia of dairy cows: a model for the study of the interdependence of Ca, Pi, and Mg homeostasis. *Bone*, 17(4), S429-S434.

Saga, Y., Hata, N., Koseki, H., & Taketo, M. M. (1997). *Mesp2*: a novel mouse gene expressed in the presegmented mesoderm and essential for segmentation initiation. *Genes & development*, 11(14), 1827-1839.

Shubin, N. H., & Alberch, P. (1986). A morphogenetic approach to the origin and basic organization of the tetrapod limb. In *Evolutionary Biology: Volume 20* (pp. 319-387). Boston, MA: Springer US.

Shwartz, Y., Farkas, Z., Stern, T., Aszódi, A., & Zelzer, E. (2012). Muscle contraction controls skeletal morphogenesis through regulation of chondrocyte convergent extension. *Developmental biology*, 370(1), 154-163.

Storm, E. E., & Kingsley, D. M. (1999). GDF5 coordinates bone and joint formation during digit development. *Developmental biology*, 209(1), 11-27.

Tam, P. P., & Trainor, P. A. (1994). Specification and segmentation of the paraxial mesoderm. *Anatomy and embryology*, 189, 275-305.

Thiede, M. A., Smock, S. L., Petersen, D. N., Grasser, W. A., Thompson, D. D., & Nishimoto, S. K. (1994). Presence of messenger ribonucleic acid encoding osteocalcin, a marker of bone turnover, in bone marrow megakaryocytes and peripheral blood platelets. *Endocrinology*, 135(3), 929-937.

Thompson, D. D., Simmons, H. A., Pirie, C. M., & Ke, H. Z. (1995). FDA Guidelines and animal models for osteoporosis. *Bone*, 17(4), S125-S133.

Vanderschueren, D., Van Herck, E., Suiker, A. M. H., Allewaert, K., Visser, W. J., Geusens, P., & Bouillon, R. (1992). Bone and mineral metabolism in the adult guinea pig: Long-term effects of estrogen and androgen deficiency. *Journal of Bone and Mineral Research*, 7(12), 1407-1415.

Weiss, A., Arbell, I., Steinhagen-Thiessen, E., & Silbermann, M. (1991). Structural changes in aging bone: osteopenia in the proximal femurs of female mice. *Bone*, 12(3), 165-172.

Wronski, T. J., Lowry, P. L., Walsh, C. C., & Ignaszewski, L. A. (1985). Skeletal alterations in ovariectomized rats. *Calcified tissue international*, 37, 324-328.

BÖLÜM V

Bağıışıklık Sisteminin Lenfatik Organları

Yeşim ASLAN KANMAZ¹
Meryem KARAN²

Giriş

Bağıışıklık sistemi vücudu çevresel etmenlere karşı korumak için spesifik ve non-spesifik bir savunma mekanizması sağlar. Bu yüzden, hayvanın yaşamını devam ettirebilmesi için hayati bir önem taşır (König, 2015). Hayvanlar mikroorganizmalardan korunmak için çeşitli savunma mekanizmaları geliştirmiştir. İlkel çok hücreli canlılarda basit bir korunma mekanizması olarak karşımıza çıkan bu sistem, evrimsel gelişim ile birlikte yüksek canlılarda bugünkü bağıışıklık sistemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

¹ Arş.Gör.Dr., Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Anatomi A.D. ORCID: 0000-0002-2401-1500, yesim.aslan@firat.edu.tr

² Prof. Dr., Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Anatomi A.D. ORCID: 0000-0002-1857-2256, mkaran@firat.edu.tr

Günlük yaşantı içinde fazla dikkat çekmeyen savunma mekanizmalarının önemi, yaşamı tehdit eden hastalıklar ortaya çıktığında daha iyi anlaşılmaktadır. Hayvanlar, hastalık yapma potansiyelindeki etkenlerle her an karşılaşma riski taşımalarına rağmen, bu temasların ancak çok az bir kısmı ciddi klinik sorunlar doğurur. Çünkü vücudun savunma sistemi, önemli bir belirti görülmeden, hatta fark edilmeden zararlı mikroorganizmaları etkisiz hale getirmektedir. Bunu daha iyi açıklamak için hayvanlarda nadiren görülen bir durumu örnek göstermekte yarar vardır. Çeşitli genetik faktörlerin etkisi ile bazı hayvanlar savunma sistemlerindeki eksiklikler ile doğarlar. Böyle hayvanların vücut fonksiyonları tam işlemesine rağmen yaşam şansları çok azdır. Çünkü normal hayvanlarda hiçbir zararlı etkisi olmayan mikroorganizmalar bile, savunma sistemlerinin bir kısmı çalışmayan hayvanlarda ölümle sonuçlanan hastalıklar oluştururlar veya bağışık sistem hücrelerinden birisi olan yardımcı T lenfositlerin bağışık sistem yetmezlik virüsleri tarafından etkisiz hale getirilmesi ölümle sonuçlanabilir. Bu örnekler, vücudun dış etkenlere karşı neden savunulması gerektiğini açıklamaktadır ve bağışıklık sisteminin ne kadar gerekli olduğunu belirtmektedir (Diker, 1998; Uslu, 2015)

Bağışıklık Sistemi Organları

Bağışıklık sisteminin faaliyetlerinin büyük çoğunluğu vücudun belirli organlarında gerçekleşir. Bu organların bazıları sadece bağışıklık sistemi fonksiyonlarını yürütmelerine karşın, bazılarında normal fizyolojik olaylar yanında bağışık yanıt ile ilgili fonksiyonları da yürütürler (Dağcı, 2015; Tarhan, 2018)

Bağışık yanıtı vücutta geçen bir savaş gibi düşünürsek, primer lenfoid organları silah fabrikalarına, sekonder lenfoid organları

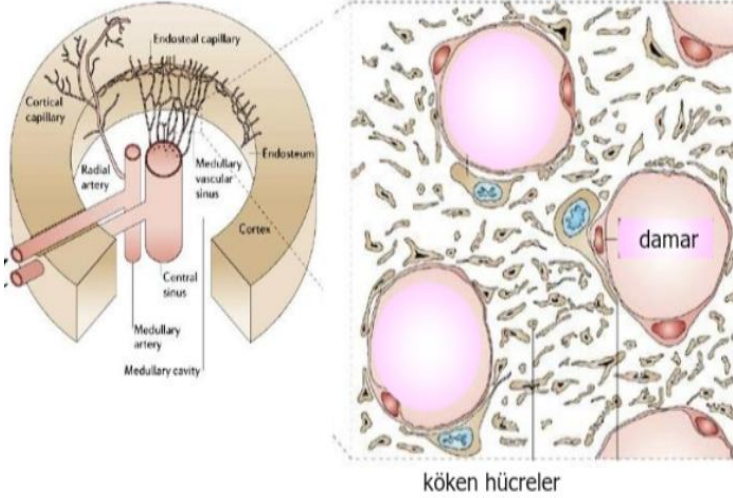
savaş alanlarına benzetebiliriz (Diker, 1998; Özdoğan, 2020a). Hayvan türlerine göre değişmekle birlikte primer lenfoid organlar arasında kemik iliği, timus, bursa Fabricius, sekonder lenfoid organlar arasında lenf yumruları, dalak ve mukozal lenfoid doku sayılabilir. Ayrıca kemik iliği ve bursa Fabricius sekonder lenfoid organ fonksiyonlarını yürütebilirken, bazı türlerde mukozal lenfoid doku primer lenfoid organ olarak çalışır. Bundan başka, fetal dönemde karaciğer, yumurta sarısı ve omentum gibi organlarda primer lenfoid organ görevi yaparlar (Tarhan, 2018).

Primer Lenfoid Organlar

Bu organların en önemli ortak özellikleri, yeni doğanlarda çok büyük hacimde olması, pubertanın ardından giderek küçülme göstermesi ve vücutta antijenik bir uyarı meydana gelmese bile normal gelişmelerine ve doku organizasyonlarına devam ettirmesidir. Neonatal dönemde vücuttan uzaklaştırılmaları durumunda, işlevlerinde ve fonksiyonlarında önemli miktarda kayıplar meydana gelir. En önemli görevleri lenfositlerin değişimini ve olgunlaşmasını sağlamaktır (Tarhan, 2018)

Kemik iliği

Öncelikle kemik iliği bütün memelilerde tüm kan hücrelerinin yapıldığı hematopoetik bir organdır. Geç fetal dönemde ve erişkinlerde kemik iliği (Şekil 1) lenfositlerin en önemli kaynağı iken, erken fetal dönemde lenfoid sistem hücreleri karaciğerde, omentumda veya yumurta sarısında üretilir. Kemik iliğinin hematopoetik önemi ölümcül derecede radyonsa maruz kalın hayvanlarda izlenebilir. Böyle hayvanlarda kemik iliği gerekli tüm hücreleri üreterek, diğer tüm lenfoid organlardaki hasarı onarabilirler (Şen, 2014).



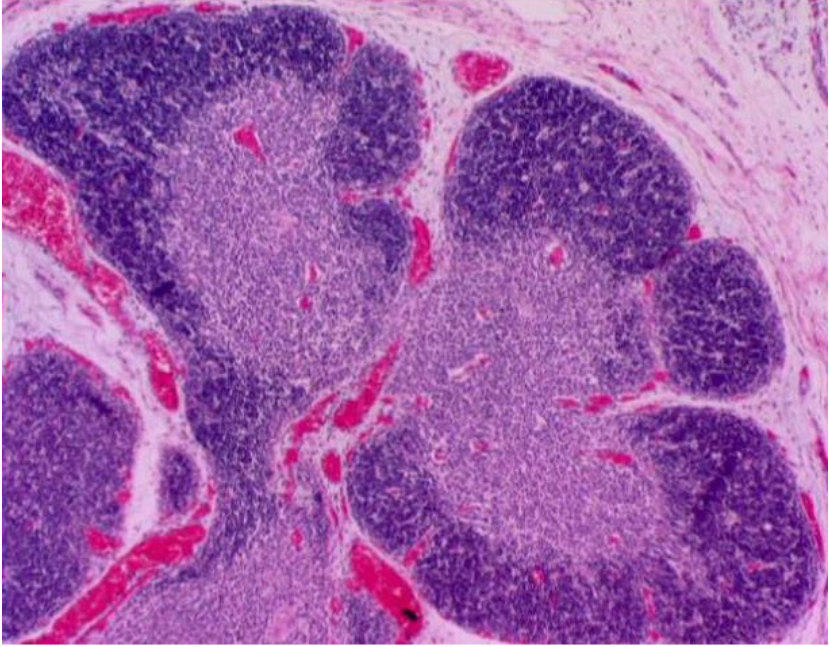
Şekil 1: Kemik İliğinin Yapısı, Damar ve Köken Hücrelerin Şeması (Hayrettin, 2018).

Kemik iliği, ruminantlar ve domuz dışındaki çoğu memelide primer lenfoid organ olarak da çalışır. Organa bu özelliğini kazandıran, B lenfositlerinin değişimini sağlamasıdır. Kemik iliğinde B lenfositlerinin geliştirildiği belirli bir bölge yoktur. Öncü B hücreleri organın dış tarafında gelişmeye başlar ve merkeze doğru ilerledikçe değişimini tamamlayarak olgun B lenfosit halini alırlar. Diğer bir deyişle, antijen spesifitelerini ve bazı yüzey moleküllerini kazanırlar. Tüm bu özelliklerinin yanı sıra sekonder bir lenfoid organ olarak da fonksiyon görürler (Tarhan, 2018).

Timus

Lenfatik sistem ve bağışıklık sisteminin kontrol organıdır (Diker, 1998). Genç hayvanlarda büyük bir öneme sahiptir ve maksimum büyüklüğüne köpeklerde doğumdan sonra 3. haftada, domuzlarda 9. ayda ve atlarda 1 yılda ulaşır. Bu zamandan sonra,

hayvanlar seksüel olgunluğa ulaşana kadar gitgide involusyona uğrar. İnvolusyon, İlk olarak organın cervical bölümünde başlar ve böylece thorasik kısım daha uzun süre varlığını devam ettirir. Boyutu küçülünce ve lenfoid yapısı kaybolunca yerini yağdokusu alır. Bununla birlikte yaşa bakılmaksızın, timus birçok hayvanda varlığını koruyabilir (König, 2015).



Şekil 2: *Timusun Histolojik Kesiti Korteks (Koyu) ve Medulla (Açık) Görüntüsü (Anonim, 2020).*

Timus üçüncü faringeal keseden orijin alır, tracheanın yanında boyunda aşağı doğru uzanır ve perikardiuma kadar mediastinumu işgal eder. Timus, domuz ve ruminantlarda tek parçalı torasik bölüm (lobus thoracicus) ile sol ve sağ servikal bölüm (lobus cervicalis dexter/ sinister) olmak üzere bölünmüştür. İki bölüm torasik girişte birlikte intermedium bölümün (lobus intermedius) oluşumuna

katılır. Köpek ve atlarda servikal bölüm prematüre dönemde geriler ve timus sadece torasik bölümden oluşur (König, 2015)

Köpeklerde, torasik parça, büyük sağ lob ve küçük sol loba bölünür ve sternum boyunca hemen hemen tüm mediastinum cranialeye yerleşir, arka kenarı ise pericardiuma kadar uzanmıştır. Domuzlarda timus kısmen iyi gelişmiştir ve çift servikal parça ve çift torasik parçadan oluşmuştur. Yavru domuzlarda yuvarlak ön ucu kafatası tabanına kadar uzanabilir. Servikal parçası tracheanın iki tarafına ve altına yerleşmiştir (Dursun, 2008).

Buzağıda timus kısmen büyük olup larynxten pericardiuma kadar uzanmıştır. Belirgin olarak, tracheanın altında dar bir köprü (isthmus) ile bağlanmış çift servikal parçaya ve tek thorasik parçaya bölünmüştür. Servikal parça, trachea boyunca öne doğru gittikçe sivrilerek boynuz benzeri iki parçaya ayrılan bir gövdeye sahiptir. Thorasik parça mediastinum cranialenin dorsal bölümünün sol yarımına yerleşmiştir (König, 2015).

Çoğu atlarda timus sadece ikili torasik parçaya sahiptir. Bununla beraber servikal parça boynun arka bölümünde, tracheanın yanında uzanabilirler. Çoğunlukla torasik parçadan ayrılmıştır ve birkaç küçük parçadan oluşabilir. Torasik parça, sternumun dorsalinde, mediastinum cranialeden 4. veya 5. kaburgaya kadar uzanır. Geniş sol lobu, sol akciğer ve truncus brachiocephalicusun üstünde uzanır. 1 yaşındaki taylarda timus 15 cm uzunluğa, 12 cm yüksekliğe erişebilir (Dursun, 2008; König, 2015) Makroskopik olarak timus açık gri, belirgin bir lobulasyona sahip olup, taze materyalde ise soluk pembe renklidir (Diker, 1998). Poligonal lobcukları (lobuli thymi) birbirlerinden ince ama belirgin bağ doku kapsülüyle ayrılmıştır. Mikroskopik olarak da şekil 2' deki gibi her

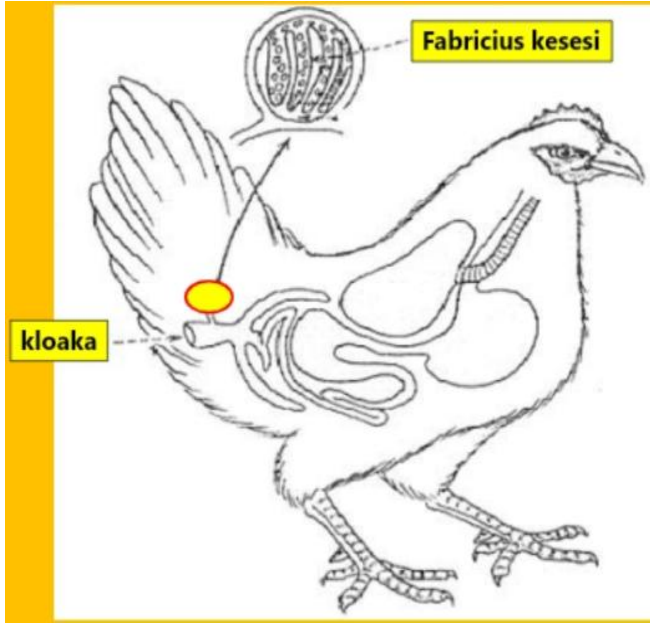
bir lobcuk dışta cortex, ite medullaya ayrılmıştır. Lymphopoetic hücreler kemik iliğinden cortexe g ederler ve orada T lenfositleri oluşturmak üzere bölünüp olgunlaşırlar. Cortex içinde, T lenfositler vücuda özgü proteinleri tanımak için reseptörlerle donatılırlar. Eğer T lenfositler kendi vücut proteinlerini tanımada başarısız olursa, bağışıklık sistemi bu bileşenlere karşı tepki vermeye başlar. Bu durum, multiple sclerosis ve romatoid artrit gibi otoimmun hastalıklarla sonuçlanır (Parkin & Cohen, 2001).

Medulla lenfosit içermesine rağmen, bu hücrelerin sayıları düşüktür. İntersitial doku hücreleri, hassal cisimcikleri olarak bilinen ancak işlevi tam olarak ortaya konulmamış hücre kümelerini şekillendirirler. Doğum anında ve çok geç hayvanlarda en yüksek seviyede bulunurlar (yaklaşık 1 milyon adet) (Koyuncu, 2017).

Lymphopoetic fonksiyonunun yanı sıra, timusun endokrin fonksiyonunun olduğu da iddia edilmektedir, "Thymus faktör" , periferel lenfatik organların büyümesini ve farklılaşmasını uyarır. Yeni doğan farelerde timusun uzaklaştırılması ciddi büyüme geriliğine, lenfatik organlarda gelişimin bozulmasına ve doğumdan sonra iki hafta içerisinde lme sebep olmaktadır (König, 2015).

Bursa Cloacalis (Bursa fabricii)

Kanatlılarda var olan bu organ antijenik uyarıma antikor senteziyle görevlidir. 16 haftalık iken maksimum büyüklüğe erişip 3cm uzunluğunda 2cm genişliğinde 3 gr ağırlığındadır. 10 aylık hayvanlarda kloakanın dorsal duvarında (şekil 3) bağ doku içerisine saklanmış birkaç milimetre uzunluğundadır. Daha sonra ise tamamen kaybolur (Dursun, 2007).



Şekil 3: Kanatlılarda Kloaka ve Bursa Fabriciusun Yerleşim Yeri
(Hayrettin. 2018)

Organ bağ dokusu ile çevrilmiş epitelyum katmanı ile bölünmüş ve kesenin lumenine bakan küçük folliküllere ayrılmıştır. Her follikül korteks ve medulla kısımlarını içerir. Kortekste lenfositler plazma hücreleri ve makrofajlar bulunur (Boyvat, 2017). Korteks ve medullaların karşılaştığı yerde, epitelyum hücreleri ile çevrili bir membran vardır. Follikülün merkezi olan medullada ise lenfoblastlar ve lenfositler bulunur. Bursa Fabriciusun anatomik (Şekil 4), histolojik ve fonksiyonel gelişimi antijenik uyarıya bağlı değildir (Özdoğan, 2020b; Çimen, 2015).

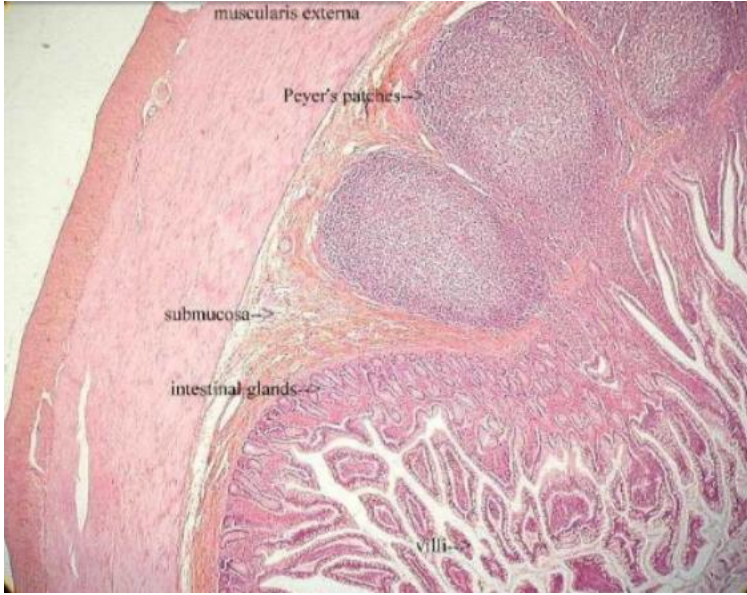


Şekil 4: Bursa Fabriciusun Görünümü (sarı ok)(Hayrettin. 2018)

Bursa Fabriciusun kanatlılarda B lenfositlerinin gelişiminden ve değişiminden sorumlu organdır. Hücrelerinin %90'ından fazlası B lenfositlerdir. Bu organın epitelyum hücrelerinde çeşitli hormonlar salgılanır bunlardan en önemlisi bursindir. Bursin, B lenfositlerin olgunlaşmasında rol oynar (Diken, 1998).

Peyer plakları

Primer lenfoid doku olarak kabul edilen, ileocecal peyer plakları maksimum boyutlarına ve olgunluklarına doğumdan önceki fetal dönemde ulaşır, doğumdan sonra küçülerek 15 ayda görülmez hale gelirler. Antijenik uyarım olmaksızın da normal gelişme ve olgunlaşmalarını tamamlarlar. ileocecal peyer plakları sadece B lenfositleri içeren bağ doku kılıfı ayrılmış yoğun lenfoid folliküllerden ibarettir (Çolakoğlu, 2018)



Şekil 5: İlio-cecal Peyer Plağının Histolojik Kesiti (Anonim, 2020)

Ayrıca domuzlarda da mevcut olan ileal peyer plakları da primer lenfoid organ grubunda yer alır (König, 2015).

Sekonder Lenfoid Organlar

Bu organların özellikleri vücut gelişimi ile paralel olarak gelişmelerini sürdürmeleri, hacimsel olarak en büyük hallerine yetişkin dönemde ulaşmalarıdır. Bağışıklık sisteminin en kritik ve hayati görevlerinden biri, vücut içinde bağışık yanıtın oluşumunu desteklemek için uygun bir ortam sağlamak olarak öne çıkmaktadır. Bunun yanı sıra, vücuda giren zararlı maddeler olan antijenleri etkili bir şekilde yakalamak da bu sistemin temel işlevleri arasında yer almaktadır. Antijenler ile karşılaştığında, bağışıklık sistemi bunlara karşı güçlü bir bağışıklık yanıtı geliştirerek vücudu koruma altına almayı amaçlar. Bu süreçler, sağlığın korunması ve hastalıklara karşı

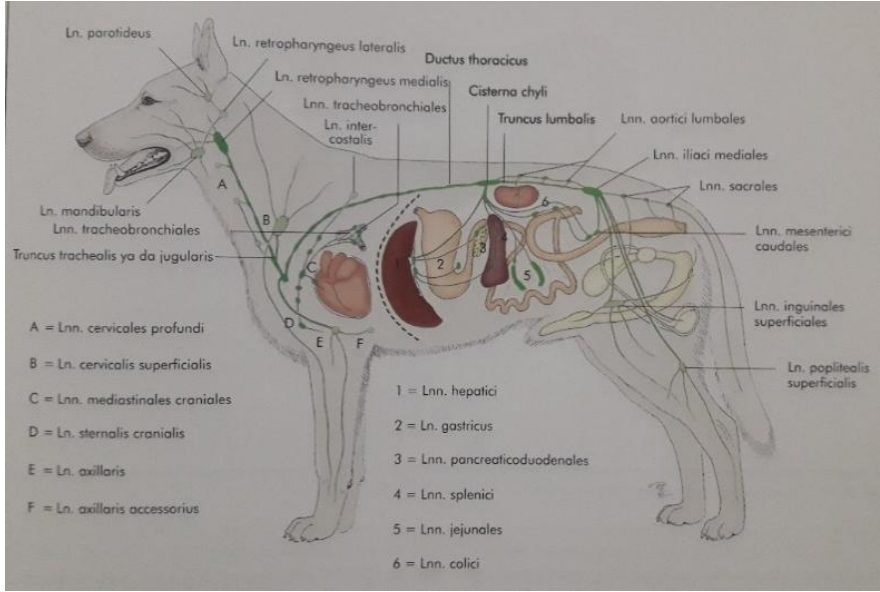
direnç geliştirilmesi açısından son derece önemlidir (Yıldız & Kalkan, 2022).

Lenf damarları

Kanın atardamarlardan toplardamarlara geçişi boyunca, proteinler kapiller duvarlardan hücreler arası doku sıvısına geçebilir. Bu açık, renksiz transudat lenf olarak adlandırılır ve kör uçlu lenf kapilleri ile alınır. Lenf kapilleri, vücudun birçok dokusunda, daha büyük lenf damarlarının köken aldığı ağlar oluştururlar. Lenf damarları, sonunda vena cava cranialis'e veya vena jugularis'e drene olan ductus lymphaticus'a açılırlar. Lenf damarları, filtre olarak fonksiyon gören ve lenfositleri üreten bir merkez görevi gören lenf düğümleri tarafından kesintiye uğrarlar. Merkezi sinir sisteminde lenf damarları bulunmaz (Deveci, 2019).

Lenf kapillerleri, kesintili bir bazal membran üzerine oturmuş tek katlı endotel katmanı ile döşemiştir. Lenf damarlarının aksine kapakları yoktur. Bitişik endotel hücreleri arasındaki açıklıklar, sıvıların veya emülsifiye yağların örneğin bağırsaklardan kapillar duvardan lümene geçmesine izin verirler (Anonim, 2020).

Lenf damarları, toplardamarların duvarlarıyla kıyaslandığında daha ince duvarlara sahiptir ancak daha fazla kapak içerirler. Nispeten ince olan ortadaki kas tabakasının kontraksiyonu, lenfin ductus thoracicus'a geçişinden sorumludur. Çok sayıdaki ardışık kapak, lenf damarlarına, ipe dizilmiş boncuğa benzeyen karakteristik bir görüntü verir. Bu görüntü canlı hayvanlarda kontrast radyografi kullanarak gösterilebilir. Lenfi, kapillar bölgeden lenf düğümlerine taşınan lenf damarlara afferent lenf damarları denir. Efferent lenf damarları ise lenf düğümünden, süzölmüş ve lenfositlerce zenginleştirilmiş lenfi alarak çıkan lenf damarlarıdır (Deveci, 2019).



Şekil 6: Köpekte Lenf Düğümleri ve Lenfatik System (König, 2015)

Lenf düğümlerinde, mikroorganizmalar ve tümör hücreleri vb. büyük partiküllü maddeler uzaklaştırılır ve yok edilir. Böylece lenf düğümü enfeksiyonun ve tümörün yayılmasını engellemek için bir bariyer oluşur. Lenf düğümündeki şişlik genellikle dağılım bölgesindeki ilerlemiş bir hastalığın varlığını işaret eder (Erden, 2015).

Lenf düğümlerinin yerleşiminin, ulaşılabilirliğinin ve dağılım bölgelerinin bilinmesi, veteriner hekimler, özelliklerle cerrahlar, patologlar ve et muayenesi ile ilişkili olanlar için oldukça önemlidir (Kıyan, 2019).

Lenf düğümleri et ve sakatat değerlendirmesi için de önemlidir. Bu da post-mortem et muayenesi sırasında belirli bölgelerdeki lenf düğümlerinin isteğine bağlı veya yasal zorunlulukları bağlı olarak muayenesini gerektirir. Bu, sadece

hayvanın kesim yöntemine bağılı olmadan, aynı zamanda et muayenesindeki özel gerekliliğe de bağılıdır (König, 2015).

Lenf düğümlerinin muayenesinde sistemik infeksiyonu bir nedene bağılı olabilecek değişikliklerin tespit edilmesi durumunda kesilen hayvanın tüketime uygun olmadığı kararı verilir. Et muayenesi dışında, dışarıdan muayene edilebilen lenf düğümlerinin boyutlarının ve yerleşimlerinin bilinmesi klinik muayene açısından da önemlidir (Kıyan, 2019).

Lenf toplayıcı kanallar

Lenf toplayan büyük kanal ductus toracicusdur. Ayrıca kilus olarak adlandırılan lenfi, bağırsak kanalından alınan yağlı emülsiyondan dolayı süt benzeri görüntüleme sahiptir. Ductus thoracicus diaphragmanın krusları arasından, cisterna chylinin öne doğru devamı şeklinde başlarlar. Ductus thoracicus aortanın dorsalinde iki ya da üçe ayrılır ve dalları, interkostal arterler boyunca uzanan yaygın bir ağ oluşturarak birbirlerine bağlanırlar (König, 2015).

Ductus thoracicus, hiatus aorticustan mediastinuma geçer ve aortanın sol tarafında ve altında tek bir kanal olarak, öne doğru devam eder. Sol vena jugularis veya vena cava cranialise açılmadan önce birkaç terminal dala ayrılabilir. Normalde lenf damarları venöz sisteme, v. jugularis externa ve v. jugularis internanın kesişme noktasındaki jugular ven açısıyla veya v. subclavia ile v. jugularisin birleşme noktasından açılır (Erden, 2015).

Ductus thoracicus, başın ve boynun sol yarımından lenfi sol jugular (tracheal) lenf kanalı aracılığı ile sol ön bacağın lenfini superfisial servikal lenf nodülleri ve axillar lenf nodüllerinin efferent damarlarından alırlar (König, 2015).

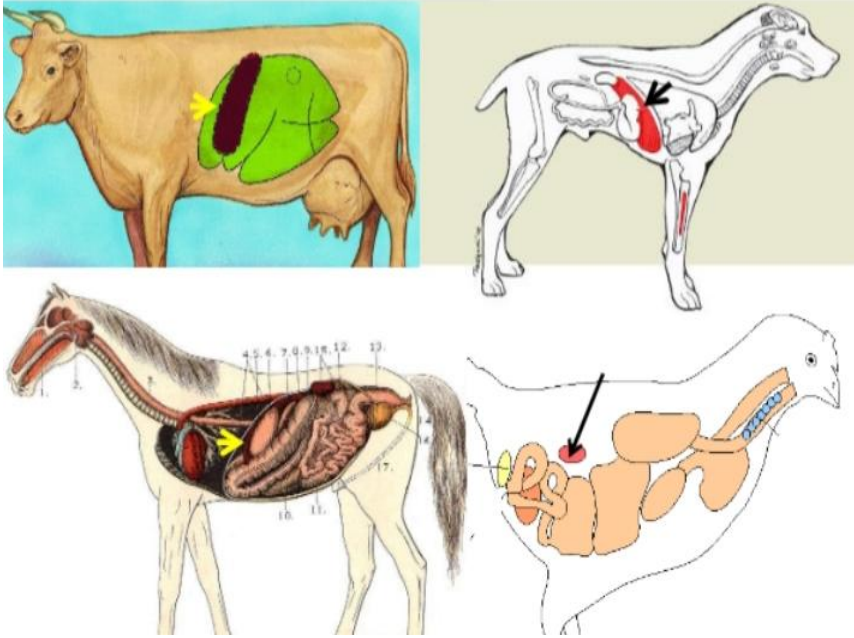
Başın ve boynun sağ yarımının lenfi (sağ jugular veya tracheal lenf kanalı) ve sağ ön bacağıın lenf ductus lymphaticus dexter aracılığıyla venöz açıda venöz sisteme açılırlar (Erden, 2015).

Cisterna chyli, diaphragmanın kruslarından renal arterlerin orijin aldığı bölgeye kadar aortanın dorsalinde retroperitoneal olarak uzanan kese şeklinde veya iğ şeklinde bir yapıdır. Lenfin akışına diyaframın solunum hareketleri ve aortanın pulzasyonuna yardımcı olur. Cisterna chyli, afferent damarlarını, pelvik bölgenin lenfatik kökleriyle devam eden, truncus lumbalislerden alır. Cisterna chyli, afferent damarlarını aynı zamanda karın organlarından gelen, celiac, kranial ve kaudal mesenterik köklerin birleşmesiyle oluşan viseral kökten alır. Bazı türlerde bu kökler bireysel olarak cisterna chyliye açılır. Kranial ve kaudal mesenterik kökler, celiac kökle birleşmeden önce intestinal kökü oluşturmak için birleşebilirler (König, 2015).

Dalak (lien)

Dalak, diyafragmanın gerisinde, karın boşluğunun sol ön bölümünde, rengi türlere göre kırmızı-kahveden griye değişen bir organdır (Şekil 7). Ruminantlar hariç evcil memelilerde tamamı peritonun içine yerleşmiştir. Ruminantlarda ise dalağın yarısı, diaphragma ve rumenin dorsal kesesi arasındaki retroperitoneal bağlantı bölgesine kadar uzanır (Diker, 1998).

Dalak omentumun uzantısı olan ligamentum gastrosplenicum ile mideye bağlanmıştır. Atlarda ayrıca dalak ile sol börek arasında nefrosplenic veya renosplenic ligament (ligamentum lienorenale) mevcuttur. Meydana gelen nefrosplenic aralığa bağırsak kısımlarının girmesi sancı (kolik) ile sonuçlanır (König, 2015).



Şekil 7: Hayvanlarda dalağın vücuttaki yerleşim yerleri (Hayrettin, 2018)

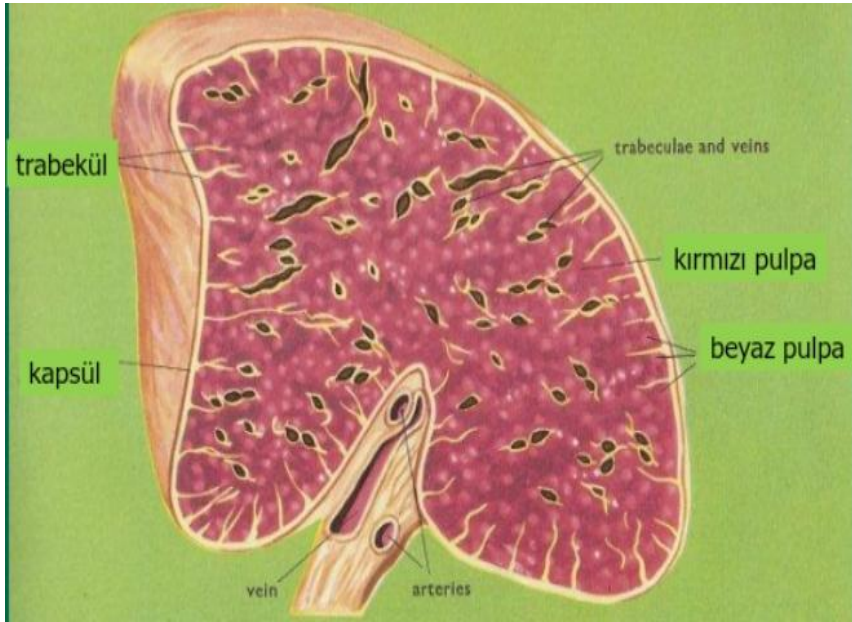
Evcil memelilerde dalağın şekli birbirinden farklıdır; atlarda orak, domuzlarda dil şeklinde, carnivorlarda bot şeklinde, küçük ruminantlarda yaprak şeklinde olup, sığırlarda geniş bir kayışa benzer (Doğuer, 1970).

Diyafragmatik ve visseral olmak için iki yüzü vardır, ruminantlar hariç visseral yüzde belirgin bir hilus bulunur (Dursun, 2008).

Hilusa yakın ya da omentum majusa gömülmüş olarak birkaç aksesuar dalak bulunabilir ve bunlar embriyonik gelişim sürecinde dağınık primordiyal hücrelerden köken alır. (König, 2015).

Dalak, düz kas lifleri yönünden zengin ve organın içine doğru trabeküller gönderen yumuşak doku kapsülü ile sarılmıştır (Dursun, 2008).

Dalağın paransimi kırmızı ve beyaz pulpa alanlarını içerir (Şekil 8). Kırmızı pulpa, endotel ile döşenmiş venöz sinuslerden oluşur. Dalak hacminin 1/5 ini oluşturan beyaz pulpa ise yaygın ve folliküler lenfoid dokudan meydana gelir (Diker, 1998).



Şekil 8: Dalağın yapısı (şematik) (Kıyan, 2019).

Dalağın beslenmesi, lenf drenajı ve innervasyonu dalağın damarları splenic arter (a. lienalis) ve coeliac arterdir (a. coeliaca) (König, 2015). Dalağın toplardamarları vena portoya açılır. Kan damardan hilusdan geçerek trabeküller boyunca seyrederek giderek daha küçük çaplı damarlara dallanırlar. En sonunda, trabeküllerden

ayrılırlar ve lenfoid doku tarafından kuşatılarak beyaz pulpa alanlarındaki arteria centralisleri oluştururlar (Diker, 1998).

Arteria centralisler kırmızı pulpaya girer ve yaklaşık 50 tane düz arteriole ayrılarak kapiller damar yataklarına açılırlar. Dalağın venöz dolaşımı, birbirleriyle bağlantılı venöz sinuslardan başlar. Bu sinusların duvarı ile kesintili bazal membrana sahip endotel hücreleri ve retiküler hücrelerinden oluşmuştur. Bu sinuslar birleşerek kırmızı pulpa venlerini, onlarda birleşip son olarak trabeküler venleri meydana getirirler. Dalak sempatik ve parasempatik sinirlerini plexus solaristen alır. Dalağın lenfatik drenajı organın hilusa yerleşen lenf düğümleri ile olur. Efferent damarlar cisterna chyliye açılan truncus coeliacusa katılır (König, 2015).

İşlevi ise çok çeşitli görevler üstlenmiş olan dalak eritrositleri depolar, yoğunlaştırır ve ihtiyaç duyulduğunda onları dolaşıma verir. Kanı filtre eder ve dolaşımdaki yaşlı eritrositleri uzaklaştırır. Hemoglobindeki demiri ve tekrar kullanımı için serbest bırakır. Lenfosit ve monositleri üretir ve antikorların üretiminde önemli bir işleve sahiptir (Diker, 1998).

Bununla birlikte, dalak yaşam için mutlak gerekli bir organ değildir ve yokluğunda diğer dokular onun işlevlerini yüklenirler (König, 2015).

Köpek ve kediler splenectomiden sonra sağlıklı bir yaşam sürebilirler fakat egzersiz yapan hayvanlar eski performanslarına geri dönemezler (Doğuer, 1970).

Sonuç

Bağışıklık sistemi ve lenfatik organların işleyişi, etki mekanizmaları, vücuda yapmış olduğu etkileri ve işlevleri yeterince

biliniyor mu?’ sorusundan hareketle bağışıklık sistemi ve lenfatik organları detaylıca işlemiş olup vücudun vazgeçilemez bir parçası haline gelmiş olduğu bilinmektedir. Bağışıklık sistemi hücre, doku ve organlarının herhangi birinin işlevini yerine getirememesi durumunda bunun bütün bir vücudu etkilediğini ve hatta canlı için ölümle sonuçlanabileceği araştırmalar sonucunda ortaya çıkmıştır. Elde edilen araştırmalarda yeni doğan farelerde timusun uzaklaştırılması ciddi büyüme geriliğine, lenfatik organlarda gelişimin bozulmasına ve doğumdan sonraki 2 hafta içerisinde ölümüne sebep olduğunu ya da çinko eksikliği olan hayvanlarda timus ve T lenfositlerin gelişimi olumsuz etkilendiğini bunun da hücrel immun yanıt yetmezliğini doğurduğunu yine kanser ile yapılan savaşta doğal öldürücü hücrelerinin(NK) görev yaptığını ve bu savaş için vazgeçilmez bir unsur olduğu yapılan araştırmalarda görülmüştür. Yine günümüzde de korana virüsü ile ilgili yapılan çalışmalarda, bağışıklık sistemi güçlü olan bireylerin bu hastalığı daha kolay atlattığı belirlenmiştir. Bu karmaşık yapı bir bütün halinde muntazam bir işleyişe sahiptir ve yaşamın devam ettirilmesi için vazgeçilemez bir parçadır.

Kaynakça

Anonim. (2020). *Lenfatik Sistem*. 18.03.2020. file:///C:/Users/User/Downloads/Lenfoid%20sistem.pdf.

Boyvat D. (2017). Makrofaj nedir?

<https://www.bilimvetekno.com/makrofaj-nedir/>.

Diker, S. (1998). *İmmunoloji*. Medisan Yayınevi Ankara.

Çolakoğlu, F. (2018). Kanatlıların sindirim kanalı lenfoid dokusu. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 13(1), 106-111.

Çimen, H. (2015). *Kanatlılarda İmmun Sistem* <https://slideplayer.biz.tr/slide/3028191/>.

Dağcı, E. (2015). *İmmunite*.

<https://slideplayer.biz.tr/slide/2818490/>

Deveci, D. (2019). Lenf Dolaşımının Fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri Gynecology Obstetrics-Special Topics*, 12(2), 7-20.

Diker, S. (1998). *İmmünoloji*. Ankara: Medisan Yayınevi.

Doğuer, S. (1970). *Evcil Hayvanların Komparatif Sistematik Anatomi* Ankara: Ankara Üniversitesi. Basımevi.

Dursun, N. (2007). *Evcil Kuşların Anatomi*. (4. Baskı). Ankara: Medisan Yayınevi

Dursun, N. (2008). *Veteriner Anatomi II*. (5. Baskı). Ankara: Medisan Yayınevi.

Erden, H. (2015). *Dolaşım Sistemi* (Genel) <https://slideplayer.biz.tr/slide/13632267/>.

Hayrettin, T. (2018). *İmmun (Lenfoid) Organlar*
<https://docplayer.biz.tr/90888100-Immun-lenfoid-sistem-organlari.html>.

Kıyan, M. (2019). *İmmun Sistemin Yapısı*
<https://slideplayer.biz.tr/slide/15230538/>.

Koyuncu, F. (2017). *Doğal Katil Hücreler*
<https://www.aytink.com/kanser-avcilari-dogal-katilhucreler/>

König, HG. (2015). *Veteriner Anatomi (Evcil Memeli Hayvanlar)*. Malatya: Medipres Yayınevi.

Özdemirli, M. (2013). Lenf Düğümünün Yapısı ve İşlevleri
<http://kanbilim.com/?p=506>.

Özdoğan, M. (2020b). Makrofaj nedir, görevleri nelerdir?
<https://www.drozdogan.com/makrofaj-nedir-cesitleri-gorevleri-kanser-icin-dost-mu-dusman-mi/>

Özdoğan, M. (2020a). *Bağışıklık sistemi nedir, nasıl çalışır?*
<https://www.drozdogan.com/immun-sistem-bagisiklik-sistemi-nedir-nasil-calisir/20>

Şen, H. (2014). *Dolaşım Sistemi*
<http://www.biyolojisesiti.net/uniteler/dolasim-sistemleri/lenf-dolasimi.html>

Tarhan, G. (2018) *Temel İmmunoloji*.
<https://genetikolog.files.wordpress.com/2018/03/1-temel-immunoloji-ders-notlari-g-tarhan-2018.pdf>

Uslu, S., & Yörük, M. (2015). Protective Mechanisms in Digestive Tract. Van Veterinary Journal, 26(1), 49.

Parkin, J., & Cohen, B. (2001). An overview of the immune system. *The Lancet*, 357(9270), 1777-1789.

BÖLÜM VI

Alternative Treatment Approach to Recurrent Clostridium Difficile İnfection: Fecal Microbiota Transplantation

**Faruk AKARSLAN¹
Mustafa ORTATATLI²**

Introduction

Cl. difficile is known as the primary cause of nosocomial infections and antibiotic-associated diarrhea. It is known that *Cl. difficile* causes clinical findings ranging from mild diarrhea to pseudomembranous colitis and toxic megacolon, through the toxins of the agent, as a result of numerous studies since 1935, when it was first described. The incidence of *Cl. difficile* infection (CDI) is increasing rapidly all over the world and it creates a significant burden on national economies due to treatment costs (Agamennone,

¹ Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Selcuk University, Konya, Türkiye Orcid: 0000-0001-7663-0648, farukakarslan@gmail.com

² Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Selcuk University, Konya, Türkiye 0000-0002-3713-813X, morta@selcuk.edu.tr

Krul, Rijkers, & Kort, 2018). Fecal microbiota transplantation has been accepted as an alternative treatment approach because it is thought that dysbiosis of the microbiota due to irrational antibiotic use plays an important role in the pathogenesis of CDI, and because of the significant recurrence rates and high costs in current standard treatments. This treatment is based on the elimination of *Cl. difficile* from the flora by re-establishing the colonization resistance (Bakken et al., 2011; Cai et al., 2018; Chen, Zaman, Ramakrishna, & Olesen, 2021; A. Khoruts, Staley, & Sadowsky, 2021).

1.The interaction between the intestinal microbiota and the use of antibiotics: Antibiotic-associated diarrhea

Microbiota defines all microorganisms living on the skin, mouth, respiratory tract, urogenital and gastrointestinal (Wang, Yao, Lv, Ling, & Li, 2017; Whitman, Coleman, & Wiebe, 1998). Intestinal microbiota (IM) has been the subject of many studies due to its large number and rich microbiota composition compared to other microbiota areas (Qin et al., 2010). With the increase in the number of studies on the intestinal microbiota and the expansion of their scope, it was revealed that, contrary to previous opinions, the relationship between the members of the microbiota and the organism is not only commensal but on the contrary, there is a symbiotic harmony (Leffler & Lamont, 2015; Tunland, 2018; Wang et al., 2017). IM members perform very important functions for the benefit of the organism, such as the synthesis of vitamins K and B (Jandhyala et al., 2015), short-chain fatty acids (SCFA) and secondary bile acids (Yadav, Verma, & Chauhan, 2018), metabolism of drugs, preservation of intestinal histomorphology, and immunomaturation (Macpherson & Harris, 2004; Sekirov, Russell, Antunes, & Finlay, 2010). In addition to these functions, they

provide eubiosis of IM by shaping colonization resistance against pathogens through competitive exclusion mechanisms such as the production of antimicrobial compounds and food competition, when necessary, thanks to specialized interbacterial signaling mechanisms called "Quorum sensing" (Lin & Zhang, 2017; Sekirov et al., 2010; van der Waaij, Berghuis-de Vries, & Lekkerkerk, 1971). The major of environmental factors that disrupt the eubiosis state, that is, cause dysbiosis, is the use of antibiotics (Jakobsson et al., 2010; Myers & Hawrelak, 2004). Antibiotics are an effective treatment option used in the treatment of many infectious diseases (L. V. McFarland, 1998). Irrational use of this therapeutic option leads to clinical complications such as antibiotic resistance and the emergence of antibiotic-associated diseases as well as it disrupts the balance of the normal gut microbiota and causes antibiotic-associated diarrhea (AAD) (Bergogne-Berezin, 2000; Jakobsson et al., 2010; Nasiri et al., 2018). AAD, which is seen in 22% of pediatric patients (Lynne V McFarland & Goh, 2013) and approximately 10-37% of adults (>65) (Xie, Li, Wang, Li, & Chen, 2015) receiving antibiotic therapy and is associated with host-related factors such as advanced age and presence of existing diseases and which is one of the most common complications (Allen et al., 2013; L. V. McFarland, 1998), is shaped by the presence of other risk factors such as long-term antibiotic therapy, prolonged hospitalization, use of broad-spectrum antibiotics, chemotherapy history, treatment with proton pump inhibitors, and feeding with a nasogastric tube, is defined as diarrhea that occurs after treatment with antibiotics and cannot be explained by other causes (Lopes Cancado et al., 2018; Mekonnen, Merenstein, Fraser, & Marco, 2020).

Antibiotic use is the most common cause of significant changes in IM. The potential for an antimicrobial agent to affect IM is related to its spectrum of action, pharmacokinetics, dosage, and duration of administration. Antibiotics with a broad spectrum of action, antimicrobial agents that can be effective against both gram-positive and negative bacteria and/or anaerobes will have a more severe effect on the intestinal flora than narrow-spectrum antibiotics. In terms of pharmacokinetics, the speed and rate of absorption of the drug from the intestines lead to changes in the microbiota composition. In addition, the secretion of the active form of the drug with bile or saliva is also important. Both of these pharmacokinetic factors determine the final concentration of the drug in the intestinal lumen and thus the severity of the microbial change. In other words, compared to the effect of rapidly and highly absorbable oral antimicrobials on the colonic flora in the small intestine, those that are poorly absorbed can cause quite significant changes in the colon microbiota. This is also applicable for the parenteral administration of antimicrobial agents. In conclusion, active forms of some of these agents can be secreted from bile, saliva, or intestinal mucosa and cause significant changes in IM. The dose and duration of administration of an antibiotic also play a determining role in the severity of the effect formed in IM. In general, the longer the dosage and duration of administration, the more severe the effect on the microflora (Gismondo, 1998; Myers & Hawrelak, 2004).

2.Pathogenesis of antibiotic-associated diarrhea

One of the most important factors playing a role in the pathogenesis of AAD is the breaking of the colonization resistance, which consists of the competition of microbiota members with pathogens due to dysbiosis, antimicrobial peptides such as

bacteriocin secreted by the microbiota, competitive exclusion mechanisms shaped by receptors to which pathogens or their toxins bind (Mekonnen et al., 2020). Thus, a suitable environment can be created for the invasion of pathogenic microorganisms or the overgrowth of opportunistic pathogenic species endogenously found in the microbiota (Keeney, Yurist-Doutsch, Arrieta, & Finlay, 2014; L. V. McFarland, 1998). Even if the number of bacteria increases again after the formed dysbiosis, it is thought that long-term effects on the balance of the intestinal microbiota and therefore its susceptibility to diseases may continue (Croswell, Amir, Tegatz, Barman, & Salzman, 2009; Jernberg, Lofmark, Edlund, & Jansson, 2007). Therefore, AAD can lead to the prolonged hospital stay, increased health care costs, and other complications. Another factor that forms the basis of the pathogenesis of AAD is the failure of the microbiota to perform its functions for the benefit of the organism as a result of dysbiosis. As a result of the decrease in the levels of SCFA synthesized by the microbiota, NaCl absorption (Binder, 2010), and consequent fluid retention are reduced, fluid-electrolyte balance is disturbed concerning the function of the 'Na⁺ / H⁺ exchanger protein (Urdaci et al., 2018), whose expression is regulated by the microbiota and plays an important role in the fluid-electrolyte balance, bile acids are converted to secondary bile acids by microbiota members, and this transformation inhibits the transition of various opportunistic pathogens to vegetative form, especially *Cl. difficile*, opportunistic pathogens that pass into vegetative form due to disruptions in bile acid conversion due to dysbiosis may initiate the formation of AAD (Paredes-Sabja, Shen, & Sorg, 2014; Urdaci et al., 2018). Although it is thought that any antibiotic can potentially cause AAD, it has been associated with the use of broad-spectrum

antibiotics (Keeney et al., 2014), and broad-spectrum antibiotics (such as clindamycin, the cephalosporins cefixime, ceftriaxone, and amoxicillin-clavulanate) that generally target anaerobes, are poorly absorbed in the colon, or are secreted in the bile, have a higher incidence of AAD (Agamennone et al., 2018; L. V. McFarland, 1998; Mekonnen et al., 2020). Antibiotics such as broad-spectrum β -lactams, glycopeptides, and fluoroquinolones that act on anaerobes are the groups most associated with AAD (Fox, Ahuja, Robertson, Ball, & Eri, 2015).

As a result, the pathogenesis of AAD is shaped by two mechanisms as loss of colonization resistance and/or failure of the microbiota to perform its functions. As a result of loss of colonization resistance, while toxigenic diarrhea occurs with the emergence of pathogens such as *Cl. difficile*, *Salmonella spp*, *Candida Albicans*, diarrhea occurs as a result of decreased absorption of water and electrolytes as a result of the inability of the IM to perform its physiological functions (Bergogne-Berezin, 2000; L. V. McFarland, 1998).

3.*Cl. difficile* epidemiology and its role in AAD Cases

While AAD is generally known as a mild and self-limiting disease and is defined as diarrhea that occurs after antibiotic use and cannot be explained by other causes, complications caused by *Cl. difficile*, which is known to be responsible for one out of every three AAD cases, may result in severe clinical pictures ranging from diarrhea due to fluid electrolyte disorders, pseudomembranous colitis (PMC), toxic megacolon and death (Badger, Ledeboer, Graham, & Edmiston, 2012; Lopes Cancado et al., 2018). Other

identified infectious causes of AAD include *Cl. perfringens* and *Staph. Aureus* (Nasiri et al., 2018).

Cl. difficile infection (CDI) is one of the most important etiologies of nosocomial diarrhea in developed countries, as well as closely related to the increase in morbidity, length of hospitalization, and health costs, leaving *Staphylococcus aureus* behind among the factors that cause nosocomial infections (Evans & Safdar, 2015). All agents with antimicrobial activity shown among risk factors for CDI are considered risk factors for CDI as well as for AAD. In particular, clindamycin was the first antibiotic to be associated with PMC and CDI. After clindamycin, cephalosporins, amoxicillin, and penicillins have been implicated in the formation of CDI (Bartlett, 2008; Eze, Balsells, Kyaw, & Nair, 2017). The basic mechanism here is the breaking of the colonization resistance of the IM (described in the AAD ment.). Other risk factors include hospitalization history, use of feeding tubes, advanced age, immunosuppressive conditions, use of chemotherapeutic drugs (especially methotrexate), use of proton pump inhibitors, and gastrointestinal operations (Ananthakrishnan, 2011; Evans & Safdar, 2015; McDonald et al., 2012). According to the Center for Disease Control and Prevention (CDC), 94% of all CDI cases are associated with healthcare exposure (McDonald et al., 2012). The incidence of *C. difficile* in the United States is increasing rapidly. The fact that CDC stated CDI as one of the most important threats in the formation of antibiotic resistance in its 2013 report and defined it with the "Urgent threat" code emphasizes the need for urgent and aggressive action to prevent this infection. As a result of the strict health policies implemented after this report, a decrease of 41% and 29%, respectively, was reported in the incidence of Vancomycin-resistant *Enterococcus* and Multidrug-resistant

Pseudomonas aeruginosa, per the 2019 report of CDC. Despite this success, more than 35,000 people died each year due to antibiotic resistance, and 5% mortality was reported in approximately 200,000 people who caught CDI in 2017, this case/death rate is similar to the report published in 2013 and causes approximately 1 billion dollars in annual health expenditures. According to the latest CDC report, *Cl. difficile* is still in the status of "Urgent threat" (Guh et al., 2020; Prevention, 2019). CDI is a serious public health problem worldwide, responsible for 30% of AAD cases, 50-75% of antibiotic-associated colitis cases, and 90% of PMC cases (Cançado et al., 2018; McDonald et al., 2012).

The epidemiology of CDI has become clear with the cumulative evaluation of the information obtained from various studies in the historical process. The origin of information about CDI is based on bloody diarrhea, diphtheria colitis findings, and a case report of "pseudomembranous disease" reported by Finney in 1893 (Finney, 1893). *Cl. difficile* was first defined in 1935 as a Gram-positive, obligate anaerobic bacillus with subterminal/terminal spore structure as a member of the microbiota of newborns and was named *Bacillus difficilis* due to the difficulty in culturing it and took its place in the literature (Bartlett, 2008; Hall & O'toole, 1935). In the study investigating the effectiveness of penicillin in the treatment of emphysematous gangrene in the Second World War, it was revealed that the use of penicillin caused typhlitis, which is more deadly than emphysematous gangrene (Hamre, Rake, Mckee, & Macphillamy, 1943). Until 1970, a large number of studies were conducted on enterocolitis, especially after antibiotic treatment against *Staph. aureus*, and these studies are noteworthy in terms of revealing the complications related to antibiotic use and shedding light on AAD

studies, thus CDI, to be conducted in the following (Bartlett & Gorbach, 1977; Tedesco, 1982). Various studies have been carried out for the detection of *Cl. difficile* and modeling on hamsters have been a cornerstone in terms of elucidating the mechanism of AAD (Bartlett, Onderdonk, Cisneros, & Kasper, 1977). It was accepted that the cytotoxin produced by the agent is diagnostically important, PMC is directly related to the use of antibiotics, and the clinical manifestation is named pseudomembranous colitis associated with the use of antibiotics (Bartlett, Chang, Gurwith, Gorbach, & Onderdonk, 1978; W. George, 1982; W. L. George, 1984). The pathogenesis of *Cl. difficile* was revealed in studies conducted in the following years.

4.Pathogenesis of *Cl. difficile*

The ability of *Cl. difficile* form spores and the toxins it produces play an important role in the pathogenesis of CDI. While the spore form of *Cl. difficile* makes the bacterium highly resistant to environmental conditions such as disinfectant, antimicrobial agent, stomach acid, immune response, oxygen, and temperature, it can maintain its virulence in a dormant state in nature and the hospital environment. Its spore form also provides the ability to house in the host and to infect other living things with environmental contamination (Paredes-Sabja et al., 2014; Smits, Lyras, Lacy, Wilcox, & Kuijper, 2016).

The spore structure of the bacteria not only protects against environmental factors but also allows the intestinal epithelium to interact with surface receptors and to protect macrophages from phagocytosis by disrupting the structure of the phagosome membrane. Bile acids (taurocholate, glycocholate, cholate, and

deoxycholate) that accumulate as a result of dysbiosis in the intestinal tract play a role in the transition of spore form to a vegetative state. Germinal receptors that sense these bile acids lead to the activation of cortical hydrolases, which disrupt the peptidoglycan cortex layer via dipicolinic acid, which in turn reinitiates the metabolism of the spore nucleus (Paredes-Sabja et al., 2014; Seekatz & Young, 2014; Smits et al., 2016).

The causative agent in the vegetative form may present with clinical findings such as mild and self-limiting diarrhea, PMC, and toxic megacolon, which is fatal in approximately one-third of the affected patients. The causative agent which causes a wide range of clinical findings shows its pathogenicity through toxins called TcdA-TcdB, which have enterotoxin and cytotoxic activities, which cause major damage to the intestinal epithelium and induce severe inflammatory responses (Rupnik, Wilcox, & Gerding, 2009). These toxins are encoded in regions of the bacterial genome called the pathogenicity locus (PaLoc), PaLoc provides regulation and synthesis of toxins with the genes it contains (*tcdA*, *tcdB*, *tcdC*, *tcdR*, and *tcdE*). Non-toxic *Cl. difficile* strains lack the PaLoc gene locus and are thus asymptomatic (Mani & Dupuy, 2001; Sebahia et al., 2006). Even if the causative agent has the PaLoc locus, it may progress asymptotically due to the severe immunoglobulin G response against strains that produce high levels of toxins, especially ribotype 027 and less commonly ribotype 078 (Carter, Rood, & Lyras, 2012; Kyne, Warny, Qamar, & Kelly, 2000).

TcdA-TcdB toxins show epithelial cell damage through Rho GTPases from the G protein family, which have important functions such as cell differentiation, division, and control of the cytoskeleton (Özdemir & Mustafa, 2009). Rho proteins are at the center of many

cellular processes, such as the organization of the actin cytoskeleton and gene expression and they also play a role in controlling epithelial barrier function and have activities in signaling immune cells (Jank & Aktories, 2008). One of the consequences of the inactivation of Rho GTPases by TcdA-TcdB is the loss of structural integrity of the target cell as a result of the decrease in F-actin amount resulting from dysregulation of actin depolymerization (Voth & Ballard, 2005). The death of colonocytes following disruption of the actin cytoskeleton by toxins leads to disruption of tight junctions and loss of intestinal epithelial barrier function. Intestinal epithelial cells secrete cytokines as an inflammatory response to toxin exposure, which causes neutrophil infiltration in the lamina propria layer of the intestinal epithelium and activation of mast cells. This releases pro-inflammatory cytokines and neuropeptides that have devastating effects on epithelial barrier function (Pothoulakis, Castaglinuolo, & LaMont, 1998). Diarrhea, one of the characteristic features of CDI, begins after the loss of epithelial barrier function, ulceration of the lamina epithelialis fold, decrease in goblet cells, hyperplasia of enterocytes, lymphoplasmacytic cell infiltration around crypts and results in severe edema, hemorrhage, increased intestinal permeability and decreased fluid absorption in the submucosa (Carter et al., 2012; Pothoulakis et al., 1998; Smits et al., 2016).

We mentioned the role of colonization resistance created by microbiota members and bioactive compounds produced by IM in preventing the formation of CDI and AAD. *In vivo* and *in vitro* studies revealed that secondary bile acids obtained by biotransformation of primary bile acids by IM inhibit the development of *Cl. difficile*. It was reported that there is a positive correlation between secondary bile acid production and species

belonging to the *Lacnospiraceae* and *Ruminococcaceae* family from Firmicutes phylum. Researchers have associated the low number of bacteria such as Bacteroidetes and Firmicutes phyla, Clostridiales Family XI Incertae Sedis, Eubacterium in CDI cases, with these bacterial groups playing a protective role against CDI (Vincent et al., 2016; Weingarden et al., 2014). It is thought that bacterial mixtures can be used in treatment approaches that can increase the amount of secondary bile acid in the large intestine and regenerate the colonization resistance against *Cl. difficile* by restoring the microbiota (Buffie et al., 2015; Theriot, Bowman, & Young, 2016).

5.Diagnosis of *Cl. difficile*

It is important to evaluate clinical symptoms (fever, abdominal pain, and cramping, mucus or occult blood in stool, melena, or hematochezia) and safe laboratory tests together in the diagnosis of CDI. Positive tests performed only to detect the causative agent without detecting the presence of toxin indicate colonization of the bacteria rather than the presence of infection, and cause unnecessary antibiotic use and increased treatment costs for non-toxicogenic, in other words, non-CDI-producing strains. This situation both increases the risk of developing antibiotic resistance and leads to dysbiosis, opening the door to numerous metabolic disorders, especially AAD (Smits et al., 2016). CDI diagnostic methods are based on the demonstration of toxigenic *Cl. difficile* or direct toxin. Demonstration of cytotoxicity in cell culture is considered the gold standard in the diagnosis of CDI. As an alternative to this method, selective media are used for *Cl. difficile*, and in the next step, the diagnosis can be made by demonstrating the presence of the toxin in enzyme immunoassay (EIA) or cell culture (Crobach, Dekkers, Wilcox, & Kuijper, 2009). The method that finds the most use in

clinics is the demonstration of CDI toxin with EIA (Cohen et al., 2010). EIA for *Cl. difficile* antigen GDH has higher sensitivity but lower specificity than toxin EIA. Since the GDH EIA test yields positive results for both toxigenic and non-toxigenic strains, this test should always be validated by toxin detection assays. The real-time PCR test targeting the genes responsible for TcdA-TcdB production is superior to the other two tests in terms of sensitivity and specificity and has been approved by the FDA (Ananthakrishnan, 2011; Crobach et al., 2009). The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases recommends the use of a two-step test algorithm, consisting of the detection of the agent and free toxins in the stool, in the diagnosis of *Cl. Difficile* (Crobach et al., 2009). The point that should not be forgotten in the diagnosis of CDI is to distinguish between infection and colonization. Because it is essential to determine the treatment protocols according to this distinction.

6. Standard treatment options for CDI

Vancomycin or metronidazole are among the first-line treatments in CDI, but reinfection occurs in 20-35% of these cases following discontinuation of antibiotic therapy (Cai et al., 2018; Kuipers & Surawicz, 2008). In cases where the clinical manifestation is mild, optional use of metronidazole is recommended, while in moderately severe cases, hospitalization and metronidazole treatment are recommended. In severe cases, vancomycin can be used with or without metronidazole. In very severe cases, it was reported that fidaxomicin and surgical consultation options can be considered. In phase studies comparing fidaxomicin with vancomycin, its efficacy was found to be equivalent, while the recurrence rate of fidaxomicin (fidaxomicin

15%, vancomycin 35%) was reported to be lower. Despite its superiority over vancomycin in recurrence rate, it has not found sufficient use in clinical applications due to its high cost (Leffler & Lamont, 2015) . Regardless of the treatment option, in case of recurrence despite success in the first application or if success is not achieved in the first application, fecal microbiota transplantation (FMT) emerges as a treatment option if no results can be obtained due to antibiotic resistance and treatment costs that develop in subsequent treatment applications (Cohen et al., 2010; Leffler & Lamont, 2015).

7.As an alternative treatment approach to CDI: FMT

In the standard treatment protocols of CDI, since the first recurrence rate is 10-35% and the second recurrence is 35-65% (Ananthakrishnan, 2011), due to the high cost of treatment, the formation of antimicrobial resistance, and the decrease in the effectiveness of vancomycin-metronidazole treatment in recent years, the search for alternative treatments began. Among alternative treatment approaches such as immunotherapy and probiotic use, FMT has been a silver lining in the treatment of CDI due to the high success rate reported in various studies and the very low rate of recurrence.

Although FMT is known as a new treatment approach by name, it is a technique that was used centuries ago as an application. The first reported use of FMT dates back to China (4th century), where human feces was referred to as "yellow soup" or "golden syrup", where it was used orally in cases of severe diarrhea and food poisoning. In the next report, it is known that in the 16th century, Li Shizhen used fermented and fresh stool suspensions to treat

constipation, severe diarrhea, fever, and vomiting (Zhang et al., 2016). It was stated that since the 17th century in veterinary medicine, an application called "transfaunation" has been made by the Italian surgeon Acquapendente, which is applied both orally and rectally to treat ruminant animals (Brandt et al., 2012; Eiseman, Silen, Bascom, & Kauvar, 1958). The first report of the medical literature was recorded with the successful use of FMT for PMC. The first FMT report for the treatment of recurrent CDI was reported in 1983 (Schwan, Sjölin, Trottestam, & Aronsson, 1983). The first randomized controlled study carried out in this area was carried out in 2013. The study showed that 81% of patients with recurrent CDI were treated with FMT in combination with lavage, 23% in the application of vancomycin alone, 31% in the combination of vancomycin and intestinal lavage, and that FMT had a more significant efficacy compared to the use of antibiotics (van Nood et al., 2013). A systematic review reported that in studies conducted on *C. Difficile* between 1981 and 2013, the efficacy of FMT varied between 87.8% and 90.0% in recurrent FMT treatments and was superior to vancomycin (Camarota et al., 2015; Wang et al., 2017). After the positive results, FMT applications gained momentum in CDI (Debast, Bauer, & Kuijper, 2014). It was reported that the application of FMT as early as possible, especially in severe and fulminant CDI, is important in minimizing the severity of infection and recurrence (Agrawal, 2020).

In a study examining the long-term effects of FMT in *Cl. difficile* infection, 90% of the cases did not experience recurrence for 3 months, and in most cases, the symptom-free period continued for years. In the same study, it was reported for the first time that the effectiveness of FMT decreased and the recurrence rate increased in

elderly individuals (Li, Cai, Wang, Xu, & Fang, 2016). In parallel with this study, the treatment rate of 68% and the recurrence rate of 30% in 75 patients with a mean age of 76 showed that the effectiveness of FMT decreased (Luo, Tixier, & Grinspan, 2020).

In the period until the number of studies on FMT reaches a certain level, due to the limited information on the microbiota, the transmission of infection in some cases (It was reported in the study that those who gave stool samples due to the COVID19 pandemic should be examined for suspected coronavirus (Khanna & Pardi, 2020), albeit in a small number of cases, perforations due to the application method, deaths due to aspiration, the lack of standardization of the treatment protocol and the long-term effects of the application are unknown, FMT applications have been of concern and widespread use has taken time (Petrof et al., 2013). With the increasing number of studies, the Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Wang et al., 2017) has included FMT in its treatment guide in NICE (National Institute for Health and Care Excellence) and PHE (National Public Health Institution) in England (Cohen et al., 2010; Mullish & Williams, 2018).

There is no standard protocol in the MT application, but the basic principle of the application can be explained as follows: First, the donor is subjected to various health screenings and laboratory analyses, 50-60 g of feces from a suitable donor are mixed with 250-300 mL of reconstitution solution (mostly saline) and suspended before passing through the filter. Transplants are either prepared from fresh feces or pre-prepared using cryoprotectants such as glycerol and can be stored frozen. The transplant can be transferred to the recipient via the upper gastrointestinal (nasogastric or

nasoenteric tube) or lower gastrointestinal tract (enema or colonoscopy) (Bakken et al., 2011; Cammarota et al., 2015; Mullish & Williams, 2018). Due to the complications caused by the difficulty in the application route and the invasive procedures required by the application, researchers are working to transform FMT into an ingestible capsule or easily drinkable form that consists of microorganisms selected specifically for the infection (Kao et al., 2017). In addition, stool banks have been established to standardize FMT protocols and increase patient safety. Thanks to the centralized donor screenings of stool banks, it has become possible to find the appropriate donor and to apply FMT treatment safely as soon as possible (Cammarota et al., 2015; Chen et al., 2021).

The basic mechanism of FMT is recolonization of the colon with healthy donor microbiota and increases in the secondary bile acid production and antimicrobial peptides that inhibit the growth of *Cl. difficile*, strengthening in the epithelial defense barrier through SCFA, reduction in the effects of oxidative stress, increase in the mucin secretion and competition for critical nutrient sources such as cysteine, and colonization by various mechanisms, including resistance is reshaped, and *Cl. difficile* is excluded from the niche (Agrawal, 2020; Alexander Khoruts & Sadowsky, 2016; Rupnik et al., 2009). The reliability and effectiveness of the FMT application have been demonstrated by studies conducted in recent years, and its use has become indispensable especially in recurrent CDI cases (Leffler & Lamont, 2015; Yang & Yang, 2019).

8. Conclusion

Despite joint efforts to prevent *C. difficile* infection and develop treatment strategies, the incidence of infection is still not

controlled. Alternative treatment approaches were needed because of the disadvantages of standard treatments such as recurrence, cost, and antibiotic resistance. Our available data on FMT show that CDI has a very high success rate. Despite the clinical success of FMT, the method applied in the treatment has not turned into a common protocol and its mechanism of action has not been fully elucidated yet. In addition, it should be noted that uncertainties regarding age groups and differences in the route of administration continue. Elimination of existing uncertainties about FMT and progress in other alternative treatment options (use of toxin binders, development of toxoid vaccine and immunoglobulin G therapy) will play a decisive role in the future incidence of *Cl. difficile* infection.

References

Agamennone, V., Krul, C. A. M., Rijkers, G., & Kort, R. (2018). A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. *BMC Gastroenterol*, 18(1), 103. doi:10.1186/s12876-018-0831-x

Agrawal, G. (2020). Fecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile* in high-risk older adults: treat early, treat often. In (pp. 1-3): Springer.

Allen, S. J., Wareham, K., Wang, D., Bradley, C., Hutchings, H., Harris, W., . . . Mack, D. (2013). Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 382(9900), 1249-1257. doi:10.1016/S0140-6736(13)61218-0

Ananthakrishnan, A. N. (2011). *Clostridium difficile* infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 8(1), 17-26. doi:10.1038/nrgastro.2010.190

Badger, V. O., Ledebor, N. A., Graham, M. B., & Edmiston, C. E., Jr. (2012). *Clostridium difficile*: epidemiology, pathogenesis, management, and prevention of a recalcitrant healthcare-associated pathogen. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 36(6), 645-662. doi:10.1177/0148607112446703

Bakken, J. S., Borody, T., Brandt, L. J., Brill, J. V., Demarco, D. C., Franzos, M. A., . . . Fecal Microbiota Transplantation, W. (2011). Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9(12), 1044-1049. doi:10.1016/j.cgh.2011.08.014

Bartlett, J. G. (2008). Historical perspectives on studies of *Clostridium difficile* and *C. difficile* infection. *Clin Infect Dis*, 46 Suppl 1(Supplement_1), S4-11. doi:10.1086/521865

Bartlett, J. G., Chang, T. W., Gurwith, M., Gorbach, S. L., & Onderdonk, A. B. (1978). Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *New England journal of medicine*, 298(10), 531-534.

Bartlett, J. G., & Gorbach, S. L. (1977). Pseudomembranous enterocolitis (antibiotic-related colitis). *Adv Intern Med*, 22, 455-476. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/320848>

Bartlett, J. G., Onderdonk, A. B., Cisneros, R. L., & Kasper, D. L. (1977). Clindamycin-associated colitis due to a toxin-producing species of *Clostridium* in hamsters. *Journal of Infectious Diseases*, 136(5), 701-705.

Bergogne-Berezin, E. (2000). Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. *Int J Antimicrob Agents*, 16(4), 521-526. doi:10.1016/s0924-8579(00)00293-4

Binder, H. J. (2010). Role of colonic short-chain fatty acid transport in diarrhea. *Annu Rev Physiol*, 72, 297-313. doi:10.1146/annurev-physiol-021909-135817

Brandt, L. J., Aroniadis, O. C., Mellow, M., Kanatzar, A., Kelly, C., Park, T., . . . Surawicz, C. (2012). Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol*, 107(7), 1079-1087. doi:10.1038/ajg.2012.60

Buffie, C. G., Bucci, V., Stein, R. R., McKenney, P. T., Ling, L., Gobourne, A., . . . Pamer, E. G. (2015). Precision microbiome

reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature*, 517(7533), 205-208. doi:10.1038/nature13828

Cai, J., Zhao, C., Du, Y., Zhang, Y., Zhao, M., & Zhao, Q. (2018). Comparative efficacy and tolerability of probiotics for antibiotic-associated diarrhea: Systematic review with network meta-analysis. *United European Gastroenterol J*, 6(2), 169-180. doi:10.1177/2050640617736987

Cammarota, G., Masucci, L., Ianiro, G., Bibbo, S., Dinioi, G., Costamagna, G., . . . Gasbarrini, A. (2015). Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 41(9), 835-843. doi:10.1111/apt.13144

Cançado, G. G. L., Silva, R. O. S., Rupnik, M., Nader, A. P., de Carvalho, J. S., de Mattos Paixao, G. M., . . . Vilela, E. G. (2018). Clinical epidemiology of *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea in a university hospital of Brazil. *Anaerobe*, 54, 65-71.

Carter, G. P., Rood, J. I., & Lyras, D. (2012). The role of toxin A and toxin B in the virulence of *Clostridium difficile*. *Trends Microbiol*, 20(1), 21-29. doi:10.1016/j.tim.2011.11.003

Chen, J., Zaman, A., Ramakrishna, B., & Olesen, S. W. (2021). Stool banking for fecal microbiota transplantation: methods and operations at a large stool bank. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 281.

Cohen, S. H., Gerding, D. N., Johnson, S., Kelly, C. P., Loo, V. G., McDonald, L. C., . . . Infectious Diseases Society of, A.

(2010). Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*, 31(5), 431-455. doi:10.1086/651706

Crobach, M. J., Dekkers, O. M., Wilcox, M. H., & Kuijper, E. J. (2009). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect*, 15(12), 1053-1066. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.03098.x

Croswell, A., Amir, E., Tegatz, P., Barman, M., & Salzman, N. H. (2009). Prolonged impact of antibiotics on intestinal microbial ecology and susceptibility to enteric *Salmonella* infection. *Infect Immun*, 77(7), 2741-2753. doi:10.1128/IAI.00006-09

Debast, S. B., Bauer, M. P., & Kuijper, E. J. (2014). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*, 20 Suppl 2, 1-26. doi:10.1111/1469-0691.12418

Eiseman, B., Silen, W., Bascom, G. S., & Kauvar, A. J. (1958). Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*, 44(5), 854-859.

Evans, C. T., & Safdar, N. (2015). Current Trends in the Epidemiology and Outcomes of *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*, 60 Suppl 2(suppl_2), S66-71. doi:10.1093/cid/civ140

Eze, P., Balsells, E., Kyaw, M. H., & Nair, H. (2017). Risk factors for *Clostridium difficile* infections - an overview of the

evidence base and challenges in data synthesis. *J Glob Health*, 7(1), 010417. doi:10.7189/jogh.07.010417

Finney, J. (1893). Gastro-enterostomy for cicatrizing ulcer of pylorus. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 4, 53.

Fox, M. J., Ahuja, K. D., Robertson, I. K., Ball, M. J., & Eri, R. D. (2015). Can probiotic yogurt prevent diarrhoea in children on antibiotics? A double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMJ open*, 5(1), e006474.

George, W. (1982). Postoperative pseudomembranous enterocolitis, staphylococcal enterocolitis and *Clostridium difficile* (antimicrobial-associated) diarrhea. *Intra-abdominal infection*. New York: McGraw-Hill, 286-299.

George, W. L. (1984). Antimicrobial agent-associated colitis and diarrhea: historical background and clinical aspects. *Rev Infect Dis*, 6 Suppl 1(Supplement_1), S208-213. doi:10.1093/clinids/6.supplement_1.s208

Gismondo, M. (1998). Antibiotic impact on intestinal microflora. *Gastroenterol Int*, 11(1), 29-30.

Guh, A. Y., Mu, Y., Winston, L. G., Johnston, H., Olson, D., Farley, M. M., . . . Dumyati, G. K. (2020). Trends in US burden of *Clostridioides difficile* infection and outcomes. *New England Journal of Medicine*, 382(14), 1320-1330.

Hall, I. C., & O'toole, E. (1935). Intestinal flora in new-born infants: with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *American journal of diseases of children*, 49(2), 390-402.

Hamre, D. M., Rake, G., Mckee, C. M., & Macphillamy, H. B. (1943). The Toxicity of Penicillin as prepared for Clinical Use. *American Journal of Medical Sciences*, 206(5), 642-652.

Jakobsson, H. E., Jernberg, C., Andersson, A. F., Sjölund-Karlsson, M., Jansson, J. K., & Engstrand, L. (2010). Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PloS one*, 5(3), e9836.

Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Nageshwar Reddy, D. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*, 21(29), 8787-8803. doi:10.3748/wjg.v21.i29.8787

Jank, T., & Aktories, K. (2008). Structure and mode of action of clostridial glucosylating toxins: the ABCD model. *Trends Microbiol*, 16(5), 222-229. doi:10.1016/j.tim.2008.01.011

Jernberg, C., Lofmark, S., Edlund, C., & Jansson, J. K. (2007). Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*, 1(1), 56-66. doi:10.1038/ismej.2007.3

Kao, D., Roach, B., Silva, M., Beck, P., Rioux, K., Kaplan, G. G., . . . Louie, T. (2017). Effect of Oral Capsule- vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 318(20), 1985-1993. doi:10.1001/jama.2017.17077

Keeney, K. M., Yurist-Doutsch, S., Arrieta, M. C., & Finlay, B. B. (2014). Effects of antibiotics on human microbiota and subsequent disease. *Annu Rev Microbiol*, 68, 217-235. doi:10.1146/annurev-micro-091313-103456

Khanna, S., & Pardi, D. (2020). Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridioides difficile* infection: The COVID-19 Era. *Am J Gastroenterol*, 115(7), 971-974. doi:10.14309/ajg.0000000000000689

Khoruts, A., & Sadowsky, M. J. (2016). Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 13(9), 508-516. doi:10.1038/nrgastro.2016.98

Khoruts, A., Staley, C., & Sadowsky, M. J. (2021). Faecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile*: mechanisms and pharmacology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 18(1), 67-80. doi:10.1038/s41575-020-0350-4

Kuipers, E. J., & Surawicz, C. M. (2008). *Clostridium difficile* infection. *Lancet*, 371(9623), 1486-1488. doi:10.1016/S0140-6736(08)60635-2

Kyne, L., Warny, M., Qamar, A., & Kelly, C. P. (2000). Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med*, 342(6), 390-397. doi:10.1056/NEJM200002103420604

Leffler, D. A., & Lamont, J. T. (2015). *Clostridium difficile* infection. *New England Journal of Medicine*, 372(16), 1539-1548.

Li, Y. T., Cai, H. F., Wang, Z. H., Xu, J., & Fang, J. Y. (2016). Systematic review with meta-analysis: long-term outcomes of faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 43(4), 445-457. doi:10.1111/apt.13492

Lin, L., & Zhang, J. (2017). Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol*, 18(1), 2. doi:10.1186/s12865-016-0187-3

Lopes Cancado, G. G., Silveira Silva, R. O., Rupnik, M., Nader, A. P., Starling de Carvalho, J., Miana de Mattos Paixao, G., . . . Vilela, E. G. (2018). Clinical epidemiology of *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea in a university hospital of Brazil. *Anaerobe*, 54, 65-71. doi:10.1016/j.anaerobe.2018.08.005

Luo, Y., Tixier, E. N., & Grinspan, A. M. (2020). Fecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile* in high-risk older adults is associated with early recurrence. *Dig. Dis. Sci.*

Macpherson, A. J., & Harris, N. L. (2004). Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 4(6), 478-485.

Mani, N., & Dupuy, B. (2001). Regulation of toxin synthesis in *Clostridium difficile* by an alternative RNA polymerase sigma factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(10), 5844-5849. doi:10.1073/pnas.101126598

McDonald, L. C., Lessa, F., Sievert, D., Wise, M., Herrera, R., Gould, C., . . . Fridkin, S. (2012). Vital signs: preventing *Clostridium difficile* infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 61, 1-6.

McFarland, L. V. (1998). Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis*, 16(5), 292-307. doi:10.1159/000016879

McFarland, L. V., & Goh, S. (2013). Preventing pediatric antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections

with probiotics: a meta-analysis. *World Journal of Meta-Analysis*, 1(3), 102-120.

Mekonnen, S. A., Merenstein, D., Fraser, C. M., & Marco, M. L. (2020). Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Curr Opin Biotechnol*, 61, 226-234. doi:10.1016/j.copbio.2020.01.005

Mullish, B. H., & Williams, H. R. (2018). Clostridium difficile infection and antibiotic-associated diarrhoea. *Clin Med (Lond)*, 18(3), 237-241. doi:10.7861/clinmedicine.18-3-237

Myers, S. P., & Hawrelak, J. (2004). The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Altern Med Rev*, 9(2), 180-197.

Nasiri, M. J., Goudarzi, M., Hajikhani, B., Ghazi, M., Goudarzi, H., & Pouriran, R. (2018). Clostridioides (Clostridium) difficile infection in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Anaerobe*, 50, 32-37. doi:10.1016/j.anaerobe.2018.01.011

Özdemir, A., & Mustafa, A. (2009). Rho Kinaz ve Apoptoz. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(2), 1-9.

Paredes-Sabja, D., Shen, A., & Sorg, J. A. (2014). Clostridium difficile spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins. *Trends Microbiol*, 22(7), 406-416. doi:10.1016/j.tim.2014.04.003

Petrof, E. O., Gloor, G. B., Vanner, S. J., Weese, S. J., Carter, D., Daigneault, M. C., . . . Allen-Vercoe, E. (2013). Stool substitute transplant therapy for the eradication of Clostridium difficile infection: ‘RePOOPulating’ the gut. *Microbiome*, 1(1), 1-12.

Pothoulakis, C., Castagliuolo, I., & LaMont, J. T. (1998). Nerves and Intestinal Mast Cells Modulate Responses to Enterotoxins. *News Physiol Sci*, 13(2), 58-63. doi:10.1152/physiologyonline.1998.13.2.58

Prevention, C. f. D. C. a. (2019). *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019* Retrieved from www.cdc.gov/DrugResistance/Biggest-Threats.html.

Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., . . . Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464(7285), 59-65. doi:10.1038/nature08821

Rupnik, M., Wilcox, M. H., & Gerding, D. N. (2009). Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*, 7(7), 526-536. doi:10.1038/nrmicro2164

Schwan, A., Sjölin, S., Trottestam, U., & Aronsson, B. (1983). Relapsing clostridium difficile enterocolitis cured by rectal infusion of homologous faeces. *Lancet*, 2(8354), 845. doi:10.1016/s0140-6736(83)90753-5

Sebaihia, M., Wren, B. W., Mullany, P., Fairweather, N. F., Minton, N., Stabler, R., . . . Wang, H. (2006). The multidrug-resistant human pathogen Clostridium difficile has a highly mobile, mosaic genome. *Nature genetics*, 38(7), 779-786.

Seekatz, A. M., & Young, V. B. (2014). Clostridium difficile and the microbiota. *J Clin Invest*, 124(10), 4182-4189. doi:10.1172/JCI72336

Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C., & Finlay, B. B. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*, 90(3), 859-904. doi:10.1152/physrev.00045.2009

Smits, W. K., Lyras, D., Lacy, D. B., Wilcox, M. H., & Kuijper, E. J. (2016). Clostridium difficile infection. *Nat Rev Dis Primers*, 2(1), 16020. doi:10.1038/nrdp.2016.20

Tedesco, F. J. (1982). Pseudomembranous colitis: pathogenesis and therapy. *Med Clin North Am*, 66(3), 655-664. doi:10.1016/s0025-7125(16)31413-4

Theriot, C. M., Bowman, A. A., & Young, V. B. (2016). Antibiotic-Induced Alterations of the Gut Microbiota Alter Secondary Bile Acid Production and Allow for Clostridium difficile Spore Germination and Outgrowth in the Large Intestine. *mSphere*, 1(1), e00045-00015. doi:10.1128/mSphere.00045-15

Tungland, B. (2018). *Human Microbiota in Health and Disease: From Pathogenesis to Therapy* (Vol. 1).

Urdaci, M. C., Lefevre, M., Lafforgue, G., Cartier, C., Rodriguez, B., & Fioramonti, J. (2018). Antidiarrheal Action of Bacillus subtilis CU1 CNCM I-2745 and Lactobacillus plantarum CNCM I-4547 in Mice. *Front Microbiol*, 9, 1537. doi:10.3389/fmicb.2018.01537

van der Waaij, D., Berghuis-de Vries, J. M., & Lekkerkerk, L.-v. (1971). Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice. *J Hyg (Lond)*, 69(3), 405-411. doi:10.1017/s0022172400021653

van Nood, E., Vrieze, A., Nieuwdorp, M., Fuentes, S., Zoetendal, E. G., de Vos, W. M., . . . Keller, J. J. (2013). Duodenal

infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*, 368(5), 407-415. doi:10.1056/NEJMoa1205037

Vincent, C., Miller, M. A., Edens, T. J., Mehrotra, S., Dewar, K., & Manges, A. R. (2016). Bloom and bust: intestinal microbiota dynamics in response to hospital exposures and *Clostridium difficile* colonization or infection. *Microbiome*, 4, 12. doi:10.1186/s40168-016-0156-3

Voth, D. E., & Ballard, J. D. (2005). *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev*, 18(2), 247-263. doi:10.1128/CMR.18.2.247-263.2005

Wang, B., Yao, M., Lv, L., Ling, Z., & Li, L. (2017). The human microbiota in health and disease. *Engineering*, 3(1), 71-82.

Weingarden, A. R., Chen, C., Bobr, A., Yao, D., Lu, Y., Nelson, V. M., . . . Khoruts, A. (2014). Microbiota transplantation restores normal fecal bile acid composition in recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 306(4), G310-319. doi:10.1152/ajpgi.00282.2013

Whitman, W. B., Coleman, D. C., & Wiebe, W. J. (1998). Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(12), 6578-6583. doi:10.1073/pnas.95.12.6578

Xie, C., Li, J., Wang, K., Li, Q., & Chen, D. (2015). Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in older patients: a systematic review. *Travel Med Infect Dis*, 13(2), 128-134. doi:10.1016/j.tmaid.2015.03.001

Yadav, M., Verma, M. K., & Chauhan, N. S. (2018). A review of metabolic potential of human gut microbiome in human nutrition. *Arch Microbiol*, 200(2), 203-217. doi:10.1007/s00203-017-1459-x

Yang, J., & Yang, H. (2019). Non-antibiotic therapy for *Clostridioides difficile* infection: a review. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 56(7), 493-509. doi:10.1080/10408363.2019.1648377

Zhang, S., Palazuelos-Munoz, S., Balsells, E. M., Nair, H., Chit, A., & Kyaw, M. H. (2016). Cost of hospital management of *Clostridium difficile* infection in United States-a meta-analysis and modelling study. *BMC Infect Dis*, 16(1), 447. doi:10.1186/s12879-016-1786-6