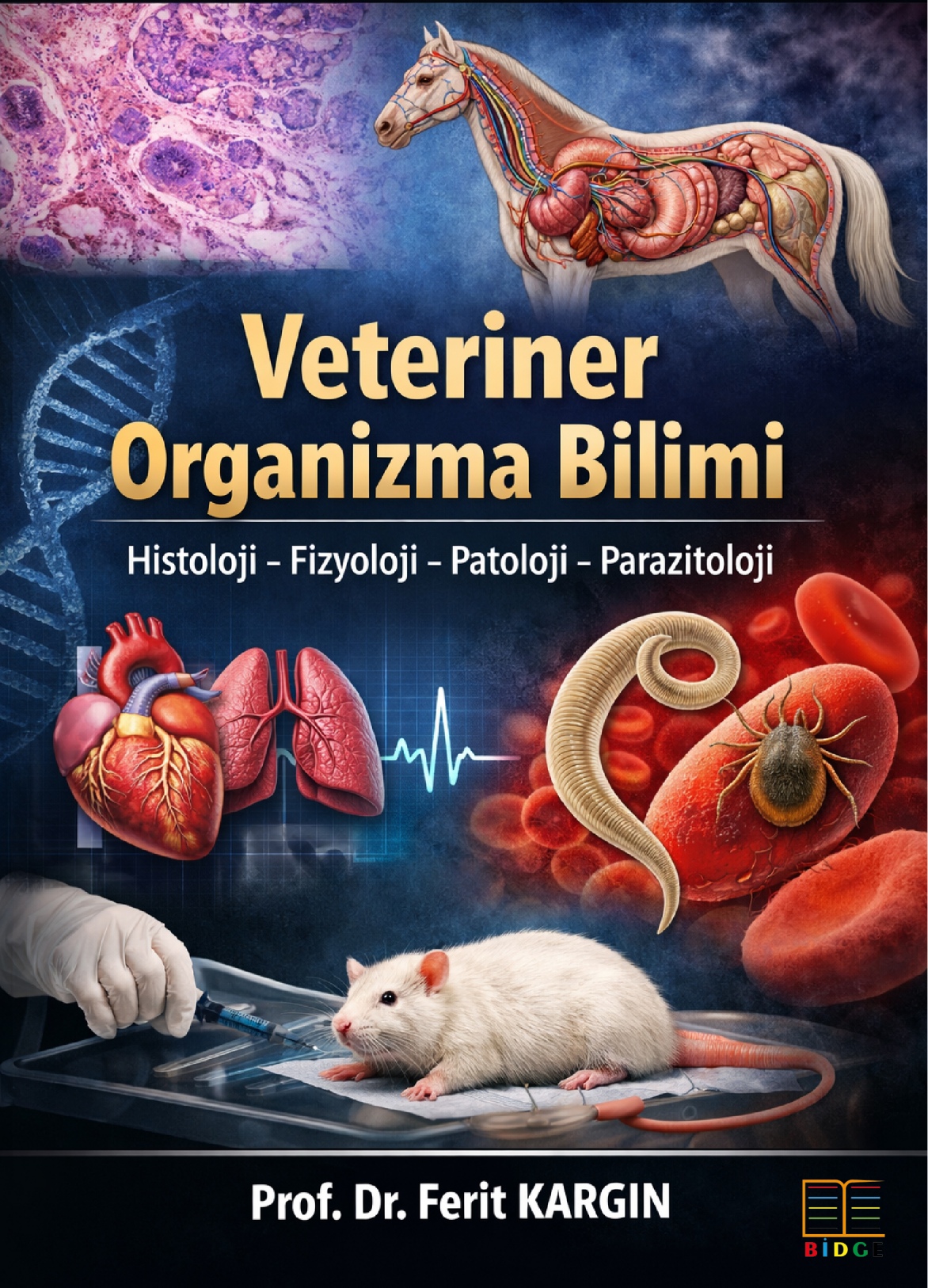




Veteriner Organizma Bilimi

Histoloji – Fizyoloji – Patoloji – Parazitoloji

Prof. Dr. Ferit KARGIN



BİDGE Yayınları

**Veteriner Organizma Bilimi: Histoloji–fizyoloji–patoloji–
parazitoloji**

Editör: PROF. DR. FERİT KARGIN

ISBN: 978-625-8567-66-3

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2025-12-25

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



ÖNSÖZ

Veteriner Organizma Bilimi; histoloji, fizyoloji, patoloji ve parazitolojiyi ortak bir kuramsal zeminde birleştirerek organizmayı “yapı–işlev–hastalık–etken” sürekliliği içinde açıklamayı amaçlayan bütüncül bir yaklaşımdır. Bu kitap, hücre ve dokudan organa uzanan düzeylerde normalin bilimsel temellerini ortaya koyarken, patolojik süreçleri ve paraziter etkileşimleri aynı kavramsal çerçevede ilişkilendirerek tanısallık düşünmeyi güçlendirmeyi hedeflemektedir.

Güncel veteriner biliminde standardize ölçüm ve kanıta dayalı yorumlama gereksinimi artmaktadır; dijital fizyoloji ve veri standardizasyonu yaklaşımları klinik karar süreçlerini destekleyen önemli araçlar sunmaktadır.

Bağırsak bariyeri–immün düzenleme eksenini (SCFA/bütirat) ile kronik zoonozların sürdü sağlığına yansımaları gibi örnekler üzerinden disiplinler arası okuma desteklenmiştir; patogenezi ile lezyon arasındaki nedensel bağın kurulması merkeze alınmıştır.

Eserin; veteriner fakültesi öğrencileri ve uygulayıcılar için, temel bilgiyi klinik akıl yürütmeye bütünleştiren kısa, sistematik ve güncel bir başvuru kaynağı olması dileğiyle...

Prof. Dr. Ferit KARGIN

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ

İÇİNDEKİLER

VETERİNER AĞRI YÖNETİMİNDE DİJİTAL KARAR DESTEĞİ: KEDİ GRİMACE ÖLÇEĞİ VE OTOMATİK SKORLAMA	1
--	---

EBRU YALÇIN

KISA ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİ İLE COCCIDIOSIS YÖNETİMİ: DOĞAL VE SÜRDÜRÜLEBİLİR YAKLAŞIMLAR	12
--	----

NESLİHAN ÖLMEZ, MÜKREMİN ÖLMEZ

VETERİNER PRATİĞİNDE DİJİTAL FİZYOLOJİ: TANI VE İZLEM, TELE-VETERİNERLİK, SÜRÜ YÖNETİMİ VE EĞİTİM	45
---	----

EBRU YALÇIN

SOX PROTEİNLERİ VE MOLEKÜLER ETKİLEŞİMLERİ ...	63
--	----

*UĞUR TOPALOĞLU, SAKİNE SİDAL GÜMÜŞ, MEHMET ERDEM
AKBALIK*

SİĞİR TÜBERKÜLOZUNDA PATOMORFOLOJİ	94
--	----

NİHAT YUMUŞAK

KÜÇÜK RUMİNANTLARIN BEYAZ KAS HASTALIĞINDA PATOMORFOLOJİ	105
---	-----

NİHAT YUMUŞAK

BÖLÜM 1

VETERİNER AĞRI YÖNETİMİNDE DİJİTAL KARAR DESTEĞİ: KEDİ GRIMACE ÖLÇEĞİ ve OTOMATİK SKORLAMA

EBRU YALÇIN¹

Giriş

Ağrı, yalnızca bir “semptom” değil; iyileşme hızını, komplikasyon riskini, davranışı ve hayvan refahını doğrudan etkileyen klinik bir değişkendir. Bu yüzden güncel veteriner kılavuzları, ağrının tanınması ve düzenli olarak değerlendirilmesini etkili analjezi yönetiminin temel koşulu olarak ele alır. Hem AAHA (köpek ve kediler) hem de ISFM (kediler) kılavuzları, yapılandırılmış ağrı değerlendirmesi ve ekip içi tutarlı yaklaşımın önemini özellikle vurgular (Gruen vd., 2022; Steagall vd., 2022). Ayrıca WSAVA’nın güncellenmiş ağrı kılavuzları, klinik ekiplerin günlük uygulamada kolayca kullanabileceği değerlendirme ilkelerini ve ağrı yönetiminde standartlaşmayı öne çıkarır (Monteiro vd., 2023).

¹ Dr. Arş. Gör., Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, KUTLAB Dijital Fizyoloji Lab, ORCID: 0000-0003-1756-1288.

Kedilerde ağrı değerlendirmesi ise ayrı bir güçlük alanıdır. Kediler ağrı belirtilerini daha kolay maskeleyebilir, klinik ortam stresi davranışı değiştirebilir ve gözlemciler arası değişkenlik skorlama tutarlılığını azaltabilir. Bu nedenle, hızlı uygulanabilen, eğitimle standardize edilebilen ve değişime duyarlı ölçeklere ihtiyaç vardır. Yüz ifadesine dayalı “grimace scale” yaklaşımı bu ihtiyaca yanıt veren güçlü bir çerçevedir. Feline Grimace Scale (FGS), doğal koşullarda akut ağrılı kedilerde geliştirilmiş ve doğrulanmış bir araç olarak, klinikte pratik bir ağrı taraması ve izlem aracı sunar (Evangelista vd., 2019).

Son yıllarda dijital karar destek yaklaşımları, FGS gibi ölçekleri daha tutarlı ve ölçeklenebilir hale getirmeyi hedeflemektedir. Görüntüden otomatik ağrı tanıma çalışmaları, kedi yüz görüntülerinde ağrı ile ilişkili örüntülerin derin öğrenme ile yakalanabileceğini göstermiştir (Feighelstein vd., 2022). FGS özelinde geliştirilen modeller ise yüz işaret noktaları ve ağrı skorunu tahmin eden, akıllı telefon uygulamalarına uygun mimariler ortaya koymuştur (Steagall vd., 2023). Bununla birlikte yapay zeka sistemlerinin klinikte “tek başına karar verici” olarak konumlanması risklidir. Nitekim 2025 tarihli bir çalışma, farklı sohbet botlarının FGS skorları ile uzman değerlendirici arasındaki uyumunun çoğu senaryoda yetersiz kaldığını ve analjezi eşiği çevresinde klinik açıdan kritik sapmalar oluşabileceğini raporlamıştır (Ngai vd., 2025). Bu bulgular, dijital araçların en güvenli rolünün “öneri ve standardizasyon desteği” olduğunu; nihai klinik kararın ise muayene bulguları ve klinik bağlamla birlikte hekim tarafından verilmesi gerektiğini destekler.

Kedi Grimace Ölçeği: Klinik Karar İçin Hızlı ve Standardize Bir “Ortak Dil”

Kedi Grimace Ölçeği (Feline Grimace Scale, FGS), kedilerde akut ağrıya eşlik eden yüz ifadelerini beş yüz bölgesi üzerinden puanlamaya dayanan ve klinikte hızlı uygulanabilen bir değerlendirme aracıdır. Ölçekte kulak pozisyonu, orbital sıkma, burun-ağız (muzzle) gerginliği, bıyık değişimleri ve baş pozisyonu ayrı ayrı değerlendirilir. Ölçeğin geliştirilip doğrulandığı ilk çalışmada, doğal olarak ağrılı kedilerde analjezi sonrası yüz ifadesindeki değişim de izlenmiş; böylece FGS’nin hem ağrıyı ayırt edebildiği hem de analjeziye yanıtı yansıtabilen, yani değişime duyarlı bir araç olabileceği gösterilmiştir (Evangelista vd., 2019).

FGS’nin klinik değeri, yalnızca tek bir anda “puan” vermesiyle sınırlı değildir. Aynı hastada zaman içinde tekrarlandığında, analjeziye yanıtın izlenmesine de olanak tanır. Bu nedenle özellikle post-operatif dönem gibi ağrının kısa süre içinde değişebildiği durumlarda, kısa aralıklarla yeniden değerlendirme yapmayı kolaylaştıran pratik bir çerçeve sunar. Klinik koşullarda kullanımını inceleyen çalışma da ölçeğin gerçek zamanlı değerlendirmeye uygun olduğunu ve rutin iş akışına entegre edilebileceğini göstermiştir (Evangelista vd., 2020).

Bununla birlikte FGS’nin güvenilirliği, ekip içinde ortak bir puanlama yaklaşımı oluşturulmasına bağlıdır. Eğitim müdahalesinin etkisini değerlendiren çalışma, kısa bir eğitimin hekimler arası uyumu ve puanlama güvenilirliğini artırabildiğini göstermektedir. Bu bulgu, FGS’nin tek bir kişinin yorumu olarak değil, ekip standardı şeklinde uygulanmasının daha güçlü sonuçlar üreteceğini düşündürür (Robinson & Steagall, 2024).

Kılavuzlar da bu çerçeveyi destekler. AAHA ağrı yönetimi kılavuzu ağrının tanınması ve düzenli değerlendirilmesini ağrı yönetiminin temel bileşeni olarak ele alırken, ISFM kedilerde akut

ağrı kılavuzu değerlendirme ve izlem döngüsünün klinik kararlarla birlikte yürütülmesini özellikle vurgular (Gruen vd., 2022; Steagall vd., 2022). Benzer şekilde WSAVA'nın güncellenmiş ağrı kılavuzları, günlük pratikte uygulanabilir değerlendirme ilkelerini ve ekip içi standardizasyonun önemini öne çıkarır (Monteiro vd., 2023).

Klinik İş Akışında Görsel Veri: Görüntü Standardizasyonu ve Kalite Kontrol Neden Gerekli?

FGS'nin "dijital karar desteği"ne dönüşmesi, genellikle görüntü (fotoğraf veya kısa video) tabanlı bir iş akışını gerektirir. Ancak burada belirleyici unsur, görüntü kalitesidir. Yüzün net görünmemesi, ışığın yetersiz olması, başın aşırı dönük olması, tüylerin kritik bölgeleri kapatması veya hareket bulanıklığı gibi etkenler hem insan puanlamasını hem de otomatik sistemlerin performansını bozar. Bu nedenle klinikte çok kısa bir "görüntü kalite kontrol" rutini, ölçeğin güvenilirliğini belirgin biçimde artırır.

FGS'nin geliştirilmesinde kullanılan yöntem, kedilerin mümkün olduğunca "rahatsız edilmeden" video kaydı alınmasına dayanır. Bu yaklaşımın klinik karşılığı şudur: hasta sakinleştğinde, yüzün görülebildiği kısa bir an yakalanır ve mümkünse aynı açı ve benzer ışık koşullarında görüntü alınır. Böylece stres kaynaklı mimik değişimleri ve ölçüm hatası azaltılabilir (Evangelista vd., 2019).

Pratikte işe yarayan minimum standartlar şöyle özetlenebilir: (i) yüz önden veya hafif yarı önden görünsün, (ii) göz-kulak bölgesi seçilebilsin, (iii) yeterli aydınlatma olsun, (iv) mümkünse aynı klinik noktada ve benzer mesafede çekim yapılsın, (v) "tek kare" yerine 10-20 saniyelik kısa video veya ardışık birkaç fotoğrafla en iyi kare seçilsin. Bu basit standartlar, hem ekipler arası tutarlılığı yükseltir hem de otomatik skorlama sistemleri için daha stabil girdi sağlar (Evangelista vd., 2019, 2020).

Otomatik Skorlama: FGS'nin “Hesaplamalı” Karşılığı Nasıl Kuruluyor?

Otomatik skorlama çalışmalarının büyük kısmı iki ana yaklaşıma dayanır:

Derin öğrenme ile doğrudan tahmin: Model, yüz görüntüsünden doğrudan ağrı olasılığı veya FGS skorunu tahmin eder.

Landmark temelli ve daha açıklanabilir yöntemler: Yüzdeki belirli noktalar (landmarklar) veya geometrik özellikler çıkarılır; ardından daha klasik makine öğrenmesiyle sınıflandırma yapılır.

Kedilerde otomatik ağrı tanımayı karşılaştırmalı ele alan çalışma, CNN tabanlı yaklaşım ile landmark tabanlı yaklaşımı aynı veri seti üzerinde incelemiş ve her iki yaklaşımın da potansiyel taşıdığını, fakat veri setinin niteliği ve çekim koşullarının genellenebilirliği belirlediğini göstermiştir (Feighelstein vd., 2022).

FGS'ye özgü otomatik skorlama tarafında ise en dikkat çekici katkı, FGS skorunu ve yüz işaret noktalarını tahmin eden, mobil uygulamalara uygun olacak şekilde “hafif” mimariler seçmeye odaklanan çalışmadır. Bu çalışma, binlerce kedi yüz görüntüsünde çok sayıda yüz işaret noktasını etiketleyerek, hem landmark tahmini hem de FGS skoru üretimi için modeller geliştirmiş ve akıllı telefonlarda çalışabilirlik (model boyutu, hız) gibi klinik uygulanabilirlik ölçütlerini de değerlendirmiştir (Steagall vd., 2023).

Otomatik skorlama sistemlerinin klinik değeri, çoğu durumda “insanın yerini almak” değil, iki şeyi iyileştirmektir:

Standardizasyon: Aynı görüntüden benzer skor üretme eğilimi

Hız ve ölçeklenebilirlik: Yoğun iş akışında hızlı ön değerlendirme ve izlem kolaylığı

Bu noktada açıklanabilirlik de önem kazanır. Kedilerde otomatik ağrı tanıma çalışmalarının bir kısmı, yalnızca skor üretmek yerine modelin hangi yüz bölgelerine dayanarak karar verdiğini göstermeyi hedefleyerek klinik güveni artırmaya çalışır. Bu tür “açıklanabilir” tasarımlar, hata modlarını daha erken fark etmeye ve modelin yanlış güven üretmesini azaltmaya yardımcı olabilir (Feighelstein vd., 2023).

Dijital Karar Desteği Olarak En Güvenli Kullanım: “Hibrit Model”

Klinikte en güvenli yaklaşım, otomatik skorlamayı “tek başına karar mekanizması” değil, hekim kararını destekleyen bir bileşen olarak konumlandırmaktır. Bu hibrit modelde FGS (insan puanlaması) veya otomatik skor (algoritmik öneri), klinik muayene, vital bulgular, davranış gözlemi ve olgu bağlamıyla birlikte değerlendirilir. Ağrı yönetimi kılavuzlarının ortak mesajı, ağrının tek bir ölçüte indirgenmemesi ve değerlendirme-izlem döngüsünün klinik kararlarla birlikte yürütülmesidir (Gruen vd., 2022; Steagall vd., 2022).

Bu yaklaşımın pratik karşılığı şudur: otomatik sistem “FGS önerisi” verir, fakat (i) görüntü kalitesi, (ii) kedinin stres düzeyi, (iii) sedasyon-anestezi sonrası dönem, (iv) eşlik eden hastalıklar ve (v) klinik muayene bulguları birlikte yorumlanmadan analjezi kararı yalnızca skora bağlanmaz. Özellikle eşik etrafındaki kararlar (analjezi verilsin mi, artırılmalı mı) klinik açıdan en riskli kararlardır; bu nedenle hibrit model, yanlış negatif ve yanlış pozitiflerin klinik etkisini azaltır (Evangelista vd., 2020; Steagall vd., 2022).

Sınırlar, Yanlılık ve Doğrulama: “Model Çalışıyor” Demek Yetmez

Otomatik skortlama ve karar desteği sistemlerinde üç risk alanı öne çıkar:

Veri seti yanlılığı ve genellenebilirlik: Model, eğitildiği popölasyonda iyi çalışırken, farklı ırklarda, farklı tüy yapılarında, farklı kamera koşullarında veya farklı klinik ortamlarda performans kaybedebilir. Bu yüzden çok merkezli doğrulama ve sahaya özgü kalibrasyon, klinik güvenlik için kritik basamaktır (Feighelstein vd., 2022; Steagall vd., 2023).

Ölçüm bağlamı: Ağrı ifadesi, stres, korku veya çevresel uyarılarla karışabilir. Bu nedenle görüntü elde etme protokolü ve “uygunsuz görüntü”yü dışlayan kalite kontrol adımı, yalnızca teknik değil klinik güvenlik bileşenidir (Evangelista vd., 2019, 2020).

Yanlış güven duygusu: Dijital sistemler “kesin” bir skor verdiğinde, kullanıcı sistemin belirsizliğini gözden kaçırabilir. Bu nedenle otomatik sistemlerin mümkünse belirsizlik göstergesi sunması (örneğin “görüntü uygun değil” uyarısı) ve protokollerde insan onayı adımının zorunlu olması gerekir.

Bu risklerin gerçek hayattaki karşılığını gösteren güncel bir örnek, büyük dil modellerinin FGS puanlamasındaki performansını değerlendiren çalışmadır. Çalışma, farklı sohbet botlarının uzman değerlendiriciyle uyumunu inceleyerek, model yanlılığı ve anlaşma sınırları gibi metriklerin klinik kullanım açısından kritik olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, özellikle “otomatik skor”un kararın yerine geçtiği senaryolarda riskin artabileceğini hatırlatır (Ngai vd., 2025).

Klinik İçin Kısa, Uygulanabilir Bir Protokol nerisi

Aşağıdaki akış, 2-3 sayfalık bir bölümde hem anlaşılır hem de uygulanabilir bir “ekirdek protokol” olarak kullanılabilir:

Görüntü edinimi (30-60 sn): Kedi sakinleştiğinde kısa video veya birkaç fotoğraf. Yüz görünürlüğü ve ışık için minimum standartlar (Evangelista vd., 2019).

FGS puanlama (1-2 dk): Ekip içi eğitimli puanlama. Yeni ekiplerde kısa süreli çift puanlayıcı ile kalibrasyon (Robinson & Steagall, 2024).

Otomatik skor (opsiyonel): Sistem skor önerir; kullanıcı görüntü kalitesini onaylar (Steagall vd., 2023).

Karar bağlama: Skor + klinik muayene + bağlam birlikte değerlendirilir. Analjezi kararı ve tekrar ölçüm zamanı protokole yazılır (Gruen vd., 2022; Steagall vd., 2022).

İzlem: Analjezi sonrası yeniden değerlendirme ve trend takibi (Evangelista vd., 2020).

Kayıt ve geri bildirim: Skorlar (insan ve varsa otomatik), görüntüler ve klinik kararlar birlikte kaydedilir; ekip içi öğrenme ve standardizasyon için periyodik değerlendirme yapılır (Gruen vd., 2022; Monteiro vd., 2023).

Sonuç

Kedi Grimace lği, veteriner ağrı yönetiminde hızlı ve standardize bir değerlendirme omurgası sunar. Otomatik skortlama yaklaşımları, doğru kalite kontrol ve klinik doğrulama adımlarıyla birleştirildiğinde standardizasyonu artırabilir, izlem süreçlerini hızlandırabilir ve ekip içi tutarlılığı güçlendirebilir. En güvenli uygulama, otomatik skorun “tek başına karar” değil, klinik bağlam içinde “karar desteği” rolünde kullanıldığı hibrit modeldir (Gruen vd., 2022; Ngai vd., 2025; Steagall vd., 2022, 2023).

Kaynakça

- Evangelista, M. C., Benito, J., Monteiro, B. P., Watanabe, R., Doodnaught, G. M., Pang, D. S. J., & Steagall, P. V. (2020). Clinical applicability of the Feline Grimace Scale: Real-time versus image scoring and the influence of sedation and surgery. *PeerJ*, 8, e8967. <https://doi.org/10.7717/peerj.8967>
- Evangelista, M. C., Watanabe, R., Leung, V. S. Y., Monteiro, B. P., O'Toole, E., Pang, D. S. J., & Steagall, P. V. (2019). Facial expressions of pain in cats: The development and validation of a Feline Grimace Scale. *Scientific Reports*, 9(1), 19128. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55693-8>
- Feighelstein, M., Henze, L., Meller, S., Shimshoni, I., Hermoni, B., Berko, M., Twele, F., Schütter, A., Dorn, N., Kästner, S., Finka, L., Luna, S. P. L., Mills, D. S., Volk, H. A., & Zamansky, A. (2023). Explainable automated pain recognition in cats. *Scientific Reports*, 13(1), 8973. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35846-6>

- Feighelstein, M., Shimshoni, I., Finka, L. R., Luna, S. P. L., Mills, D. S., & Zamansky, A. (2022). Automated recognition of pain in cats. *Scientific Reports*, 12(1), 9575. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13348-1>
- Gruen, M. E., Lascelles, B. D. X., Collieran, E., Gottlieb, A., Johnson, J., Lotsikas, P., Marcellin-Little, D., & Wright, B. (2022). 2022 AAHA Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 58(2), 55-76. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-7292>
- Monteiro, B. P., Lascelles, B. D. X., Murrell, J., Robertson, S., Steagall, P. V. M., & Wright, B. (2023). 2022 WSAVA guidelines for the recognition, assessment and treatment of pain. *Journal of Small Animal Practice*, 64(4), 177-254. <https://doi.org/10.1111/jsap.13566>
- Ngai, S. T., Bukhari, S. S. U. H., Sousa, S. A., & Steagall, P. V. (2025). Agreement of Feline Grimace Scale scores between

chatbots and an expert rater. *Scientific Reports*, 15(1), 43461. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-27404-z>

Robinson, A. R., & Steagall, P. V. (2024). Effects of training on Feline Grimace Scale scoring for acute pain assessment in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 26(10), 1098612X241275284. <https://doi.org/10.1177/1098612X241275284>

Steagall, P. V., Monteiro, B. P., Marangoni, S., Moussa, M., & Sautié, M. (2023). Fully automated deep learning models with smartphone applicability for prediction of pain using the Feline Grimace Scale. *Scientific Reports*, 13(1), 21584. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49031-2>

Steagall, P. V., Robertson, S., Simon, B., Warne, L. N., Shilo-Benjamini, Y., & Taylor, S. (2022). 2022 ISFM Consensus Guidelines on the Management of Acute Pain in Cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24(1), 4-30. <https://doi.org/10.1177/1098612X211066268>

KISA ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİ İLE COCCIDIOSIS YÖNETİMİ: DOĞAL VE SÜRDÜRÜLEBİLİR YAKLAŞIMLAR

Neslihan ÖLMEZ¹
Mükremin ÖLMEZ²

Giriş

Eimeria cinsinin apikompleksan protozoan parazitlerinin neden olduğu coccidiosis, etlik piliç endüstrisinde önemli bir sağlık sorunu teşkil etmekte ve önemli ekonomik etkilere yol açmaktadır. Hastalık, ağırlıklı olarak klinik ve subklinik olmak üzere iki şekilde ortaya çıkmaktadır. Klinik coccidiosis, ortaya çıkardığı şiddetli semptomlar nedeniyle kolayca gözlemlenebilirken, subklinik coccidiosis genellikle fark edilmese de kanatlı sağlığını büyük ölçüde olumsuz etkileyerek büyüme ve üretkenliğin azalmasına yol açmaktadır (López-Osorio, Chaparro-Gutiérrez, & Gómez-Osorio, 2020; Snyder & ark., 2021). Coccidiosisün küresel ekonomik yükünün yıllık 14,5 milyar ABD dolarının üzerinde olduğu tahmin edilmekte olup, bu da kümes hayvanı üretim sistemleri üzerine etkisinin devam ettiğini göstermektedir (Nguyen & ark., 2025).

Coccidiosis, yemden yararlanma oranının azalması, canlı ağırlık artışının gerilemesinin yanı sıra tedavi maliyetlerin artmasına da neden olmaktadır (Luquetti & ark., 2016; Blake & ark., 2020). Özellikle *Eimeria tenella* ve *Eimeria maxima* başta olmak üzere

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Kars/Türkiye, Orcid: 0000-0002-2191-8924, neslihan_gunduz@hotmail.com

² Doç. Dr., Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars/Türkiye, Orcid: 0000-0002-5003-3383, mukremin.olmez@hotmail.com

Eimeria türlerinin varlığı, geniş çaplı bağırsak hasarıyla ilişkilidir ve bu da besin emiliminin azalmasına ve hayvanların bağışıklığının düşmesiyle birlikte kayıpların artmasına yol açmaktadır (Blake & ark., 2020). Aynı zamanda bağışıklık sisteminin zayıflaması kanatlıları sekonder enfeksiyonlara da yatkın hale getirmektedir (Luquetti & ark., 2016; Martins & ark., 2022). *Eimeria* enfeksiyonları sırasında metallerin seviyesi belirgin şekilde artar ve oksidatif stresi tetikler (Troche, Eicher, & Applegate, 2015). Hastalık sonucu görülen bağırsak lezyonları, vakaların daha da ağırlaşmasıyla sonuçlanmaktadır (Luquetti & ark., 2016; López-Osorio, Chaparro-Gutiérrez, & Gómez-Osorio, 2020).

Hastalığın tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ancak çarpaz bağışıklığa neden olan ve ürünlerde kalıntı bırakan antikoksidial ilaçlar gıda güvenliği ve halk sağlığı endişelerini artırmaktadır (Gotep ve ark., 2016). Bu tür endişelerin sonucu, koruyucu aşılardan yanı sıra bir çok doğal ürünlerin yem katkı maddesi olarak kullanımına olan ilgiyi artırmıştır. Bu ürünler hayvan sağlığını korumakla birlikte refahını da iyileştirmiştir (Gómez - Verduzco & ark., 2009; Partovi & ark., 2019). Bu yeni arayışlar ve ortaya çıkan alternatif ürünler, kemoterapötiklere olan bağımlılığı azaltmayı ve tüketicilerin daha güvenli kümes hayvanı ürünlerine olan talebini artırmayı amaçlamaktadır (Zaheer & ark., 2022). Aynı zamanda geleneksel antikoksidial ilaçların yaygın ve uzun süreli kullanımı, ilaca dirençli *Eimeria* suşlarının ortaya çıkmasına yol açarak mevcut tedavilerin etkinliğini zayıflatmıştır (Zaman & ark., 2011; Alsayeqh & Abbas, 2023).

Araştırmacılar probiyotikler, bitki kaynaklı bileşikler ve bunlardan elde edilen ürünlerin kanatlı coccidiosisini kontrol altına almak için önemli bir potansiyele sahip olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu alternatifler yalnızca hayvan sağlığını desteklemekle kalmayıp, ürünlerdeki ilaç kalıntısı riskini de azaltarak, gıda güvenliği konusunda artan tüketici endişelerini gidermektedirler (Quiroz-Castañeda & Dantán - González, 2015; Pop & ark., 2019). Bu bağlamda yapılan çalışmalarda doğal yem katkı maddelerinin *E. tenella*'ya maruz kalan piliçlerde ookist dökülmesini ve bağırsak lezyonlarını etkili bir şekilde azaltabileceği

belirlenmiştir (Zaman & ark., 2011). Belirli mikro besinler ve fitokimyasalların rasyona ilavesinin kanatlıların besin sindirim ve emilimini düzenlemekle birlikte başta *Eimeria* olmak üzere enfeksiyöz etkenlere karşı dirençlerini artırma potansiyeline sahiptir (Stefanello & ark., 2020; El - Shall & ark., 2023).

Son zamanlarda, kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA) bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesinde de önemli bir rol oynadığı anlaşılmaktadır. Çalışmalar, farklı diyet takviyeleriyle SCFA üretiminin artırılmasının, bağırsak mikrobiyota çeşitliliğini olumlu yönde etkilediğini göstermektedir (L. Yuan & ark., 2018; Zhang & ark., 2019). Yeni nesil probiyotikler ve prebiyotikler, SCFA üretimini artırarak bağışıklık modülasyonu sağlamakta ve bağırsak sağlığını desteklemektedir (Reichardt & ark., 2017). Bütirat, bağırsak epitel hücrelerinin proliferasyonunu artırarak bağırsak bariyer bütünlüğünü desteklemekte ve iltihaplı moleküllerin üretimini azaltmaktadır (Ali & ark., 2022; Mátis & ark., 2022). Ayrıca, SCFA'ların bağırsakta ortam asiditesini artırarak patojenlerin baskılanmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir. Özellikle *E. coli* ve *Salmonella* gibi patojenlerin etkilerini azaltma potansiyeline sahip oldukları gösterilmiştir (Gong & ark., 2019; Lonneke Onrust & ark., 2020).

Bu bölümün amacı, coccidiosis kontrolünde geleneksel antikoksidiyal ilaçların sınırlamalarını ve bunlara alternatif olarak ortaya çıkan stratejileri değerlendirmektir. Özellikle, bitkisel ekstraktlar, probiyotikler ve kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) gibi doğal maddelerin bağırsak sağlığını ve bağışıklık tepkisini nasıl desteklediği ve *Eimeria* enfeksiyonlarına karşı nasıl koruyucu bir potansiyel sergilediği üzerinde durulacaktır.

Kısa Zincirli Yağ Asitlerinin (SCFA) Kanatlılarda Biyolojik Fonksiyonları

Güncel araştırmalar SCFA'ların vücutta önemli biyolojik işlevlere sahip olduğunu göstermektedir. SCFA konak enerji metabolizmasında önemli bir rol oynar. Asetat ve propiyonat belirli bir düzeyde enerji metabolizması gerçekleştirebilse de, çoğu çalışma esas olarak bütiratın rolüne odaklanmıştır. Bütiratın yaklaşık %70-

80'i kolon hücreleri tarafından metabolize edilir ve böylece kolon hücresi büyümesi ve işlevi desteklenir. Bütirat ayrıca yüksek yağlı diyetin (HFD) neden olduğu canlı ağırlık artışı ve yağ kütlesini birikimini düzenler (Fleming & Floch, 1986).

Mikrobiyata ve Mikrobiyal Fermentasyon

SCFA'lar bağırsak mikrobiyotasının dengelenmesine de katkıda bulunarak, patojenik organizmaların kolonizasyonunu engeller (Gniechwitz & ark., 2007). Sağlıklı bir mikrobiyota, anti-inflamatuar özelliklere sahip bileşenlerin üretimini artırır ve bu durum genel bağışıklık yanıtını güçlendirir (Chambers & ark., 2018). Örneğin, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi probiyotikler, laktik asit ve SCFA gibi anti-bakteriyel bileşenler üreterek patojenik bakterilerin büyümesini baskılar (J. Wang & ark., 2012). Bağırsak mikrobiyomu, özellikle anaerobik bakteriler, diyet lifleri ve diğer fermente olabilen karbonhidratları işleyerek SCFA'ların üretiminde kritik bir rol oynamaktadır. Araştırmalar göstermiştir ki, çözünür ve çözünmez liflerin yanı sıra polifenoller gibi bileşenler tüketimi, SCFA üretimi için olumlu bir ilişki göstermektedir (Salazar & ark., 2019). Bir çalışmada yüksek enerjili rasyona ilave edilen arpa β -glukanın, bağırsak mikropları tarafından SCFA üretimi yoluyla sindirimi iyileştirdiği belirlenmiştir (Miyamoto & ark., 2018).

Bağırsak mikroorganizmalarından oluşan mikrobiyal bariyer, bağırsak bariyerinin önemli bir parçasıdır. Kümes hayvanlarında bağırsak mikrobiyotasının önemli bir özelliği, sindirilemeyen karbonhidratları SCFA'ya fermente ederek patojen istilasına karşı kolonizasyon direnci oluşturmaktır. SCFA'lar H⁺ salabilir ve arka bağırsağın pH değerini düşürerek patojen istilasını ve kolonizasyonu engeller. SCFA'lar (çoğunlukla bütirat), anaerobik bir ortam oluşturmak için lümenal oksijeni tüketir ve böylece bağırsak lümeninde patojenlerin yayılmasını azaltır (Rivera-Chávez & ark., 2016). Çalışmalar, SCFA'ların çeşitli patojenlerin kolonizasyonunu engelleyerek sağlıklı bir mikrobiyal ortam sağlayabileceğini göstermiştir. Deneyler, %0,25-0,7 oranında bütirat, format ve kaproat ilavesinin, piliç kör bağırsağında patojenlerin varlığını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (McHan

& Shotts, 1992; Fernández-Rubio & ark., 2009; Johny & ark., 2009; Willamil & ark., 2011). Buna karşın SCFA'lar, kümes hayvanlarında Bifidobakteriler ve Laktobasiller gibi bazı faydalı bakterilerin çoğalmasını teşvik etmektedir. Bu faydalı bakteriler de SCFA sentezini uyarır. Üretilen SCFA'lar ise lüminal pH'ı düşürüp patojen kolonizasyonunu engellemekle kalmayıp, bağırsak homeostazına katkıda bulunarak bağırsak mikrobiyal bariyer fonksiyonunu da iyileştirir. Bağırsak mikrobiyotasının disbiyozu, antimikrobiyal peptitler ve immünoglobulinler dahil olmak üzere çeşitli faktörler tarafından kontrol edilir ve bağırsak iltihabı gibi bir dizi bağırsak hastalığına yol açar (Couto & ark., 2020). Bütirat, bağırsak mikrobiyotası bileşiminin kontrolünde rol oynayan antimikrobiyal peptitlerin ekspresyonunu düzenler (Xiong & ark., 2016) ve bağırsak mikrobiyotası bileşimini ve antimikrobiyal peptitleri düzenleyen IL-18 üretimini tetikler (Macia & ark., 2015; Xiong & ark., 2016). Özetle, bütirat ve birçok faktör arasındaki etkileşim, bağırsak mikrobiyotasının bileşimine olumlu katkıda bulunarak mikrobiyal homeostazı korumuştur.

Diyet Katkıları

Düşük lifli diyetler, kümes hayvanı üretimi için sorunludur çünkü kör bağırsak mikrobiyotasını kolay fermente edilebilir karbonhidratla beslemek yüksek konsantrasyonlarda bağırsak epiteline zarar veren dallı zincirli yağ asitleri (BCFA) ve aminlerin artmasına ve bağırsak iltihabına yol açar. (M. R. Bedford & Apajalahti, 2022). Bununla birlikte, düşük lifli diyetler, *E. tenella* enfeksiyonuyla ilişkili ölüm oranını azaltmada faydalı görünmektedir. Yüksek lifli bir diyetin, SCFA seviyelerini artırarak insülin direncini düzenlediği vurgulanmıştır. Burada en aktif rol oynayabilecek madde olan bütirat, *E. tenella* enfeksiyonunun neden olduğu hasarın etkisini sınırlayabilmektedir (Z. Zhou & ark., 2017).

Bağırsak Epitel Bütünlüğü

Yapılan çalışmalar, butiratin AMP-aktive protein kinaz (AMPK) aktivasyonu yoluyla bağırsak sıkı bağlantılarını teşvik ettiğini göstermektedir. Bu mekanizma, epitel hücrelerinin bağışıklık tepkilerini düzenlemesi ve patojenik bakterilere karşı

koruyucu bir bariyer oluşturması açısından önemlidir (Peng & ark., 2009).

Mukus Tabakası zerindeki Etkileri

Butirat, goblet hücrelerinin farklılaşmasına katkıda bulunarak, mukus salgısının artırır ve bağırsak mukozasında fiziksel bir bariyer oluşmasına katkı sağlar (Paassen & ark., 2009; Johansson & ark., 2010). Mukus tabakası, yalnızca fiziksel bir bariyer değil, aynı zamanda bağışıklık sisteminin bir parçası olarak da işlev görmektedir. Mukus, bağırsak içeriği ile etkileşime geçerek patojenlerin bağlanması engellerken, aynı zamanda bağışıklık hücrelerinin işlevlerini de destekler. Mukus üretiminin düzenlenmesi, intestinal mikrobiyota ile olan etkileşimlerin sağlıklı bir denge içinde kalmasını sağlamak açısından kritiktir (Zheng & ark., 2009; Pelaseyed & ark., 2014).

Anti-İnflamatuvar Etkinlik

SCFA'lar, inflamasyonu azaltma mekanizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle butirat, inflamatuvar sitokinlerin (rneğin, IL-1β ve IL-8) retimini inhibe ederek anti-inflamatuvar bir etki gösterir. Bu tür etkiler, SCFA'nın bağırsak epitel hücreleri üzerindeki doğrudan etkisinden kaynaklanmakta olup, GPR41 ve GPR43 gibi G-protein bağlı reseptörler aracılığıyla gerçekleşmektedir (Sun & ark., 2016; Diao & ark., 2019; J. Li & ark., 2024). Asetat ve bütirat tarafından sırasıyla GPR43 ve GPR109A aktivasyonu, iltihap oluşumunu baskılar ve bu baskılama, monositlerin iltihaplı bölgeye kemotaksisini önleyerek, kemokin ve sitokin üretimini artırmaya yardımcı olur. GPR109A kolit oluşumunu da engeller (Cox & ark., 2009; Kim & ark., 2013).

Ayrıca, SCFA'lar histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri olarak işlev görerek gen ekspresyonunu modüle ederek inflamatuvar süreçleri düzenler (Sun & ark., 2016). Bir alışmada, SCFA'ların HDAC'yi inhibe ederek immün regülasyon üzerindeki etkisini bildirmiştir (Ratajczak & ark., 2019). Bütirat, makrofajlar ve dendritik hücrelerde Histon Deasetilaz (HDAC) enzimlerini inhibe ederek bağırsaktaki iltihabi sürece karşı koruyucu bir rol oynar. Bu

mekanizma, makrofaj fonksiyonunu düzenleyerek proinflamatuvar sitokin üretimini azaltabilir (M. Li & ark., 2018; H. Liu & ark., 2018). Ayrıca, bütirat ve propiyonatın HDAC inhibisyonu yoluyla mononükleer hücrelerde ve nötrofillerde TNF- α seviyelerini düşürdüğü, NF- κ B aktivitesini baskıladığı ve IL-10 konsantrasyonlarını artırdığı gözlemlenmiştir; bu da bağırsak iltihabını hafifleten bir dizi olumlu etkiye işaret etmektedir (Chang & ark., 2014).

Patojenlerin Baskılanması

SCFA'ların patojen büyümesini baskılaması, karmaşık bir mekanizma ile gerçekleşir. Öncelikle, kısa zincirli yağ asitleri, bağırsak lümeninde pH'ı düşürerek patojenik bakteri büyümesini zorlaştırır (Gniechwitz et al., 2007). Bunun yanı sıra, SCFA'lar, bağırsak epitel hücrelerinin arasındaki sıkı bağlantıların (tight junction) güçlenmesine yardımcı olur, bu da zararlı moleküllerin ve patojenlerin geçişini engeller. Butirat, bu sıkı bağlantıların oluşumunu artırır ve epitel bütünlüğünü koruyarak bağırsak bariyerinin işlevselliğini artırır (Peng & ark., 2009; Han Liu & ark., 2023). SCFA'lar ayrıca, epitel hücreleri aracılığıyla antimikrobiyal peptitlerin (AMP'ler) salınımını artırarak patojenlere karşı doğrudan bir koruma sağlar. Bu peptitler, patojenlerin hücre yüzeyine bağlanmasını engeller ve enfeksiyon riskini azaltır. Ayrıca, SCFA'nın sağlıklı bağırsak mukoza hücrelerini beslemesi, hücre çoğalmasını teşvik ederek, zayıf bir intestinal bağırsak birikimini önler (Trachsel & ark., 2016; González & ark., 2018). Bağırsakta bulunan *Akkermansia* türleri gibi probiyotik bakteriler, mukus tabakası ile etkileşime girerek bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirir ve patojenlerin çoğalmasını engelleyebilir. Bunun yanı sıra, bu bakteriler bağışıklık sistemini eğiterek patojenlere karşı daha etkili yanıtlar geliştirirler (Maas, Penders, & Venema, 2023; J. Li & ark., 2024).

Coccidiosisin Patogenezi

Eimeria'nın yaşam döngüsü, entansif çoğalma ve invazyon aşamalarını içerir. Parazitin sporozoitleri, bağırsak epitel hücrelerine

penetrasyon yaparak enfeksiyonu başlatır (Weng & ark., 2024). Bu invazyon, epitel hücrelerinin hasar görmesine ve ardından devam eden inflamatuvar yanıtların tetiklenmesine neden olur (Sharma & ark., 2024). *Eimeria*'nın hücre içine girişi, genellikle epitel hücreleri üzerindeki fiziksel hasarı ve ardından hücre ölümünü hızlandırır, bu da besin emilimini bozar ve haliyle kuşların sağlığını tehdit eder (Lu & ark., 2019).

İnflamatuvar Yanıt ve İmmün Tepkiler

Eimeria enfeksiyonu, bağırsak epitelinde inflamatuvar sitokinlerin (örneğin IL-4 ve IL-12) salınımını artırarak inflamatuvar bir yanıt oluşturur (Alcala - Canto & Ibarra - Velarde, 2008). Bu yanıt, enfeksiyonun şiddetine bağlı olarak değişimin yanında, bağışıklık hücrelerinin (lenfositler ve eozinofiller) infiltrasyonunu da içerir (Sharma & ark., 2024). Enfeksiyon sırasında üretilen reaktif oksijen türleri, parazitlerin çoğalmasını sınırlamak üzere bir savunma mekanizması olarak organize olurken, bu durum hem epitel hücrelerine hem de parazitlere hasar verir (Teng & ark., 2020).

Bağırsağın Yapısal Hasarı

Eimeria'nın invazyonu, bağırsak epitelinde önemli morfolojik değişimlere neden olur ve bu patolojik bulgular arasında villus yüksekliğinin azalması, hiperplazi ve müsin üretiminin azalması yer alır (B.-h. Zhou & ark., 2020). Villusların hasar görmesi, besin emilimini doğrudan etkileyerek, genel büyüme performansını azaltır (Teng & ark., 2020). Ayrıca, *Eimeria*'nın yol açtığı lezyonlar, bağırsak mukozasının entegre yapısını bozar ve böylece bağışıklık sisteminin tepkisini zayıflatır (Sharma & ark., 2024).

Yıkım ve Malabsorbsiyon

Eimeria'nın sebep olduğu hasar, besinlerin sindirimini ve emilimini olumsuz etkileyerek malabsorbsiyon ile sonuçlanır (Lu & ark., 2019). Yoğun epitel hasarı, bağırsaklardaki besin maddelerinin yeterince emilememesine neden olarak, kuşlarda enerji dengesini bozar (Teng & ark., 2020). Örnek olarak, *E. acervulina* ve *E. maxima*

enfeksiyonu, sindirim enzimlerinin ve besin taşıyıcılarının gen ekspresyonunu aşağı çekerek beceri kaybına yol açar (Su & ark., 2014).

SCFA'nın Coccidiosis Üzerine Etkinliği

***Eimeria* Sporulasyonu Üzerine Etkileri**

SCFA'ların *Eimeria* ookistlerinin sporulasyonu üzerindeki etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle asetik ve bütirat gibi SCFA'ların, *Eimeria*'nın sporulasyonunu inhibe edici etkileri olduğu gözlemlenmiştir. SCFA kompleksinin *E. tenella* ve *E. bovis* sporulasyonuna olan etkileri incelemiş ve bu yağ asitleri karışımının *Eimeria*'nın sporulasyonunu etkili bir şekilde baskılayarak ookist sayısını azaltma potansiyeli olduğu gösterilmiştir. SCFA'ların *Eimeria*'nın organizmaya adaptasyonunu düşürerek tutunmasını ve üremesini de engellediği düşünülmektedir (Balta & ark., 2021).

Ookist Atılımı Üzerine Etkileri

SCFA'lar kanatlılarda *Eimeria* türlerine ait ookistlerin atılımı üzerinde önemli etkilere sahiptir. Dengeli bir mikrobiyomun sağladığı rekabetçi dışlama, *Eimeria* enfeksiyonlarını takiben bağırsak sağlığının iyileştirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. SCFA'lar aynı zamanda anti-enflamatuvar etki göstererek patojenlerle rekabet edebilen yararlı mikrobiyal çeşitliliği desteklemektedir (Leung & ark., 2019). Özellikle bazı diyet müdahalelerinin SCFA üretimini artırdığı gösterilmiştir. Bu durum yalnızca bağırsak bütünlüğünü güçlendirmekle kalmayıp, *Eimeria* enfeksiyonlarıyla ilişkili tipik inflamatuvar yanıtı da azaltarak ookist saçılımının azalmasına yol açabilmektedir (J. Yuan & ark., 2023). *Eimeria* enfeksiyonu sırasında bağırsak epitelinde meydana gelen hasar, ookistlerinin atılımını olumsuz etkilemektedir. SCFA'ların bağırsak epitelinin bütünlüğünü desteklemesi bu durumu Yüksek SCFA seviyeleri, bağışıklık sisteminin yanı sıra bağırsak epitel hücrelerinin onarımında da olumlu etkiler sağlamaktadır (Amrane-Abider & ark., 2022). Ayrıca, SCFA'ların bağırsak bariyer fonksiyonunu artırması ve inflamasyonu azaltması, bağırsakta meydana gelen hasarların iyileşmesine yardımcı olur. Bu süreç,

bağırsak boşluğunda patojenik organizmaların çoğalmasını sınırlayarak *Eimeria*'nın artışı da kontrol altında tutabilir (de Freitas & ark., 2023).

Villus Rejenerasyonu Üzerine Etkileri

Villus rejenerasyonu, bağırsak sağlığını korumada hayati bir süreçtir ve SCFA'lar bu süreçte önemli bir rol oynamaktadır. Butirat, villus yüksekliğini artırarak bağırsak epitel hücrelerinin proliferasyonunu teşvik eder, bu da müsin sekresyonunu artırır ve bağırsak bariyerini güçlendirir. Yapılan çalışmalar, butirat ve diğer SCFA'ların, coccidiosis ile enfekte olan kuşlarda villus rejenerasyonunu desteklediğini göstermiştir (H. Liu & ark., 2024). SCFA'ların, bağırsak epitel hücrelerinin büyümesini destekleyen ve inflamatuvar yanıtları azaltan etkileri, villusların yapılandırılmasında ve sağlıklı mukozal tabakanın korunmasında kritik rol oynamaktadır. Örneğin, bir çalışma SCFA takviyesinin villus yüksekliğinde belirgin bir artış sağladığını ve bu etki ile bağırsak bütünlüğünün iyileştiğini göstermiştir (Karunaratne & ark., 2021). SCFA'lar bağırsak mukozasının bütünlüğünü korumakla kalmaz, ayrıca bağışıklık sistemini modüle ederek patojenik bakterilere karşı korunmayı artırır (Zeng & ark., 2025). Özellikle, *Clostridium perfringens* gibi patojenlerin neden olduğu nekrotik enterit (NE) riskini azaltmada SCFA'ların etkisi önemli bir alandır. *C. perfringens*, kümes hayvanlarında önemli bir patojen olup, birçok hastalığa yol açmaktadır. Bu organizmanın, enterotoksinler ve diğer virülans faktörleri içeren çeşitli toksinler üretebilme yeteneği, onun virülansını artırmaktadır (Zeng & ark., 2025). NE, özellikle tavukçuluk endüstrisinde önemli ekonomik kayıplara yol açan bir hastalıktır ve *C. perfringens* tarafından tetiklenmektedir. Bu bağlamda, SCFA'ların etkisi özel bir önem taşımaktadır. SCFA'lar bağırsaktaki pH'yi düşürerek patojenik bakterilerin proliferasyonunu sınırlandırabilmektir. Özellikle kimyasal ortamın asidik hale gelmesiyle birlikte, *C. perfringens*'in büyümesi engellenir ve böylece NE riskinin azalması sağlanır (Gharib-Naseri & ark., 2019). Birçok çalışma, SCFA'ların, *C. perfringens*'in neden olduğu toksinlerin etkilerini modüle etme potansiyelini göstermektedir. Örneğin, butirat, bağırsak epitel hücrelerinin sağlığını desteklerken, *C. perfringens* kaynaklı toksinlerin neden

olduğu zararı azaltma kabiliyeti göstermektedir (B. Wang & ark., 2021). Ayrıca, SCFA'ların bağırsak içindeki mikrobiyom dengesizliğini azaltma etkisini göz önünde bulundurmak önemlidir; bu, *C. perfringens* gibi patojenik organizmaların baskılanmasına yardımcı olabilir (Lin & ark., 2012).

SCFA'ların bifidobakteri ve laktobasillerin üretimini artırması, *C. perfringens* gibi zararlı bakterilere karşı rekabetçilik sağlayarak patojenlerin üremesini azaltır. Bu nedenle, SCFA'ların bağırsakta varlığı ve üretilmesi, *C. perfringens* enfeksiyonları ve dolayısıyla nekrotik enterit riskinin azaltılması için kritik bir strateji olarak ortaya çıkmaktadır (Tuśnio & ark., 2017; Guo & ark., 2021).

Deneyisel Çalışmalarda SCFA Kullanımının Performans ve Sağlık Üzerine Etkileri

Propiyonatın iltihap önleyici etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin, yoğun besleme uygulamaları ve özellikle düşük karbonhidratlı diyetlerde patojen potansiyeli taşıyan bakterilerin baskılanmasına katkı sağladığı bildirilmektedir. Bunun yanı sıra, bütiratın bağırsak bariyerinin korunmasında ve kolonik ortamda yararlı bakteri popülasyonlarının desteklenmesinde rol oynadığı, bu mekanizmalar yoluyla yemden yararlanma oranını iyileştirdiği belirtilmektedir (Han Liu & ark., 2023; Connolly & ark., 2025).

SCFA'lar bağırsak epitel hücrelerinin proliferasyonunu teşvik etmekte ve inflamatuvar süreçleri baskılamaktadır (L. Yuan & ark., 2018; Melaku & ark., 2024). Özellikle bütirat, bağırsak hücreleri için primer bir enerji kaynağı olmasının yanı sıra epitel hücrelerinin farklılaşmasını ve onarımını desteklemektedir (L. Liu & ark., 2021). Yapılan araştırmalar, bütiratın bağırsak epitelinde sıkı bağlantı proteinlerinin ifadesini artırarak bariyer fonksiyonunu güçlendirdiğini ortaya koymuştur (A. Bedford & Gong, 2018; Mátis & ark., 2022). Bu durum, SCFA'ların bağırsak morfolojisi üzerindeki olumlu etkilerini vurgulamakta, bağırsak geçirgenliğini azaltmakta ve patojenlere karşı savunma mekanizmalarını desteklemektedir (De Maesschalck & ark., 2015; Melaku & ark., 2024).

SCFA'ların bağırsak mikrobiyota kompozisyonu üzerinde de düzenleyici etkileri bulunmaktadır. Lif ve sindirilemeyen karbonhidratların mikrobiyal fermentasyonu sonucunda SCFA üretimi artmakta, bu durum yararlı bakterilerin çoğalmasını desteklerken patojen mikroorganizmaların kolonizasyon riskini azaltmaktadır. Çeşitli çalışmalar, SCFA'ların bağırsak mikroflorasındaki çeşitliliğin genel bağırsak sağlığı ve büyüme performansı üzerindeki etkilerine dikkat çekmektedir (Sunkara, Jiang, & Zhang, 2012; Akhtar & ark., 2022). Bütiratın, *C. perfringens* gibi potansiyel patojenlerin bağırsak epiteline tutunmasını ve motilitesini baskılayarak enfeksiyon riskini azalttığı bildirilmektedir. Bunun yanı sıra, bütiratın immün savunma peptidlerinin (HDP'ler) ifadesini artırarak kanatlılarda hastalıklara karşı direnci güçlendirdiği ve genel sağlık durumunu iyileştirdiği gösterilmiştir (Sunkara, Jiang, & Zhang, 2012; L. Liu & ark., 2021).

SCFA'lar arasında yer alan bütirat, kolonositler için temel bir enerji kaynağı olup bağırsak bariyerinin bütünlüğünü korumakta, inflamasyonu baskılamakta ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesine katkı sağlamaktadır. Çalışmalar, SCFA'ların inflamatuvar sitokin profili üzerindeki etkilerini ortaya koymuş; bütiratın IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırırken, TNF- α ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin düzeylerini azalttığını göstermiştir. Ayrıca SCFA'ların, T-reg hücrelerinin diferensiyasyonunu teşvik ederek bağışıklık dengesinin sağlanmasına katkıda bulunduğu bildirilmektedir (Martin-Gallausiaux & ark., 2021).

Bazı araştırmalar, SCFA alımının ve üretiminin bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerle yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. SCFA üreten bakteriyel filumların zenginliği, bağırsak iltihaplanmasının gerilemesine ve iyileşme süreçlerinin desteklenmesine katkı sağlamaktadır ("Investigation on the Individual Characteristics of Inflammatory Cytokines in Copd Patients," 2017; Martin - Gallausiaux & ark., 2020; Deleu & ark., 2021).

SCFA'ların ookist sayısı ve lezyon skorları üzerindeki etkileri, özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBD) gibi

durumlarda önem taşımaktadır. SCFA'lar, bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarını düzenleyerek ve bağırsak epiteliumunun bütünlüğünü koruyarak inflamasyonu azaltmaktadır. SCFA düzeylerinin düşük olduğu durumlarda bağırsak iltihaplanmasının arttığı bildirilmektedir. Bu nedenle SCFA'ların, sağlıklı bir mikrobiyota ile birlikte bağırsak sağlığını ve genel immün yanıtı modüle etme potansiyeli klinik açıdan önem arz etmektedir (Martin - Gallausiaux & ark., 2020; Teige, Sortvik, & Arslan, 2024).

Birçok çalışma, SCFA üreten bakteri çeşitliliğinin azalmasının inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi durumlarda klinik yanıtları olumsuz etkileyebileceğini göstermiştir. Alatawi ve arkadaşları, IBD hastalarında SCFA üreten bakteriyel türlerin belirgin şekilde azaldığını ve bu durumun tedaviye yanıt vermeyen bireylerde daha belirgin olduğunu rapor etmiştir. SCFA üreten bakterilerin çeşitliliği ve miktarı, bağırsak mikrobiyotasının genel durumu üzerinde belirleyici bir role sahiptir (Alatawi & ark., 2022; Pardesi & ark., 2022; Teige, Sortvik, & Arslan, 2024).

Firmicutes ve Bacteroidetes gibi bakteriyel gruplar, SCFA üretiminde önemli roller üstlenmektedir. Deniz ürünleri ağırlıklı beslenme düzenine sahip balıklarda SCFA konsantrasyonları yüksek bulunmuş ve bu bakteriyel grupların birliktelikleri belirginleşmiştir. SCFA'lar, enerji metabolizması ve bağırsak bariyerinin korunması üzerinde etkili olmaktadır (Topping & Clifton, 2001; Pardesi & ark., 2022).

SCFA'ların bağışıklık sistemi üzerindeki düzenleyici etkileri de dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmalar, SCFA'ların B hücreleri ve T hücresi diferansiyasyonu üzerinde etkili olduğunu, bu mekanizmalar yoluyla bağışıklık toleransı ile aktive bağırsak bağışıklığı arasında denge sağladığını göstermektedir (Tolhurst & ark., 2012; Park & ark., 2015; Dalile & ark., 2019).

Beslenme Stratejileri ve Çözüm Önerileri

Bütirat, bağırsak mikrobiyotası tarafından diyet liflerinin fermentasyonu sonucunda üretilen önemli bir kısa zincirli yağ asididir. Kolonositler için birincil enerji kaynağı olarak görev yapar

ve bağırsak bütünlüğünün ile fonksiyonel devamlılığının korunmasında kritik rol üstlenir. Sodyum bütirat içeren diyet takviyeleri, besin sindirilebilirliğini artırmakta; *Lactobacillus* gibi yararlı mikrobiyal popülasyonların gelişimini desteklerken *Salmonella* spp. gibi patojen bakterilerin çoğalmasını baskılayarak bağırsak sağlığını iyileştirmektedir (L. Onrust & ark., 2020). Kaplanmış veya kapsüllenmiş bütirat formları, serbest bütirik asidin hızlı emilimi ve güçlü uçuculuğu ile ilişkili sınırlamaları azaltan, daha stabil ve uygulama açısından avantajlı alternatifler sunmaktadır. Bu formlar, olumsuz koku özelliklerini azaltırken bağırsak boyunca etkinliğin korunmasına olanak tanımaktadır (Yang & ark., 2019; Sadurní & ark., 2022).

Bir diğer önemli SCFA olan sodyum propiyonat, enerji metabolizmasının düzenlenmesi ve bağırsak mikrobiyota dengesinin desteklenmesi ile ilişkilidir. Propiyonat, yem alımının düzenlenmesi yoluyla metabolik süreçleri etkileyebilmekte; bu etki genel fizyolojik durumun iyileşmesiyle ilişkilendirilmektedir. Ayrıca propiyonatın, bütirik asit üretimini desteklemesi gibi SCFA'lar arasındaki sinerjik etkileşimler, bu bileşenlerin bağırsak mikrobiyomu sağlığında birbirine bağlı işlevler üstlendiğini göstermektedir (A. Bedford & Gong, 2018; Song & ark., 2019; J. Li & ark., 2024).

SCFA'ların farklı formları ve beslenme koşullarına bağlı üretim değişkenliği, bağırsak hedefli beslenme yaklaşımlarının önemini ortaya koymaktadır. SCFA formunun seçimi, gastrointestinal sistemde aktive olan metabolik ve immünolojik yolları etkileyebilmekte; bu dinamiklerin anlaşılması, daha etkili besleme stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (Lonneke Onrust & ark., 2020; He & ark., 2023). Bu kapsamda, kapsüllenmiş SCFA'lar ve türevleri, bağırsak sağlığının desteklenmesi ve performans parametrelerinin iyileştirilmesi açısından yenilikçi çözümler sunmaktadır (Y. S. Liu & ark., 2021; Makowski, Lipiński, & Mazur-Kuśnerek, 2022).

SCFA'lar, bağırsak homeostazının sürdürülmesine katkı sağlamakta ve belirgin anti-inflamatuar özellikler sergilemektedir.

Bu özellikler, kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarının (IBD) yönetiminde SCFA'ları önemli bir bileşen haline getirmektedir. Özellikle bütirat, inflamasyonla ilişkili gen ekspresyonunu düzenleyebilen bir histon deasetilaz (HDAC) inhibitörü olarak işlev görmektedir; kemokinler ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu baskılayarak inflamatuvar sürecin hafiflemesine katkı sağlamaktadır (Ruan & ark., 2022).

Probiyotikler, özellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri, SCFA üretimini artırarak bağışıklık modülasyonunu desteklemektedir. Prebiyotik ve probiyotikleri bir arada içeren simbiyotik yaklaşımlar, SCFA seviyelerini yükseltmenin yanı sıra bağışıklık yanıtlarını güçlendirmekte; mikrobiyal çeşitliliğin yeniden yapılandırılması ve bağırsak bariyer fonksiyonunun iyileştirilmesi yoluyla IBD semptomlarının hafiflemesine katkı sağlamaktadır (Ríos-Covián & ark., 2016; Shinde & ark., 2019).

Ayrıca SCFA bağışıklık tepkileri üzerinde derin etkilere sahiptir ve bu da aşılama stratejilerinde adjuvan olarak yararlı olduklarını göstermektedir. Probiyotiklerin, IgA salgılanmasını teşvik ederek ve fagositler ve doğal öldürücü hücreler gibi bağışıklık hücrelerini aktive ederek grip aşılara karşı immünojenik tepkileri artırdığı gösterilmiştir (Kumar & ark., 2015). Bu durum, kısa zincirli yağ asitlerinin aşılama protokollerine entegre edilmesinin potansiyelini desteklemektedir; bu sayede SCFA aracılı bağışıklık modülasyonu enfeksiyonlara karşı koruyucu tepkileri artırabilir (Makowski, Lipiński, & Mazur-Kuśnerek, 2022).

Probiyotik ve SCFA arasındaki etkileşim, oksidatif stresi azaltmada ve antioksidan durumunu iyileştirmede de önemlidir ve bu da bağışıklık sağlığındaki rollerini daha da desteklemektedir. Bir prebiyotik türü olan fruktanların, probiyotiklerin çoğalmasında artırdığı gösterilmiştir. Böylece bakteriler, SCFA üretimini artırarak reaktif oksijen türlerini toplayabilir ve immünomodülatör etkiler gösterebilir (Lei, 2018). SCFA'ların, inflamasyon ve bağışıklık tepkilerini düzenleyenler de dahil olmak üzere çeşitli hücrelerel sinyal yollarında aktif olarak yer almasıyla, probiyotiklerle sinerjik uygulamaları, çok sayıda inflamatuvar ve metabolik bozukluk için

terapötik stratejilere yenilikçi bir yaklaşım sunmaktadır (Pattapulavar & ark., 2025).

Sonuç

SCFA'ların, probiyotikler ve diğer biyoaktif bileşiklerle birlikte kullanıldığında antioksidan aktiviteyi artıran bir sinerji oluşturduğu görülmektedir. Özellikle *Bifidobacterium longum* ile galakto-oligosakkarit kombinasyonu, oksidatif stres kaynaklı hücresel hasarın sınırlandırılması yoluyla anti-inflamatuar ve antioksidan etkiler ortaya koymakta; bu etki, çevresel stres faktörlerine bağlı yaşlanma süreçlerinin baskılanması ile ilişkilendirilmektedir. Bu tür kombinasyonlar, SCFA'ların bağırsak sağlığı üzerindeki olumlu etkilerini pekiştirirken, sistemik düzeyde koruyucu mekanizmaların da desteklenmesine katkı sağlamaktadır.

SCFA'ların vitaminler ve polifenollerle birlikte değerlendirilmesi, antioksidatif kapasitenin daha da güçlenmesine olanak tanımaktadır. Diyetle alınan polifenollerle etkileşime giren SCFA'lar, hücresel oksidasyonun ve inflammatuar yanıtların baskılanmasında tamamlayıcı roller üstlenmektedir. Bu etkileşim, serbest radikallerin biyolojik dokular üzerindeki zararlı etkilerini azaltarak kronik hastalıkların önlenmesine yönelik bütüncül bir yaklaşım sunmaktadır.

SCFA'ların inflammatuar yanıtı yönlendirme kapasitesi, bağışıklık fonksiyonlarının düzenlenmesi açısından merkezi bir konumda yer almaktadır. Bu bileşikler, anti-inflamatuar sitokinlerin üretimini destekleyerek oksidatif stresle mücadele eden immün mekanizmaların etkinliğini artırmaktadır. Böylece hem lokal bağırsak ortamında hem de sistemik düzeyde bağışıklık dengesinin korunmasına katkı sağlanmaktadır.

Propiyonat, asetat ve bütirat gibi temel SCFA türleri, bağırsak sağlığını destekleyen çok sayıda mekanizma aracılığıyla organizma üzerinde olumlu etkiler oluşturmaktadır. Bağırsak mikrobiyomunun dengelenmesi, SCFA üretimini artırarak epitel bariyer fonksiyonunun güçlenmesine katkıda bulunmakta ve inflammatuar süreçlerin baskılanmasına yardımcı olmaktadır. Bu etki,

bağırsak epitel hücrelerinin bütünlüğünün korunması ve bağışıklık yanıtlarının daha kontrollü bir şekilde sürdürülmesi ile ilişkilidir.

SCFA'ların metabolizma üzerindeki olumlu etkileri de dikkat çekmektedir. Diyetle alınan belirli lif kaynakları ve bitkisel bileşenler, SCFA üretimini artırarak metabolik homeostazın korunmasına katkı sağlamaktadır. Bu durum, enerji metabolizmasının düzenlenmesi ve metabolik bozuklukların önlenmesi açısından önemli bir avantaj oluşturmaktadır.

SCFA'ların önlenebilir hastalıklar üzerindeki etkileri, özellikle kilo yönetimi ve iştah düzenlenmesi bağlamında önem kazanmıştır. Propiyonatin düzenli alımı, enerji dengesinin korunmasına katkıda bulunmakta; bu etki, vücut ağırlığının kontrol altında tutulması ve inflamatuvar yükün azaltılması ile ilişkilendirilmektedir. Aynı zamanda SCFA'lar, bağışıklık sisteminin düzenlenmesine katkı sağlayarak düşük dereceli kronik inflamasyonun baskılanmasında rol oynamaktadır.

İlaçsız üretim ve doğal besleme yaklaşımlarına yönelik ilginin artması, SCFA'ların ve bu bileşiklerin öncüllerinin sağlık üzerindeki önemini daha da belirgin hale getirmektedir. Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyomunun sürdürülmesi için SCFA kaynaklarına odaklanılması gerekmekte; bu amaçla lif açısından zengin diyetlerin ve fermente gıdaların kullanımı öne çıkmaktadır. Fermente gıdalarla artan SCFA düzeyleri, bağırsak hücrelerinde metabolik aktiviteyi destekleyerek genel fizyolojik denge ve sağlık durumunun iyileştirilmesine katkı sağlamaktadır.

Bu yönleriyle SCFA'lar, ilaçsız üretim ve doğal besleme stratejileri kapsamında, coccidiosis kontrolünde hem koruyucu hem de destekleyici bir beslenme aracı olarak öne çıkmakta; antikoksidiyal ilaçlara bağımlılığın azaltılması ve sürdürülebilir hayvansal üretim hedefleri açısından önemli bir potansiyel taşımaktadır.

Kaynakça

- Akhtar, M., Chen, Y., Ma, Z., Zhang, X., Shi, D., Khan, J. A., & Liu, H. (2022). Gut microbiota-derived short chain fatty acids are potential mediators in gut inflammation. *Anim Nutr*, 8, 350-360. doi:10.1016/j.aninu.2021.11.005
- Alatawi, H. A., Mosli, M., Saadah, O. I., Annese, V., Al-Hindi, R. R., Alatawy, M., Al-Amrah, H., Alshehri, D., Bahieldin, A., & Edris, S. (2022). Attributes of Intestinal Microbiota Composition and Their Correlation With Clinical Primary Non-Response to Anti-TNF- α Agents in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Biomolecules and Biomedicine*, 22(3), 412-426. doi:10.17305/bjbms.2021.6436
- Alcala - Canto, Y., & Ibarra - Velarde, F. (2008). Cytokine Gene Expression and NF - κ B Activation Following Infection of Intestinal Epithelial Cells With *Eimeria Bovis* or *Eimeria Alabamensis* in Vitro. *Parasite Immunology*, 30(3), 175-179. doi:10.1111/j.1365-3024.2007.01015.x
- Ali, Q., Ma, S., La, S., Guo, Z., Liu, B., Gao, Z., Farooq, U., Wang, Z., Zhu, X., Cui, Y., Li, D., & Shi, Y. (2022). Microbial Short-Chain Fatty Acids: A Bridge Between Dietary Fibers and Poultry Gut Health — A Review. *Animal Bioscience*, 35(10), 1461-1478. doi:10.5713/ab.21.0562
- Alsayeqh, A. F., & Abbas, R. Z. (2023). Nutritional Supplements for the Control of Avian Coccidiosis – A Review. *Annals of Animal Science*, 23(4), 993-1007. doi:10.2478/aoas-2023-0013
- Amrane-Abider, M., Nerin, C., Tamendjari, A., & Serralheiro, M. L. M. (2022). Phenolic composition, antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of *Opuntia ficus-indica* peel and flower teas after in vitro gastrointestinal digestion. *J Sci Food Agric*, 102(11), 4401-4409. doi:10.1002/jsfa.11793
- Balta, I., Marcu, A., Linton, M., Kelly, C., Stef, L., Pet, I., Ward, P., Pircalabioru, G. G., Chifiriuc, C., Gundogdu, O., Callaway, T., & Corcionivoschi, N. (2021). The in vitro and in vivo anti-virulent effect of organic acid mixtures against *Eimeria*

- tenella and *Eimeria bovis*. *Sci Rep*, 11(1), 16202. doi:10.1038/s41598-021-95459-9
- Bedford, A., & Gong, J. (2018). Implications of butyrate and its derivatives for gut health and animal production. *Anim Nutr*, 4(2), 151-159. doi:10.1016/j.aninu.2017.08.010
- Bedford, M. R., & Apajalahti, J. H. (2022). The role of feed enzymes in maintaining poultry intestinal health. *J Sci Food Agric*, 102(5), 1759-1770. doi:10.1002/jsfa.11670
- Blake, D. P., Knox, J., Dehaeck, B., Huntington, B., Rathinam, T., Venu, R., Ayoade, S., Gilbert, W., Adebambo, A. O., Jatau, I. D., Raman, M., Parker, D., Rushton, J., & Tomley, F. M. (2020). Re-Calculating the Cost of Coccidiosis in Chickens. *Veterinary Research*, 51(1). doi:10.1186/s13567-020-00837-2
- Chambers, E. S., Preston, T., Frost, G., & Morrison, D. J. (2018). Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Current Nutrition Reports*, 7(4), 198-206. doi:10.1007/s13668-018-0248-8
- Chang, P. V., Hao, L., Offermanns, S., & Medzhitov, R. (2014). The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(6), 2247-2252. doi:10.1073/pnas.1322269111
- Connolly, K., Sweeney, T., Ryan, M. T., Vigors, S., & O'Doherty, J. V. (2025). Effects of Butyric Acid Supplementation on the Gut Microbiome and Growth Performance of Weanling Pigs Fed a Low-Crude Protein, Propionic Acid-Preserved Grain Diet. *Microorganisms*, 13(3), 689. doi:10.3390/microorganisms13030689
- Couto, M. R., Gonçalves, P., Magro, F., & Martel, F. (2020). Microbiota-derived butyrate regulates intestinal inflammation: Focus on inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res*, 159, 104947. doi:10.1016/j.phrs.2020.104947
- Cox, M. A., Jackson, J., Stanton, M., Rojas-Triana, A., Bober, L., Lavery, M., Yang, X., Zhu, F., Liu, J., Wang, S., Monsma, F., Vassileva, G., Maguire, M., Gustafson, E., Bayne, M., Chou, C. C., Lundell, D., & Jenh, C. H. (2009). Short-chain

- fatty acids act as antiinflammatory mediators by regulating prostaglandin E(2) and cytokines. *World J Gastroenterol*, 15(44), 5549-5557. doi:10.3748/wjg.15.5549
- Dalile, B., Oudenhove, L. V., Vervliet, B., & Verbeke, K. (2019). The Role of Short-Chain Fatty Acids in Microbiota–gut–brain Communication. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(8), 461-478. doi:10.1038/s41575-019-0157-3
- de Freitas, L. F., Dorigam, J. C., Reis, M., Horna, F., Fernandes, J., & Sakomura, N. K. (2023). Eimeria maxima infection impacts the protein utilization of broiler chicks from 14 to 28 days of age. *animal*, 17, 100807. doi:10.1016/j.animal.2023.100807
- De Maesschalck, C., Eeckhaut, V., Maertens, L., De Lange, L., Marchal, L., Nezer, C., De Baere, S., Croubels, S., Daube, G., Dewulf, J., Haesebrouck, F., Ducatelle, R., Taminiau, B., & Van Immerseel, F. (2015). Effects of Xylo-Oligosaccharides on Broiler Chicken Performance and Microbiota. *Appl Environ Microbiol*, 81(17), 5880-5888. doi:10.1128/aem.01616-15
- Deleu, S., Machiels, K., Raes, J., Verbeke, K., & Vermeire, S. (2021). Short Chain Fatty Acids and Its Producing Organisms: An Overlooked Therapy for IBD? *Ebiomedicine*, 66, 103293. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103293
- Diao, H., Jiao, A., Yu, B., Mao, X., & Chen, D. (2019). Gastric Infusion of Short-Chain Fatty Acids Can Improve Intestinal Barrier Function in Weaned Piglets. *Genes & Nutrition*, 14(1). doi:10.1186/s12263-019-0626-x
- El - Shall, N. A., Jiang, S., Farag, M. R., Azzam, M. M., Al-Abdullatif, A. A., Alhotan, R. A., Dhama, K., Hassan, F. u., & Alagawany, M. (2023). Potential of Spirulina Platensis as a Feed Supplement for Poultry to Enhance Growth Performance and Immune Modulation. *Frontiers in Immunology*, 14. doi:10.3389/fimmu.2023.1072787
- Fernández-Rubio, C., Ordóñez, C., Abad-González, J., Garcia-Gallego, A., Honrubia, M. P., Mallo, J. J., & Balaña-Fouce, R. (2009). Butyric acid-based feed additives help protect

- broiler chickens from Salmonella Enteritidis infection. *Poult Sci*, 88(5), 943-948. doi:10.3382/ps.2008-00484
- Fleming, L. L., & Floch, M. H. (1986). Digestion and absorption of fiber carbohydrate in the colon. *Am J Gastroenterol*, 81(7), 507-511.
- Gharib-Naseri, K., Kheravii, S. K., Keerqin, C., Morgan, N., Swick, R. A., Choct, M., & Wu, S. B. (2019). Two different *Clostridium perfringens* strains produce different levels of necrotic enteritis in broiler chickens. *Poult Sci*, 98(12), 6422-6432. doi:10.3382/ps/pez480
- Gniechwitz, D., Reichardt, N., Blaut, M., Steinhart, H., & Bunzel, M. (2007). Dietary Fiber From Coffee Beverage: Degradation by Human Fecal Microbiota. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(17), 6989-6996. doi:10.1021/jf070646b
- Gómez - Verduzco, G., Cortés-Cuevas, A., López-Coello, C., Ávila - González, E., & Nava, G. M. (2009). Dietary Supplementation of Mannan-Oligosaccharide Enhances Neonatal Immune Responses in Chickens During Natural Exposure to *Eimeria* SPP. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 51(1). doi:10.1186/1751-0147-51-11
- Gong, Y., Yang, H., Wang, X., Xia, W., Lv, W., Xiao, Y., & Zou, X. (2019). Early Intervention With Cecal Fermentation Broth Regulates the Colonization and Development of Gut Microbiota in Broiler Chickens. *Frontiers in Microbiology*, 10. doi:10.3389/fmicb.2019.01422
- González, A. S., Krieg, R. J., Massey, H. D., Carl, D., Ghosh, S., Gehr, T. W., & Ghosh, S. S. (2018). Sodium Butyrate Ameliorates Insulin Resistance and Renal Failure in CKD Rats by Modulating Intestinal Permeability and Mucin Expression. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 34(5), 783-794. doi:10.1093/ndt/gfy238
- Guo, S., Yu, X., Xia, Y., Wu, T., Zhao, D., Zhang, Z., & Ding, B. (2021). Dietary *Lactobacillus Fermentum* and *Bacillus Coagulans* Supplementation Modulates Intestinal Immunity and Microbiota of Broiler Chickens Challenged by

- Clostridium Perfringens. *Frontiers in Veterinary Science*, 8. doi:10.3389/fvets.2021.680742
- He, Z., Liu, R., Wang, M., Wang, Q., Zheng, J., Ding, J., Wen, J., Fahey, A. G., & Zhao, G. (2023). Combined effect of microbially derived cecal SCFA and host genetics on feed efficiency in broiler chickens. *Microbiome*, 11(1), 198. doi:10.1186/s40168-023-01627-6
- Investigation on the Individual Characteristics of Inflammatory Cytokines in Copd Patients. (2017). *Respirology*, 22(S3), 5-5. doi:10.1111/resp.13206_5
- Johansson, M., Gustafsson, J. K., Sjöberg, K., Petersson, J., Holm, L., Sjövall, H., & Hansson, G. C. (2010). Bacteria Penetrate the Inner Mucus Layer Before Inflammation in the Dextran Sulfate Colitis Model. *Plos One*, 5(8), e12238. doi:10.1371/journal.pone.0012238
- Johny, A. K., Baskaran, S. A., Charles, A. S., Amalaradjou, M. A., Darre, M. J., Khan, M. I., Hoagland, T. A., Schreiber, D. T., Donoghue, A. M., Donoghue, D. J., & Venkitanarayanan, K. (2009). Prophylactic supplementation of caprylic acid in feed reduces Salmonella enteritidis colonization in commercial broiler chicks. *J Food Prot*, 72(4), 722-727.
- Karunaratne, N. D., Newkirk, R. W., Ames, N. P., Van Kessel, A. G., Bedford, M. R., & Classen, H. L. (2021). Effects of exogenous β -glucanase on ileal digesta soluble β -glucan molecular weight, digestive tract characteristics, and performance of coccidiosis vaccinated broiler chickens fed hullless barley-based diets with and without medication. *Plos One*, 16(5), e0236231.
- Kim, M. H., Kang, S. G., Park, J. H., Yanagisawa, M., & Kim, C. H. (2013). Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on intestinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice. *Gastroenterology*, 145(2), 396-406.e391-310. doi:10.1053/j.gastro.2013.04.056
- Kumar, A., Alrefai, W. A., Borthakur, A., & Dudeja, P. K. (2015). *Lactobacillus Acidophilus* Counteracts Enteropathogenic *E. Coli*-Induced Inhibition of Butyrate Uptake in Intestinal Epithelial Cells. *Ajp*

- Gastrointestinal and Liver Physiology*, 309(7), G602-G607. doi:10.1152/ajpgi.00186.2015
- Lei, W. (2018). Effect of Probiotics and Prebiotics on Immune Response to Influenza Vaccination in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(2), AB121. doi:10.1016/j.jaci.2017.12.385
- Leung, H., Yitbarek, A., Snyder, R. P., Patterson, R., Barta, J. R., Karrow, N. A., & Kiarie, E. G. (2019). Responses of Broiler Chickens to *Eimeria* Challenge When Fed a Nucleotide-Rich Yeast Extract. *Poultry Science*, 98(4), 1622-1633. doi:10.3382/ps/pey533
- Li, J., Wei, J., Wang, J., Xu, T., Wu, B., Yang, S., Jing, S., Wu, H., & Hao, H. (2024). Association Between Gut Microbiota and Spinal Stenosis: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Immunology*, 15. doi:10.3389/fimmu.2024.1360132
- Li, M., van Esch, B., Wagenaar, G. T. M., Garssen, J., Folkerts, G., & Henricks, P. A. J. (2018). Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *Eur J Pharmacol*, 831, 52-59. doi:10.1016/j.ejphar.2018.05.003
- Lin, H., Frassetto, A., Kowalik, E. J., Nawrocki, A. R., Lu, M. M., Kosinski, J., Hubert, J., Szeto, D., Yao, X., Forrest, G., & Marsh, D. J. (2012). Butyrate and Propionate Protect Against Diet-Induced Obesity and Regulate Gut Hormones via Free Fatty Acid Receptor 3-Independent Mechanisms. *Plos One*, 7(4), e35240. doi:10.1371/journal.pone.0035240
- Liu, H., Lu, H., Wang, Y., Yu, C., He, Z., & Dong, H. (2024). Unlocking the power of short-chain fatty acids in ameliorating intestinal mucosal immunity: a new porcine nutritional approach. *Front Cell Infect Microbiol*, 14, 1449030. doi:10.3389/fcimb.2024.1449030
- Liu, H., Wang, J., He, T., Becker, S., Zhang, G., Li, D., & Ma, X. (2018). Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? *Adv Nutr*, 9(1), 21-29. doi:10.1093/advances/nmx009
- Liu, H., Zhao, J., Zhang, W., & Nie, C. (2023). Impacts of Sodium Butyrate on Intestinal Mucosal Barrier and Intestinal

- Microbial Community in a Weaned Piglet Model. *Frontiers in Microbiology*, 13. doi:10.3389/fmicb.2022.1041885
- Liu, L., Li, Q., Yang, Y., & Guo, A. (2021). Biological Function of Short-Chain Fatty Acids and Its Regulation on Intestinal Health of Poultry. *Frontiers in Veterinary Science*, 8. doi:10.3389/fvets.2021.736739
- Liu, Y. S., Li, S., Wang, X. F., Xing, T., Li, J. L., Zhu, X. D., Zhang, L., & Gao, F. (2021). Microbiota populations and short-chain fatty acids production in cecum of immunosuppressed broilers consuming diets containing γ -irradiated Astragalus polysaccharides. *Poult Sci*, 100(1), 273-282. doi:10.1016/j.psj.2020.09.089
- López-Osorio, S., Chaparro-Gutiérrez, J. J., & Gómez-Osorio, L. M. (2020). Overview of Poultry Eimeria Life Cycle and Host-Parasite Interactions. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. doi:10.3389/fvets.2020.00384
- Lu, Z., Thanabalan, A., Leung, H., Kakhki, R. A. M., Patterson, R., & Kiarie, E. G. (2019). The Effects of Feeding Yeast Bioactives to Broiler Breeders and/or Their Offspring on Growth Performance, Gut Development, and Immune Function in Broiler Chickens Challenged With Eimeria. *Poultry Science*, 98(12), 6411-6421. doi:10.3382/ps/pez479
- Luquetti, B. C., Alarcon, M. F. F., Lunedo, R., Campos, D. M. B., Furlan, R. L., & Macari, M. (2016). Effects of glutamine on performance and intestinal mucosa morphometry of broiler chickens vaccinated against coccidiosis. *Scientia Agricola*, 73.
- Maas, E., Penders, J., & Venema, K. (2023). Studying Fungal-Bacterial Relationships in the Human Gut Using an in Vitro Model (TIM-2). *Journal of Fungi*, 9(2), 174. doi:10.3390/jof9020174
- Macia, L., Tan, J., Vieira, A. T., Leach, K., Stanley, D., Luong, S., Maruya, M., Ian McKenzie, C., Hijikata, A., Wong, C., Binge, L., Thorburn, A. N., Chevalier, N., Ang, C., Marino, E., Robert, R., Offermanns, S., Teixeira, M. M., Moore, R. J., Flavell, R. A., Fagarasan, S., & Mackay, C. R. (2015). Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through

- regulation of the inflammasome. *Nat Commun*, 6, 6734. doi:10.1038/ncomms7734
- Makowski, Z., Lipiński, K., & Mazur-Kuśnerek, M. (2022). The Effects of Sodium Butyrate, Coated Sodium Butyrate, and Butyric Acid Glycerides on Nutrient Digestibility, Gastrointestinal Function, and Fecal Microbiota in Turkeys. *Animals*, 12(14), 1836.
- Martin-Gallausiaux, C., Marinelli, L., Blottière, H. M., Larraufie, P., & Lapaque, N. (2021). SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc*, 80(1), 37-49. doi:10.1017/s0029665120006916
- Martin - Gallausiaux, C., Marinelli, L., Blottière, H. M., Larraufie, P., & Lapaque, N. (2020). SCFA: Mechanisms and Functional Importance in the Gut. *Proceedings of the Nutrition Society*, 80(1), 37-49. doi:10.1017/s0029665120006916
- Martins, R. R., Silva, L. J., Pereira, A. M., Esteves, A., Duarte, S., & Pena, A. (2022). Coccidiostats and Poultry: A Comprehensive Review and Current Legislation. *Foods*, 11(18), 2738. doi:10.3390/foods11182738
- Mátis, G., Mackei, M., Boomsma, B., Fébel, H., Nadolna, K., Szymański, Ł., Edwards, J. E., Neogrády, Z., & Kozłowski, K. (2022). Dietary Protected Butyrate Supplementation of Broilers Modulates Intestinal Tight Junction Proteins and Stimulates Endogenous Production of Short Chain Fatty Acids in the Caecum. *Animals*, 12(15), 1940. doi:10.3390/ani12151940
- McHan, F., & Shotts, E. B. (1992). Effect of feeding selected short-chain fatty acids on the in vivo attachment of *Salmonella typhimurium* in chick ceca. *Avian Dis*, 36(1), 139-142.
- Melaku, M., Su, D., Zhao, H., Zhong, R., Ma, T., Yi, B., Chen, L., & Zhang, H. (2024). The New Buffer Salt-Protected Sodium Butyrate Promotes Growth Performance by Improving Intestinal Histomorphology, Barrier Function, Antioxidative Capacity, and Microbiota Community of Broilers. *Biology*, 13(5), 317.

- Miyamoto, J., Watanabe, K., Taira, S., Kasubuchi, M., Li, X., Irie, J., Itoh, H., & Kimura, I. (2018). Barley B-Glucan Improves Metabolic Condition via Short-Chain Fatty Acids Produced by Gut Microbial Fermentation in High Fat Diet Fed Mice. *Plos One*, *13*(4), e0196579. doi:10.1371/journal.pone.0196579
- Nguyen, B. T., Altanzul, B., Flores, R. A., Chang, H.-H., Kim, W. H., Kim, S., & Min, W. (2025). Berberine Reveals Anticoccidial Activity by Influencing Immune Responses in *Eimeria* Acervulina-Infected Chickens. *Biomolecules*, *15*(7), 985. doi:10.3390/biom15070985
- Onrust, L., Baeyen, S., Haesebrouck, F., Ducatelle, R., & Immerseel, F. V. (2020). Effect of in Feed Administration of Different Butyrate Formulations on *Salmonella* Enteritidis Colonization and Cecal Microbiota in Broilers. *Veterinary Research*, *51*(1). doi:10.1186/s13567-020-00780-2
- Onrust, L., Baeyen, S., Haesebrouck, F., Ducatelle, R., & Van Immerseel, F. (2020). Effect of in feed administration of different butyrate formulations on *Salmonella* Enteritidis colonization and cecal microbiota in broilers. *Vet Res*, *51*(1), 56. doi:10.1186/s13567-020-00780-2
- Paassen, N. B., Vincent, A., Puiman, P., Sluis, M. v. d., Witte - Bouma, J., Boehm, G., Goudoever, J. B. v., Seuningen, I. V., & Renes, I. B. (2009). 218 the Regulation of the Intestinal Mucin MUC2 Expression by Short Chain Fatty Acids: Implications for Epithelial Protection. *Gastroenterology*, *136*(5), A-41. doi:10.1016/s0016-5085(09)60189-x
- Pardesi, B., Robertson, A. M., Lee, K. C., Angert, E. R., Rosendale, D., Boycheva, S., White, W. L., & Clements, K. D. (2022). Distinct Microbiota Composition and Fermentation Products Indicate Functional Compartmentalization in the Hindgut of a Marine Herbivorous Fish. *Molecular Ecology*, *31*(8), 2494-2509. doi:10.1111/mec.16394
- Park, J. Y., Kim, M., Kang, S. G., Jannasch, A., Cooper, B. R., Patterson, J. A., & Kim, C. H. (2015). Short-Chain Fatty Acids Induce Both Effector and Regulatory T Cells by Suppression of Histone Deacetylases and Regulation of the

- mTOR–S6K Pathway. *Mucosal Immunology*, 8(1), 80-93. doi:10.1038/mi.2014.44
- Partovi, R., Seifi, S., Pabast, M., & Babaei, A. (2019). Effects of Dietary Supplementation With Nanocurcumin on Quality and Safety of Meat From Broiler Chicken Infected With *Eimeria* Species. *Journal of Food Safety*, 39(6). doi:10.1111/jfs.12703
- Pattapulavar, V., Ramanujam, S., Kini, B., & Christopher, J. G. (2025). Probiotic-Derived Postbiotics: A Perspective on Next-Generation Therapeutics. *Frontiers in Nutrition*, 12. doi:10.3389/fnut.2025.1624539
- Pelaseyed, T., Bergström, J. H., Gustafsson, J. K., Ermund, A., Birchenough, G., Schutte, A. H., Post, S. v. d., Svensson, F., Rodríguez - Piñeiro, A. M., Nyström, E., Wising, C., Johansson, M., & Hansson, G. C. (2014). The Mucus and Mucins of the Goblet Cells and Enterocytes Provide the First Defense Line of the Gastrointestinal Tract and Interact With the Immune System. *Immunological Reviews*, 260(1), 8-20. doi:10.1111/imr.12182
- Peng, L., Li, Z., Green, R. S., Holzman, I. R., & Lin, J. (2009). Butyrate Enhances the Intestinal Barrier by Facilitating Tight Junction Assembly via Activation of AMP-Activated Protein Kinase in Caco-2 Cell Monolayers. *Journal of Nutrition*, 139(9), 1619-1625. doi:10.3945/jn.109.104638
- Pop, L. M., Varga, E., Coroian, M., Nedişan, M., Mircean, V., Dumitrache, M. O., Farcădi, L., Fülöp, I., Croitoru, M. D., Fazakas, M., & Györke, A. (2019). Efficacy of a Commercial Herbal Formula in Chicken Experimental Coccidiosis. *Parasites & Vectors*, 12(1). doi:10.1186/s13071-019-3595-4
- Quiroz-Castañeda, R. E., & Dantán - González, E. (2015). Control of Avian Coccidiosis: Future and Present Natural Alternatives. *Biomed Research International*, 2015, 1-11. doi:10.1155/2015/430610
- Ratajczak, W., Rył, A., Mizerski, A., Walczakiewicz, K., Sipak, O., & Laszczyńska, M. (2019). Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs). *Acta Biochim Pol*, 66(1), 1-12. doi:10.18388/abp.2018_2648

- Reichardt, N., Vollmer, M., Holtrop, G., Farquharson, F. M., Wefers, D., Bunzel, M., Duncan, S. H., Drew, J. E., Williams, L. M., Milligan, G., Preston, T., Morrison, D. J., Flint, H. J., & Louis, P. (2017). Specific Substrate-Driven Changes in Human Faecal Microbiota Composition Contrast With Functional Redundancy in Short-Chain Fatty Acid Production. *The Isme Journal*, 12(2), 610-622. doi:10.1038/ismej.2017.196
- Ríos-Covián, D., Ruas - Madiedo, P., Margollés, A., Gueimonde, M., Clara, G. d. l. R. G., & Salazar, N. (2016). Intestinal Short Chain Fatty Acids and Their Link With Diet and Human Health. *Frontiers in Microbiology*, 7. doi:10.3389/fmicb.2016.00185
- Rivera-Chávez, F., Zhang, L. F., Faber, F., Lopez, C. A., Byndloss, M. X., Olsan, E. E., Xu, G., Velazquez, E. M., Lebrilla, C. B., Winter, S. E., & Bäumler, A. J. (2016). Depletion of Butyrate-Producing Clostridia from the Gut Microbiota Drives an Aerobic Luminal Expansion of Salmonella. *Cell Host Microbe*, 19(4), 443-454. doi:10.1016/j.chom.2016.03.004
- Ruan, G., Chen, M., Chen, L., Xu, F., Xiao, Z., Yi, A., Tian, Y., Ping, Y., Lv, L., Cheng, Y., & Wei, Y. (2022). Roseburia Intestinalis and Its Metabolite Butyrate Inhibit Colitis and Upregulate TLR5 Through the SP3 Signaling Pathway. *Nutrients*, 14(15), 3041. doi:10.3390/nu14153041
- Sadurní, M., Barroeta, A. C., Sala, R., Sol, C., Puyalto, M., & Castillejos, L. (2022). Impact of Dietary Supplementation with Sodium Butyrate Protected by Medium-Chain Fatty Acid Salts on Gut Health of Broiler Chickens. *Animals (Basel)*, 12(19). doi:10.3390/ani12192496
- Salazar, N., Arbolea, S., Fernández-Navarro, T., Clara, G. d. l. R. G., González, S., & Gueimonde, M. (2019). Age-Associated Changes in Gut Microbiota and Dietary Components Related With the Immune System in Adulthood and Old Age: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*, 11(8), 1765. doi:10.3390/nu11081765

- Sharma, M. K., Singh, A. K., Goo, D., Choppa, V. S. R., Ko, H., Shi, H., & Kim, W. K. (2024). Graded Levels of Eimeria Infection Modulated Gut Physiology and Temporarily Ceased the Egg Production of Laying Hens at Peak Production. *Poultry Science*, 103(1), 103229. doi:10.1016/j.psj.2023.103229
- Shinde, T., Perera, A. P., Vemuri, R., Gondalia, S., Karpe, A. V., Beale, D. J., Shastri, S., Southam, B., Eri, R., & Stanley, R. (2019). Synbiotic Supplementation Containing Whole Plant Sugar Cane Fibre and Probiotic Spores Potentiates Protective Synergistic Effects in Mouse Model of IBD. *Nutrients*, 11(4), 818. doi:10.3390/nu11040818
- Snyder, R. P., Guerin, M. T., Hargis, B. M., Page, G., & Barta, J. R. (2021). Monitoring Coccidia in Commercial Broiler Chicken Flocks in Ontario: Comparing Oocyst Cycling Patterns in Flocks Using Anticoccidial Medications or Live Vaccination. *Poultry Science*, 100(1), 110-118. doi:10.1016/j.psj.2020.09.072
- Song, B., Zhong, Y. Z., Zheng, C. B., Li, F. N., Duan, Y. H., & Deng, J. P. (2019). Propionate alleviates high - fat diet - induced lipid dysmetabolism by modulating gut microbiota in mice. *Journal of Applied Microbiology*, 127(5), 1546-1555. doi:10.1111/jam.14389
- Stefanello, C., Rosa, D. P. d., Dalmoro, Y. K., Segatto, A. L. A., Vieira, M. S., Moraes, M. L. d., & Santin, E. (2020). Protected Blend of Organic Acids and Essential Oils Improves Growth Performance, Nutrient Digestibility, and Intestinal Health of Broiler Chickens Undergoing an Intestinal Challenge. *Frontiers in Veterinary Science*, 6. doi:10.3389/fvets.2019.00491
- Su, S., Miska, K. B., Fetterer, R. H., Jenkins, M. C., & Wong, E. A. (2014). Expression of Digestive Enzymes and Nutrient Transporters in Eimeria Acervulina-Challenged Layers and Broilers. *Poultry Science*, 93(5), 1217-1226. doi:10.3382/ps.2013-03807
- Sun, M., Wu, W., Liu, Z., & Cong, Y. (2016). Microbiota Metabolite Short Chain Fatty Acids, GPCR, and Inflammatory Bowel

- Diseases. *Journal of Gastroenterology*, 52(1), 1-8. doi:10.1007/s00535-016-1242-9
- Sunkara, L. T., Jiang, W., & Zhang, G. (2012). Modulation of antimicrobial host defense peptide gene expression by free fatty acids. *Plos One*, 7(11), e49558. doi:10.1371/journal.pone.0049558
- Teige, E., Sortvik, U., & Arslan, G. (2024). A Systematic Review: Fecal Bacterial Profile in Patients with Irritable Bowel Syndrome Analyzed with the GA-Map Dysbiosis Test Based on the 16S rRNA Gene of Bacterial Species or Groups. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 17, 109-120. doi:10.2147/CEG.S451675
- Teng, P.-Y., Yadav, S., Santos, T. S. d., Fuller, A. L., & Kim, W. K. (2020). 2-Nitro-1-Propanol Improved Nutrient Digestibility and Oocyst Shedding but Not Growth Performance of Eimeria-Challenged Broilers. *Poultry Science*, 99(9), 4314-4322. doi:10.1016/j.psj.2020.05.038
- Tolhurst, G., Heffron, H., Lam, Y. S., Parker, H., Habib, A. M., Diakogiannaki, E., Cameron, J., Grosse, J., Reimann, F., & Gribble, F. M. (2012). Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein–Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes*, 61(2), 364-371. doi:10.2337/db11-1019
- Topping, D. L., & Clifton, P. (2001). Short-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function: Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides. *Physiological Reviews*, 81(3), 1031-1064. doi:10.1152/physrev.2001.81.3.1031
- Trachsel, J., Bayles, D. O., Looft, T., Levine, U. Y., & Allen, H. K. (2016). Function and Phylogeny of Bacterial Butyryl Coenzyme A:Acetate Transferases and Their Diversity in the Proximal Colon of Swine. *Applied and Environmental Microbiology*, 82(22), 6788-6798. doi:10.1128/aem.02307-16
- Troche, C., Eicher, S. D., & Applegate, T. J. (2015). The Influence of Dietary Zinc Source and Coccidial Vaccine Exposure on Intracellular Zinc Homeostasis and Immune Status in Broiler Chickens. *British Journal of Nutrition*, 114(2), 202-212. doi:10.1017/s0007114515001592

- Tuśnio, A., Taciak, M., Barszcz, M., Święch, E., Bachanek, I., & Skomiał, J. (2017). Effect of Replacing Soybean Meal by Raw or Extruded Pea Seeds on Growth Performance and Selected Physiological Parameters of the Ileum and Distal Colon of Pigs. *Plos One*, 12(1), e0169467. doi:10.1371/journal.pone.0169467
- Wang, B., Zhou, Y., Mao, Y., Gong, L., Li, X., Xu, S., Wang, F., QianPeng, G., Zhang, H., & Li, W. (2021). Dietary Supplementation With Lactobacillus Plantarum Ameliorates Compromise of Growth Performance by Modulating Short-Chain Fatty Acids and Intestinal Dysbiosis in Broilers Under Clostridium Perfringens Challenge. *Frontiers in Nutrition*, 8. doi:10.3389/fnut.2021.706148
- Wang, J., Zhang, H., Chen, X., Chen, Y., Menghebilige, & Bao, Q. (2012). Selection of Potential Probiotic Lactobacilli for Cholesterol-Lowering Properties and Their Effect on Cholesterol Metabolism in Rats Fed a High-Lipid Diet. *Journal of Dairy Science*, 95(4), 1645-1654. doi:10.3168/jds.2011-4768
- Weng, S., Tian, E., Gao, M., Zhang, S., Yang, G., & Zhou, B.-h. (2024). Eimeria: Navigating Complex Intestinal Ecosystems. *Plos Pathogens*, 20(11), e1012689. doi:10.1371/journal.ppat.1012689
- Willamil, J., Creus, E., Pérez, J. F., Mateu, E., & Martín-Orúe, S. M. (2011). Effect of a microencapsulated feed additive of lactic and formic acid on the prevalence of Salmonella in pigs arriving at the abattoir. *Arch Anim Nutr*, 65(6), 431-444. doi:10.1080/1745039x.2011.623047
- Xiong, H., Guo, B., Gan, Z., Song, D., Lu, Z., Yi, H., Wu, Y., Wang, Y., & Du, H. (2016). Butyrate upregulates endogenous host defense peptides to enhance disease resistance in piglets via histone deacetylase inhibition. *Sci Rep*, 6, 27070. doi:10.1038/srep27070
- Yang, W. Y., Lee, Y., Lu, H., Chou, C. H., & Wang, C. (2019). Analysis of gut microbiota and the effect of lauric acid against necrotic enteritis in Clostridium perfringens and Eimeria side-by-side challenge model. *Plos One*, 14(5), e0205784. doi:10.1371/journal.pone.0205784

- Yuan, J., Johnson, T. A., Ajuwon, K. M., & Adeola, O. (2023). *Eimeria* Infection-Related Intestinal Dynamics and Microbiome, Growth Performance, and Nutrient Utilization in Broiler Chickens Fed Diets Supplemented With Multienzyme. *Canadian Journal of Animal Science*, 103(1), 81-91. doi:10.1139/cjas-2022-0046
- Yuan, L., Li, W., Huo, Q., Du, C., Wang, Z., Yi, B., & Wang, M. (2018). Effects of Xylo-Oligosaccharide and Flavomycin on the Immune Function of Broiler Chickens. *Peerj*, 6, e4435. doi:10.7717/peerj.4435
- Zaheer, T., Abbas, R. Z., Imran, M., Abbas, A., Butt, M. A., Aslam, S., & Ahmad, J. (2022). Vaccines Against Chicken Coccidiosis With Particular Reference to Previous Decade: Progress, Challenges, and Opportunities. *Parasitology Research*, 121(10), 2749-2763. doi:10.1007/s00436-022-07612-6
- Zaman, M. A., Iqbal, Z., Abbas, R. Z., & Khan, M. K. (2011). Anticoccidial Activity of Herbal Complex in Broiler Chickens Challenged With *Eimeria Tenella*. *Parasitology*, 139(2), 237-243. doi:10.1017/s003118201100182x
- Zeng, L., Qian, Y., Cui, X., Zhao, J., Ning, Z., Cha, J., Wang, K., Ge, C., Jia, J., Dou, T., Chen, H., Liu, L., Bao, Z., & Jian, Z. (2025). Immunomodulatory role of gut microbial metabolites: mechanistic insights and therapeutic frontiers. *Front Microbiol*, 16, 1675065. doi:10.3389/fmicb.2025.1675065
- Zhang, J.-M., Sun, Y.-S., Zhao, L.-Q., Chen, T.-T., Fan, M.-N., Jiao, H., Zhao, J.-P., Wang, X.-J., Li, F.-C., Li, H.-F., & Lin, H. (2019). SCFAs-Induced GLP-1 Secretion Links the Regulation of Gut Microbiome on Hepatic Lipogenesis in Chickens. *Frontiers in Microbiology*, 10. doi:10.3389/fmicb.2019.02176
- Zheng, L., Tong, Q., Weng, M., He, J., Lv, Q., Wu, Z., Du, Z., Mei, H., & Hou, X. (2009). Expression of Resistin-Like Molecule Beta in Barrett's Esophagus: A Novel Biomarker for Metaplastic Epithelium. *Digestive Diseases and Sciences*, 55(1), 32-39. doi:10.1007/s10620-009-0719-2

- Zhou, B.-h., Jia, L.-s., Wei, S., Ding, H., Yang, J.-y., & Wang, H. (2020). Effects of *Eimeria Tenella* Infection on the Barrier Damage and Microbiota Diversity of Chicken Cecum. *Poultry Science*, 99(3), 1297-1305. doi:10.1016/j.psj.2019.10.073
- Zhou, Z., Nie, K., Huang, Q., Li, K., Sun, Y., Zhou, R., Wang, Z., & Hu, S. (2017). Changes of cecal microflora in chickens following *Eimeria tenella* challenge and regulating effect of coated sodium butyrate. *Exp Parasitol*, 177, 73-81. doi:10.1016/j.exppara.2017.04.007

BÖLÜM 3

VETERİNER PRATİĞİNDE DİJİTAL FİZYOLOJİ: TANI VE İZLEM, TELE-VETERİNERLİK, SÜRÜ YÖNETİMİ VE EĞİTİM

EBRU YALÇIN¹

Giriş

Dijital fizyoloji, fizyolojik süreçleri sensörler, görüntüleme yöntemleri, hesaplamalı analizler ve yapay zeka gibi dijital araçlarla ölçen, bu verileri modele dönüştüren ve klinik kararları destekleyecek şekilde yorumlayan bütüncül bir yaklaşımdır. Veteriner hekimlikte en önemli katkısı, yalnızca muayene anında elde edilen tek seferlik ölçümleri, zamana yayılan izlem verilerine dönüştürmesidir. Böylece erken uyarı sistemleri kurulabilir, hastalar daha düşük stresle değerlendirilebilir ve kararlar daha nesnel verilere dayandırılabilir. Bu bölümde dijital fizyolojinin klinik iş akışına nasıl entegre edileceği; tele-veterinerlik, hassas hayvancılık ve eğitim uygulamalarıyla birlikte, standartlar, doğrulama, etik ve siber güvenlik başlıkları üzerinden ele alınacaktır.

¹ Dr. Arş. Gör., Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, KUTLAB Dijital Fizyoloji Lab, ORCID: 0000-0003-1756-1288.

Araştırma Teknolojisinden Rutin İş Akışına

Veteriner hekimlikte dijitalleşmenin en kritik katkısı, hastaların öznel şikayetlerini ifade edememesi nedeniyle fizyolojik göstergelerin nesnel, tekrarlanabilir ve karşılaştırılabilir biçimde kaydedilmesini mümkün kılmasıdır. Bu yaklaşım, yalnızca yeni cihazların kliniğe girmesi anlamına gelmez; verinin nasıl üretildiği, ölçüm kalitesinin nasıl güvence altına alındığı, sonuçların nasıl yorumlandığı ve bu bilgilerin klinik müdahaleyi nasıl yönlendirdiği gibi adımların bir bütün olarak iş akışına yerleşmesini gerektirir.

Uygulamaya geçtiğinde temel değişim şudur: tek bir muayenede alınan anlık ölçümler yerini zamana yayılan izlem verilerine bırakır. Sezgisel değerlendirmeler yerine eşik ve eğilimlere dayalı izlem yapılır. Sorun ortaya çıktıktan sonra müdahale etmek yerine, olası riskleri erken yakalayan uyarı sistemleriyle proaktif yönetim hedeflenir. Bu mantık, küçük hayvan pratiğinde bireysel hasta izlemi için de, çiftliklerde sürü düzeyinde sağlık ve refah yönetimi için de benzer şekilde çalışır (Neethirajan & Kemp, 2021a).

Pratikleşme Çerçevesi: Veri-Akışını Tasarlamak

Klinikte bu yaklaşımı kalıcı kılan unsur, tek tek cihazlar değil, uçtan uca tasarlanmış bir veri iş akışıdır. Bu iş akışı; (i) veri edinimi (sensör, görüntü, video, cihaz çıktıları), (ii) ön işleme (artefakt temizliği, kalibrasyon, standartlaştırma), (iii) analitik (eşik ve trend analizi, anomali tespiti, sınıflandırma, risk skoru üretimi), (iv) karar desteği (klinik protokollerle uyumlu uyarı mantığı) ve (v) müdahale ile geri besleme (tedavi, izlem ve sonuç değerlendirmesi) basamaklarından oluşur. Bu basamakların klinik rutinde sürdürülebilir biçimde çalışması, üretilen bilginin tutarlı olmasına ve farklı ekipler tarafından aynı şekilde yorumlanabilmesine bağlıdır.

Sürdürülebilirlik için bir diğer kritik koşul birlikte çalışabilirliktir. Görüntüleme alanında DICOM standardının veteriner uygulamalara uyarlanmasına yönelik çalışma grupları (örneğin WG-25) ve standardın yaygın kabulü, farklı cihaz ve yazılımların aynı dili konuşmasını kolaylaştırır (WG-25 Veterinary Medicine, t.y.; Wright vd., 2008). Klinik terminoloji tarafında ise SNOMED CT'nin veteriner uzantısı (VetSCT) gibi girişimler, klinik kayıtların laboratuvarlar ve kurumlar arasında daha tutarlı biçimde paylaşılmasına katkı sağlar (*SNOMED CT*, t.y.; *VTS*, t.y.). Araştırmadan kliniğe taşınan veri setlerinde FAIR ilkeleri (bulunabilirlik, erişilebilirlik, birlikte çalışabilirlik ve yeniden kullanılabilirlik) ise veri kalitesini korumak ve çıktıları yeniden kullanılabilir hale getirmek için pratik bir referans çerçevesi sunar (de Groot vd., 2024; Wilkinson vd., 2016).

Klinik Uygulamalar: Tanı, İzlem ve “Temassız” Ölçüm

Klinik pratikte en somut kazanımlar; tanı ve izlem araçlarının dijitalleşmesi, kritik hastalarda sürekli monitorizasyonun rutinleştirilmesi ve hastayı daha az strese sokan temassız ölçüm yöntemlerinin devreye girmesidir. Dijital radyografi, ultrasonografi, dijital EKG ve elektronik stetoskop gibi sistemler; veriyi arşivlenebilir, paylaşılabilir ve gerektiğinde algoritmalarla yeniden analiz edilebilir hale getirir. Bu sayede klinik kayıtlar yalnızca “anlık bulgu” olmaktan çıkar, izlenebilir ve karşılaştırılabilir bir veri bütününe dönüşür (Pachtinger, 2013).

Elektronik stetoskop kayıtlarının makine öğrenimi ile yorumlanması bu dönüşümün iyi bir örneğidir. Yakın tarihli bir çalışma, elektronik stetoskop kayıtlarından yararlanan bir algoritmanın köpeklerde üfürüm derecelendirmesine katkı sağlayabildiğini ve bazı yaygın kardiyak tabloların taranmasında düşük maliyetli bir karar desteği potansiyeli taşıdığını göstermektedir (McDonald vd., 2024).

Kritik hasta yönetiminde sürekli monitorizasyon (SpO_2 , kan basıncı, solunum sayısı, nabız ve benzeri parametreler) “bekle ve gör” yaklaşımını azaltır. Tekil ölçüm yerine trend takibi ve eşik tabanlı alarm mantığı ile bozulma daha erken fark edilebilir, müdahaleler zamanında yapılabilir. Bu prensip, acil ve yoğun bakım izleminin temelini oluşturan klinik monitorizasyon yaklaşımlarıyla uyumludur (Pachtinger, 2013).

Temassız ölçüm tarafında iki hat öne çıkar. Birincisi, kızılötesi termografinin sürü düzeyinde tarama amacıyla kullanımıdır. Özellikle süt sığırlarında mastitis değerlendirmesinde termografinin temas gerektirmeyen ve hızlı bir ön tarama aracı olarak güçlü bir literatür birikimi vardır. Bu yaklaşım, tek hayvan muayenesi ile sürü taraması arasındaki zaman ve maliyet farkını azaltabildiği için sahaya taşınması görece kolaydır (Korelidou vd., 2024).

İkinci hat, video tabanlı fotopletismografi yaklaşımlarıdır. Köpek ve kedilerde yüz videosu gibi görüntülerden kalp atım hızının çıkarılmasına yönelik iPPG temelli yöntemler umut verici sonuçlar bildirmiştir. Temassız vital bulgu ölçümünün klinik avantajı, ölçüm stresini azaltması ve özellikle korkulu veya ağrılı hastalarda daha gerçekçi bazal değerlere yaklaşma olasılığıdır. Ayrıca bu alanı derleyen güncel çalışmalar, termografi, rPPG, radar ve bilgisayarlı görü gibi yöntemlerin klinik veterinerlikte “uzaktan vital izlem” başlığı altında hızla geliştiğini göstermektedir (Hu vd., 2024; Zhao vd., 2025).

Sürekli Dijital Takip: IoVT, Giyilebilirler ve Davranış Verisi

Giyilebilir sensörler (ivmeölçer, deri sıcaklığı, kalp atım hızı türevleri, GPS gibi) klinik sonrası izlemde, kronik hastalık yönetiminde ve davranış ile fizyolojik yanıtlar arasındaki ilişkinin yakalanmasında güçlü bir köprü kurar. Bu sistemlerin ağ bağlantılı biçimde çalışması, veri akışının sahadan kliniğe taşınmasını ve

hasta durumunun zamana yayılan örüntüler üzerinden değerlendirilmesini mümkün kılar. Literatürde bu bütünleşik yapı, “Veteriner Nesnelerin İnterneti (IoVT)” çerçevesi altında ele alınmaktadır.

Sensör verilerinden hayvan davranışlarının sınıflandırılması (örneğin aktivite, dinlenme, geviş getirme, topallıkla ilişkili hareket örüntüleri) ve saha koşullarında veri edinimine bağlı zorluklar (cihaz yerleşimi, batarya ömrü, veri kaybı, çevresel gürültü, tür ve birey farklılıkları) kapsamlı derlemelerde ayrıntılı biçimde tartışılmaktadır (Ding, Zhang, Yue, Yao, Li, Hu, Yang, Ma, Yu, Gao, & Li, 2025). Pratikte belirleyici olan nokta şudur: cihaz temini görece kolaydır, ancak bu veriyi klinik olarak anlamlı bir karara dönüştüren eşik ve alarm protokollerini doğru tasarlamak zordur. Bu nedenle her yeni sensör uygulaması, teknolojiyle değil klinik ihtiyaçla başlatılmalıdır: “Bu ölçüm hangi kararı daha erken, daha doğru ya da daha güvenli hale getirecek?” sorusu netleşmeden veri üretmek, çoğu zaman iş yükünü artırır ve klinik faydayı belirsiz bırakır.

Tele-Veterinerlik: Hibrit Hizmet Modeline Geçiş

Tele-veterinerlik; triyaj, tedavi sonrası takip, davranış danışmanlığı, kronik vaka kontrolü, post-operatif izlem ve uzaktan konsültasyon gibi alanlarda hizmete erişimi artıran tamamlayıcı bir bakım modeli sunar. Özellikle COVID-19 döneminde kliniklerin telehealth hizmetlerini genişlettiğini gösteren saha verileri, bu alanın kısa sürede hızla benimsendiğine işaret etmektedir (Dubin vd., 2021).

Bununla birlikte tele-veterinerliğin güvenli, etkili ve etik biçimde uygulanabilmesi için düzenleyici çerçeve ile “standart bakım” ilkelerinin net olması gerekir. AVMA telehealth kılavuzu, veteriner-hekim-hasta ilişkisi (VCPR) kurulmadığında telehealth kapsamının çoğunlukla genel bilgilendirme ve teletrijaj ile

sınırlanması gerektiğini, tanı ve tedavi gibi klinik kararların ise uygun koşullar ve sorumluluklarla yürütülmesi gerektiğini vurgular (*Connected Care*, t.y.). Küçük hayvan pratiğine yönelik AAHA/AVMA Telehealth Guidelines ise teletriage, teleadvice, telemedicine ve teleconsulting gibi hizmet türlerini tanımlar; hangi durumlarda uzaktan değerlendirmenin uygun olabileceğine dair iyi uygulama örnekleri ve iş akışı önerileri sunar (“2021 AAHA/AVMA Telehealth Guidelines for Small-Animal Practice”, 2021).

Mesleki standartların korunması açısından AAVSB’nin model düzenlemeleri, sanal uygulamanın yüz yüze uygulamayla aynı mesleki standartlara tabi olduğunu açık biçimde ortaya koyar ve düzenleyici otoriteler için çerçeve sunar (Scott-Jones, 2024). Benzer şekilde Kanada Veteriner Hekimler Birliği’nin (CVMA) telemedicine kılavuzu, telemedicine’i uzaktan iletişimle yürütülen veteriner hekimlik uygulaması olarak tanımlar; uygun kullanım, kayıt tutma ve sınırlılıklar gibi başlıklarda pratik bir referans sağlar (*Technology and Veterinary Medicine*, t.y.).

Klinik pratikte en iyi çalışan yaklaşım genellikle hibrit modeldir: İlk değerlendirmede yüz yüze muayene ile klinik bağlam ve VCPR güçlendirilir; sonrasında dijital takip, triyaj ve gerektiğinde uzaktan konsültasyonla süreç yönetilir. Klinik bulguların belirsizleştiği, acil risk şüphesinin arttığı veya fizik muayenenin zorunlu olduğu durumlarda yeniden yüz yüze değerlendirme tetiklenir. Bu hibrit çerçeve, hem tıbbi riskleri hem de uzaktan bakımın “her şeye yeter” algısıyla doğurabileceği yanlış güveni azaltır.

Saha ve Hassas Hayvancılık: Sürü Ölçeğinde Dijital Fizyoloji

Precision Livestock Farming (PLF) yaklaşımı, hayvancılık sistemlerinde sürekli, otomatik ve gerçek zamanlı izlem yoluyla sağlık, refah, üretim ve çevresel etkiyi yönetmeyi hedefleyen bir

çerçevesidir. Bu çerçevede sensör ağları, kamera sistemleri ve veri analitiği birlikte kullanılarak “sürü düzeyi” kararlar, giderek daha fazla “birey düzeyi” sinyallere dayandırılabilir (Berckmans, 2017; Kleen & Guatteo, 2023). Bu alanın fizyolojiyle doğrudan ilişkisi açıktır: geviş getirme, yem tüketimi, aktivite, ısı stresi yanıtı, kızgınlık ve topallık gibi pek çok olgu, temelde fizyolojik ve davranışsal göstergelerin zaman içindeki değişimlerinin izlenmesiyle yakalanır ve erken uyarı sistemlerine dönüştürülebilir (Kleen & Guatteo, 2023; Neethirajan & Kemp, 2021b)

Bununla birlikte dijitalleşmenin saha uygulamalarında yalnızca teknik değil, aynı zamanda sosyal ve etik sonuçları vardır. “Dijital çiftçilik” tartışmaları; veri sahipliği ve veri yönetimi, teknolojik bağımlılık, üretimdeki emek yapısının dönüşmesi, sürekli izlem pratiklerinin yaratabileceği gözetim etkisi ve teknolojilere erişimde oluşabilecek ekonomik eşitsizlikler gibi başlıklarda yoğunlaşmaktadır (Neethirajan, 2023). Bu nedenle PLF uygulamalarının yaygınlaşması, yalnızca sensör ve yazılım seçimiyle değil; şeffaf veri yönetimi, sahaya uygun doğrulama, kullanıcı (çiftçi ve veteriner ekip) odaklı tasarım ve etik ilkelerle desteklendiğinde sürdürülebilir hale gelir (Neethirajan, 2023; Neethirajan & Kemp, 2021b).

7. Eğitim: Simülasyon, VR-AR ve Uzaktan Laboratuvar

Bu yaklaşımın klinik ve saha uygulamalarına yerleşebilmesi, yalnızca teknolojiye değil, insan kaynağının eğitimi ve yetkinlik gelişimine bağlıdır. Simülasyonlar ve sanal laboratuvarlar; temel fizyoloji kavramlarının görselleştirilmesini, ölçüm mantığının anlaşılmasını ve klinik becerilerin (örneğin belirli girişimler, cihaz kullanım protokolleri) güvenli ortamda tekrarlanmasını destekler (Aghapour & Bockstahler, 2022).

VR ve AR uygulamalarını ele alan sistematik derlemeler, veteriner eğitiminde bu teknolojilerin giderek daha fazla kullanıldığını; özellikle beceri eğitiminde, anatomi öğretiminde ve bazı klinik planlama senaryolarında potansiyelin arttığını bildirmektedir (Aghapour & Bockstahler, 2022; Veenema vd., 2024). Ayrıca belirli klinik becerilere yönelik geliştirilen VR simülatörlerinin, beceri kazanımını ve güven duygusunu destekleyebileceğini gösteren uygulama örnekleri bulunmaktadır (Yamauchi vd., 2024).

8. Zorluklar ve Etik: Doğrulama, Veri Güvenliği ve Tarafhlık

Sahaya inen dijital sistemlerde en sık görülen sorunlar çoğu zaman “cihaz çalışmıyor” düzeyinde değil, yönetim, doğrulama ve risk yönetimi eksenindedir. İlk olarak klinik doğrulama kritik bir basamaktır. Sensörler ve algoritmalar; tür, ırk, yaş, vücut kondisyonu, çevresel koşullar ve ölçüm bağlamına duyarlıdır. Bu nedenle ölçüm hataları, veri kaybı veya bağlam dışı kullanım gibi “hata modları” klinik protokole açık biçimde yazılmalı; eşiklerin hangi popülasyonda ve hangi koşullarda geçerli olduğu belirtilmelidir (Ding, Zhang, Yue, Yao, Li, Hu, Yang, Ma, Yu, Gao, Li, vd., 2025a; Hlimi vd., 2024) (Hlimi et al., 2024; Ding et al., 2025).

İkinci olarak veri güvenliği ve siber risk konusu giderek daha merkezi hale gelmektedir. Klinik yazılımlar, giyilebilir cihazlar, bulut panelleri ve telehealth platformları yeni saldırı yüzeyleri oluşturur. Veteriner klinikleri ve laboratuvarlarda siber riskleri ele alan çalışmalar, “cyberbiosecurity” yaklaşımının klinik yönetime entegre edilmesi gerektiğini vurgular (Mazzeo & Santos, 2025). Tıbbi cihaz güvenliği alanında FDA’nın yayımladığı rehberler ise siber güvenliği tasarım ve kalite sistemiyle birlikte ele alan, risk temelli bir yaklaşımı öne çıkarır (Health, 2025).

Üçüncü olarak etik ve şeffaflık boyutu netleştirilmelidir. Veri paylaşımında açık rıza, veri saklama süresi, algoritmik önerinin sınırları ve sorumluluk dağılımı tanımlanmadığında, teknoloji klinik fayda üretmek yerine güven sorununa yol açabilir. Telehealth uygulamalarında standart bakım ilkesinin korunmasına yönelik çerçeveler ve model düzenlemeler, bu konularda pratik bir yol gösterir (“2021 AAHA/AVMA Telehealth Guidelines for Small-Animal Practice”, 2021; *Technology and Veterinary Medicine*, t.y.).

9. Klinik İçin Kısa Bir Uygulama Yol Haritası

Pratiğe geçişi hızlandırmak için aşağıdaki “minimal uygulanabilir” çerçeve, özellikle kısa kitap bölümlerinde net ve uygulanabilir bir omurga sağlar:

1. **Kullanım senaryosunu tanımla:** Hangi klinik karar iyileşecek? (örneğin post-op izlem, kronik kalp hastasında ev takibi, sürüde ısı stresi erken uyarısı) (Hlimi vd., 2024) (Hlimi et al., 2024).
2. **Ölçüm protokolünü yaz:** Hangi parametre, hangi sıklık, hangi veri kalitesi kriteri, hangi alarm kanalı? (Ding vd., 2025b).
3. **Doğrulama planı oluştur:** Kalibrasyon, popülasyon farkları (tür-ırk-yaş), veri kaybı ve yanlış alarm senaryoları; “hata modları” ve alınacak aksiyonlar (Health, 2025; Hlimi vd., 2024).
4. **İş akışına entegre et:** Kim izleyecek, kim arayacak, hangi durumda yüz yüze muayene tetiklenecek? Telehealth iş akışları için kılavuzlardan yararlan (“2021 AAHA/AVMA Telehealth Guidelines for Small-Animal Practice”, 2021; *Connected Care*, t.y.; Scott-Jones, 2024).
5. **KPI ve denetim:** Yanlış alarm oranı, kaçırılan olgu, müdahale süresi, sahip memnuniyeti ve maliyet-etkinlik gibi göstergeleri izleyerek sistemi düzenli güncelle (“2021

AAHA/AVMA Telehealth Guidelines for Small-Animal Practice”, 2021).

Bu yaklaşım, teknolojiyi “ek yük” olmaktan çıkarıp klinik kalite döngüsünün ölçülebilir bir parçasına dönüştürür.

Kaynakça

2021 AAHA/AVMA Telehealth Guidelines for Small-Animal Practice. (2021, Ocak 18). *AAHA*.
<https://www.aaha.org/resources/2021-aaha-avma-telehealth-guidelines-for-small-animal-practice/>

Aghapour, M., & Bockstahler, B. (2022). State of the Art and Future Prospects of Virtual and Augmented Reality in Veterinary Medicine: A Systematic Review. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*, 12(24), 3517.
<https://doi.org/10.3390/ani12243517>

Berckmans, D. (2017). General introduction to precision livestock farming. *Animal Frontiers*, 7(1), 6-11.
<https://doi.org/10.2527/af.2017.0102>

Connected care: Telehealth in veterinary practice | American Veterinary Medical Association. (t.y.). Geliş tarihi 19 Aralık 2025, gönderen

<https://www.avma.org/resources-tools/animal-health-and-welfare/telehealth-telemedicine-veterinary-practice>

de Groot, R., van der Graaff, F., van der Doelen, D., Luijten, M., De Meyer, R., Alrouh, H., van Oers, H., Tieskens, J., Zijlmans, J., Bartels, M., Popma, A., de Keizer, N., Cornet, R., & Polderman, T. J. C. (2024). Implementing Findable, Accessible, Interoperable, Reusable (FAIR) Principles in Child and Adolescent Mental Health Research: Mixed Methods Approach. *JMIR Mental Health*, 11, e59113. <https://doi.org/10.2196/59113>

Ding, L., Zhang, C., Yue, Y., Yao, C., Li, Z., Hu, Y., Yang, B., Ma, W., Yu, L., Gao, R., & Li, Q. (2025). Wearable Sensors-Based Intelligent Sensing and Application of Animal Behaviors: A Comprehensive Review. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 25(14), 4515. <https://doi.org/10.3390/s25144515>

Ding, L., Zhang, C., Yue, Y., Yao, C., Li, Z., Hu, Y., Yang, B., Ma, W., Yu, L., Gao, R., Li, Q., Ding, L., Zhang, C., Yue, Y.,

- Yao, C., Li, Z., Hu, Y., Yang, B., Ma, W., ... Li, Q. (2025a). Wearable Sensors-Based Intelligent Sensing and Application of Animal Behaviors: A Comprehensive Review. *Sensors*, 25(14). <https://doi.org/10.3390/s25144515>
- Ding, L., Zhang, C., Yue, Y., Yao, C., Li, Z., Hu, Y., Yang, B., Ma, W., Yu, L., Gao, R., Li, Q., Ding, L., Zhang, C., Yue, Y., Yao, C., Li, Z., Hu, Y., Yang, B., Ma, W., ... Li, Q. (2025b). Wearable Sensors-Based Intelligent Sensing and Application of Animal Behaviors: A Comprehensive Review. *Sensors*, 25(14). <https://doi.org/10.3390/s25144515>
- Dubin, R. J., Angliss, G., Eng, C., Cisneros, T., & Griffon, D. (2021). Veterinarians' perceptions of COVID-19 pandemic-related influences on veterinary telehealth and on pet owners' attitudes toward cats and dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 259(10), 1140-1147. <https://doi.org/10.2460/javma.21.04.0203>
- Health, C. for D. and R. (2025, Haziran 26). *Cybersecurity in Medical Devices: Quality System Considerations and*

Content of Premarket Submissions. FDA.
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cybersecurity-medical-devices-quality-system-considerations-and-content-premarket-submissions>

Hlimi, A., El Otmani, S., Elame, F., Chentouf, M., El Halimi, R., & Chebli, Y. (2024). Application of Precision Technologies to Characterize Animal Behavior: A Review. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*, 14(3), 416.
<https://doi.org/10.3390/ani14030416>

Hu, R., Gao, Y., Peng, G., Yang, H., & Zhang, J. (2024). A novel approach for contactless heart rate monitoring from pet facial videos. *Frontiers in Veterinary Science*, 11.
<https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1495109>

Kleen, J. L., & Guatteo, R. (2023). Precision Livestock Farming: What Does It Contain and What Are the Perspectives? *Animals : an Open Access Journal from MDPI*, 13(5), 779.
<https://doi.org/10.3390/ani13050779>

- Korelidou, V., Simitzis, P., Massouras, T., Gelasakis, A. I.,
Korelidou, V., Simitzis, P., Massouras, T., & Gelasakis, A. I.
(2024). Infrared Thermography as a Diagnostic Tool for the
Assessment of Mastitis in Dairy Ruminants. *Animals*,
14(18). <https://doi.org/10.3390/ani14182691>
- Mazzeo, A., & Santos, E. J. C. (2025). Integração da
Cibersegurança na Medicina Veterinária: Protegendo Dados
e Sistemas de Saúde Animal. *Research, Society and
Development*, 14(5), e7414547190-e7414547190.
<https://doi.org/10.33448/rsd-v14i5.47190>
- McDonald, A., Novo Matos, J., Silva, J., Partington, C., Lo, E. J.
Y., Luis Fuentes, V., Barron, L., Watson, P., & Agarwal, A.
(2024). A machine-learning algorithm to grade heart
murmurs and stage preclinical myxomatous mitral valve
disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*,
38(6), 2994-3004. <https://doi.org/10.1111/jvim.17224>

- Neethirajan, S. (2023). The Significance and Ethics of Digital Livestock Farming. *AgriEngineering*, 5(1), 488-505.
<https://doi.org/10.3390/agriengineering5010032>
- Neethirajan, S., & Kemp, B. (2021a). Digital Livestock Farming. *Sensing and Bio-Sensing Research*, 32, 100408.
<https://doi.org/10.1016/j.sbsr.2021.100408>
- Neethirajan, S., & Kemp, B. (2021b). Digital Livestock Farming. *Sensing and Bio-Sensing Research*, 32, 100408.
<https://doi.org/10.1016/j.sbsr.2021.100408>
- Pachtinger, G. (2013). Monitoring of the Emergent Small Animal Patient. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43(4), 705-720.
<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.03.014>
- Scott-Jones, N. (2024, Eylül 24). American Association of Veterinary State Boards (AAVSB) Model Regulation on Telehealth and Virtual Practice of Veterinary Medicine. *GVMA*.

<https://gvma.net/2024/09/24/aavsb-model-regulations-telehealth/>

SNOMED CT. (t.y.). [Product, Program, and Project Descriptions].

U.S. National Library of Medicine. Geliş tarihi 19 Aralık 2025, gönderen

<https://www.nlm.nih.gov/healthit/snomedct/index.html>

Technology and Veterinary Medicine. (t.y.). CVMA. Geliş tarihi 19

Aralık 2025, gönderen

<https://www.canadianveterinarians.net/policy-and-outreach/priority-areas/technology-and-veterinary-medicine/>

Veenema, N. J., Hierck, B. P., Bok, H. G. J., & Salvatori, D. C. F.

(2024). Links between learning goals, learning activities, and learning outcomes in simulation-based clinical skills training: A systematic review of the veterinary literature.

Frontiers in Veterinary Science, 11.

<https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1463642>

VTS. (t.y.). Geliş tarihi 19 Aralık 2025, gönderen

https://vtsl.vetmed.vt.edu/?utm_source=chatgpt.com

Wilkinson, M. D., Dumontier, M., Aalbersberg, Ij. J., Appleton, G., Axton, M., Baak, A., Blomberg, N., Boiten, J.-W., da Silva Santos, L. B., Bourne, P. E., Bouwman, J., Brookes, A. J., Clark, T., Crosas, M., Dillo, I., Dumon, O., Edmunds, S., Evelo, C. T., Finkers, R., ... Mons, B. (2016). The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Scientific Data*, 3(1), 160018. <https://doi.org/10.1038/sdata.2016.18>

Yamauchi, A., Oshita, R., Kudo, A., Umezawa, M., Shimizu, R., Kamo, S., Fujita, Y., & Takagi, S. (2024). Development of a virtual reality simulator for training canine endotracheal intubation technique and evaluation of the educational impacts. *The Veterinary Journal*, 307, 106203. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2024.106203>

Zhao, X., Tanaka, R., Mandour, A. S., Shimada, K., Hamabe, L., Zhao, X., Tanaka, R., Mandour, A. S., Shimada, K., & Hamabe, L. (2025). Remote Vital Sensing in Clinical Veterinary Medicine: A Comprehensive Review of Recent Advances, Accomplishments, Challenges, and Future

Perspectives.

Animals,

15(7).

<https://doi.org/10.3390/ani15071033>

BÖLÜM 4

SOX PROTEİNLERİ VE MOLEKÜLER ETKİLEŞİMLERİ

UĞUR TOPALOĞLU¹
SAKİNE SİDAL GÜMÜŞ TÜZÜN²
MEHMET ERDEM AKBALIK³

SOX (SRY-box transcription factor) Ailesi

SOX gen ailesi, adını 1990 yılında memelilerde erkek cinsiyet belirlemesinden sorumlu anahtar gen ve kurucu üye SRY'den (cinsiyet belirleyici bölge Y) almış olup, SRY proteininin amino asit dizisine en az %50 benzerlik gösteren, yüksek-hareketli grup (HMG) box DNA-bağlayıcı alanının varlığıyla tanımlanan bir transkripsiyon faktörüdür (Sarkar & Hochedlinger, 2013). Bu genler, 5'-(A/T)(A/T)CAA(A/T)G-3' konsensüs dizisi gibi belirli DNA motiflerine bağlanan proteinleri kodlar, bu sayede DNA'yı bükerek ve kromatin mimarisini etkileyerek gen ifadesini düzenlemelerine

¹ Doç. Dr., Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-8306-491X

² Doktora Öğrencisi, Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0009-0003-3074-4000

³ Prof. Dr., Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0001-9898-0593

olarak tanır (Wegner, 1999). İnsanlarda ve farelerde, kökenleri erken metazoanlara ve hatta koanoflagellat *Monosiga brevicollis* gibi çok hücreli öncesi organizmalara kadar uzanan, hayvanlar aleminde evrimsel olarak korunmuş birçok SOX geni vardır (Sarkar & Hochedlinger, 2013).

SOX ailesi, karsinogenez ve kanserde önemli bir transkripsiyon faktörüdür. DNA bağlanmasını sağlamak için oldukça korunmuş bir HMG alanını kullanan çeşitli transkripsiyon düzenleyicilerinden oluşur. Kanserde, bu SOX transkripsiyon faktörleri hücre ölümünü ve farklılaşmasını düzenler. Birçok SOX değişkeni ilerlemeyi ve metastazı etkiler (Jiang & ark., 2024a). SOX, SRY ile ilişkili HMG-box anlamına gelen bir kısaltmadır. HMG-box, sitoplazma ve nükleoplazma arasında aktif mekik hareketi için bir lösün açısından zengin nükleer dışı aktarım sinyali (NES) ve iki otonom nükleer lokalizasyon sinyali (NLS) içerir. Bu konfigürasyon, gelişim süreci boyunca SOX transkripsiyon faktörü proteinlerinin çeşitli hücre içi dağılımını garanti eder. Yakın zamanda yapılan bir inceleme, nükleositoplazmik mekik hareketinin ardındaki dinamik moleküler mekanizmaları incelemiştir. HMG-box'da bulunan 79 amino asitlik bir DNA-bağlama motifi, DNA'nın konsensüs bölgesi aracılığıyla bağlanmasını kolaylaştırır, DNA'ya karşı oldukça düşük bir afinite gösterir ve değişen derecelerdeki etki ile bağlanır (Xu & Yang, 2017).

SOX proteinleri, gelişim için gereklidir. Retina, merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem oluşumu, kondrosit farklılaşması ve birincil cinsiyet belirlemesi gibi çeşitli kritik süreçlerde rol alırlar. Bu karmaşık işlemlerin tamamlanmasını garanti etmek için DNA'nın küçük oluğuna bağlanırlar (Sreenivasan, Gonen & Sinclair, 2022). SOX proteinlerinin kontrolü, esas olarak üç faktör nedeniyle birden fazla genetik yolakla yönetilir: (i) SOX protein ekspresyon seviyelerinin zamanında ve dokuya özgü düzenlenmesi, (ii) SOX proteinlerinin translasyon sonrası modifikasyonlarının

düzenlenmesi ve (iii) ortak protein alımının düzenlenmesi. İlk özellik, her önemli gelişim aşamasının zamanında tamamlanmasını sağlar (Stevanovic & ark., 2021). Mikro RNA'lar, SOX proteininin ekspresyonunun modifikasyonuna yardımcı olur. İkinci özellik, SOX proteininin transaktivasyon ve transrepresyon özelliklerini düzenleyerek işlevini değiştirir (Liu & ark., 2017). Fosforilasyon, asetilasyon, metilasyon, sumoylasyon [işlevi ve etkileşimi düzenlemek için hedef protein lizin kalıntılarına küçük ubiquitin benzeri değiştirici (SUMO) proteinlerini kovalent olarak bağlayan bir translasyon sonrası modifikasyon] ve glikozilasyon translasyon sonrası modifikasyonlara örneklerdir. Son özellik, SOX proteinleri etkileşim ortaklarıyla birlikte çalışarak eylemlerini ortaya çıkardığında, SOX-ortak kompleksinin hedef genlerdeki belirli bağlanma bölgelerinin seçimini etkiler. Aktivasyon ve baskılama ile ilgili aktiviteler de dahildir (Williams, Souf & Pollard, 2020).

HMG-box alanı

HMG-box alanı, tüm SOX proteinlerinde bulunan, yaklaşık 79 amino asitten oluşan ve hidrofobik bir çekirdek tarafından stabilize edilen karakteristik bir L şeklinde yapıya katlanan, korunmuş bir DNA bağlayıcı motiftir. Bu alan sarmal I (~10-22 kalıntı), sarmal II (~30-41) ve sarmal III (~50-65) olmak üzere üç alfa-sarmaldan oluşur; sarmal I ve II, antiparalel bir yönelimde bir kol oluşturacak şekilde düzenlenmiş olup, sarmal III L şeklini oluşturmak için yaklaşık 90 derecelik bir açıyla uzanır. Katlanma, yapısal iskeleti oluşturmak üzere paketlenen fenilalanin ve triptofan dahil olmak üzere korunmuş aromatik ve hidrofobik kalıntı kümeleri tarafından korunur. DNA bağlanmasında, HMG-box öncelikle DNA'nın küçük oluğuyla etkileşime girer ve tipik olarak AACAAT gibi A/T açısından zengin bir çekirdeğe sahip bir konsensus dizisini, diziye özgü temaslar nedeniyle yüksek afiniteyle tanır. Bağlanma üzerine, alan 60 ila 90 derece arasında önemli bir DNA bükülmesine neden olur; bu da bitişik büyük oluk bölgelerinin ortak proteinler

veya düzenleyici elemanlarla etkileşim için açığa çıkmasını kolaylaştırır. Bu bükülme, DNA omurgasını büken I. heliksin N-terminal bölgesindeki metiyonin veya izolösin gibi belirli kalıntıların araya girmesiyle sağlanır (van Houte Leo PA & ark., 1995; Lnenicek-Allen, Read & Crane-Robinson, 1996; Hou, Srivastava & Jauch, 2017).

HMG-box içindeki temel fonksiyonel kalıntılar arasında, DNA fosfat omurgası ve bazlarla elektrostatik ve hidrojen bağı etkileşimleri oluşturan arginin ve asparagin gibi temel amino asitler bulunur; örneğin, Arg5 ve Arg18 küçük oluk stabilizasyonuna katkıda bulunurken, His29 ve Tyr72 gibi değişken kalıntılar hafif sekans varyasyonlarına uyum sağlar. N-terminaldeki korunmuş R5PMNAFMVW motifi, baza özgü tanıma ve interkalasyon için kritiktir. HMG-box'a bitişik olarak, SOX proteinlerinde sıklıkla nükleer lokalizasyon sinyalleri (NLS) bulunur ve bunlar, transkripsiyonel rolleri için gerekli olan nükleer içe aktarımı yönlendirir (Malarkey & Churchill, 2012; Hou, Srivastava & Jauch, 2017; Hamilton & ark., 2022).

Ek protein alanları

SOX proteinlerini DNA'ya bağlayan korunmuş HMG-box alanının ötesinde, çeşitli korunmamış alanlar, transkripsiyonel aktivasyonu, baskılamayı ve protein-protein etkileşimlerini düzenleyerek işlevsel çeşitliliklerine katkıda bulunur. Bu ek alanlar, SOX faktörlerinin ortak düzenleyicileri işe almalarını, ortaklarla kompleksler oluşturmalarını ve hücrel sinyallere yanıt vermelerini sağlayarak, gelişim ve homeostazdaki düzenleyici rollerine özgüllük kazandırır. SOX proteinlerindeki transaktivasyon alanları tipik olarak C-terminal bölgelerinde bulunur ve ko-aktivatörlerin toplanmasını kolaylaştıran asidik veya glutamin açısından zengin dizilerden oluşur. Örneğin, SOX2'de bu alanlar, CBP/p300 gibi histon asetil transferazlarla etkileşime girerek kromatin yeniden

şekillenmesini teşvik eder ve histon asetilasyonu yoluyla kök hücre bakımında yer alan hedef genlerin ekspresyonunu artırır. Benzer transaktivasyon motifleri, SOX9 gibi diğer SOX üyelerinde de tanımlanmıştır; burada p300 gibi ko-aktivatörleri devreye sokarak kondrojeniz için kritik olan genlerin aktivasyonunu sağlarlar. Buna karşılık, baskılama alanları genellikle, ortak baskılayıcılarla ilişki kurarak transkripsiyonel susturmayı sağlayan prolin açısından zengin motifler içerir. Bu mekanizma, SOX proteinlerinin, SOX6'nın CtBP2 ve HDAC1 ile etkileşiminde görüldüğü gibi, Mitf gibi melanositlere özgü genleri baskılayarak soy oluşumu sırasında uygunsuz gen ifadesini engellemesine olanak tanır. Ortak etkileşim alanları, heterodimerizasyon veya diğer transkripsiyon faktörleriyle kompleks oluşumunu sağlayarak SOX fonksiyonunu daha da çeşitlendirir. Örneğin, SOX2'deki P/Q açısından zengin bölgeler, oktamer motifleri aracılığıyla OCT4'e bağlanmayı teşvik ederek, embriyonik kök hücrelerde çoklu potansiyel genlerini birlikte aktive etmek için Fgf4 gibi güçlendiriciler üzerinde SOX2-OCT4 kompleksini stabilize eder. Ek örnekler arasında, dimerizasyonu destekleyen, işbirlikçi DNA bağlanmasını ve düzenleyici hassasiyeti artıran bazı SOX proteinlerindeki sarmal alanlar yer alır (Masui & ark., 2007).

Bu alanların translasyon sonrası modifikasyonları, sinyal ipuçlarına yanıt olarak SOX protein aktivitesini ince ayar yapar. MAPK/ERK kinazları tarafından hedeflenen SOX2'deki Ser251 gibi fosforilasyon bölgeleri, ortak aktivatörlerle etkileşimleri değiştirerek transkripsiyonel potansiyelini artırır ve böylece kök hücre çoğalma sinyallerini güçlendirir. Benzer şekilde, SOX2'deki Lys245 gibi kalıntılardaki sumoylasyon, nükleer dışı yönelimi teşvik eder ve DNA bağlanma afinitesini azaltarak farklılaşma sırasında SOX aktivitesini zayıflatmak için bir mekanizma sağlar. SOX9'da, PKA tarafından Ser181'deki fosforilasyon aktivasyon potansiyelini arttırırken, birden fazla lizin üzerindeki sumoylasyon, epitel-

mezenkimal geçiş için Snail2 gibi faktörlerle ortaklıkları düzenler. Bu modifikasyonlar topluca, çekirdek HMG-box DNA apasını değiştirmeden SOX fonksiyonlarının dinamik düzenlenmesini sağlar (Williams, Soufi & Pollard, 2020).

Sınıflandırma

SOX ailesinin 20'den fazla üyesi, SOX-A'dan SOX-H'ye kadar bir çok gruba ayrılır ve cinsiyet belirleyici bölgede bulunur. 25 yıldan fazla bir süre önce keşfedilen bu genler, duplikasyon ve farklılaşma gibi çeşitli evrimsel süreçlerin bir sonucudur. O zamandan beri birçok araştırma; hastalık ve embriyonik gelişimdeki temel ve dinamik rol ile genom etkileşiminin moleküler temellerini göstermiştir (Grimm & ark., 2020b). SOX proteinleri, filogenetik analize dayalı olarak dokuz gruba ayrılır ve her biri farklı işlevler ve hedef genlerle karakterize edilir. Bu gruplar arasında SOXB1 proteinleri (SOX1, 2 ve 3), kök hücre çoğalmasının sürdürölmesinde ve çok potansiyelli özelliklerin korunmasında önemli bir rol oynar. Buna karşılık, SOXB2 (SOX14 ve 21), SOXD (SOX5, 6 ve 13), SOXE (SOX8, 9 ve 10), SOXF (SOX7, SOX17, SOX18) gibi diğer gruplar, çoğalma inhibitörleri olarak işlev görerek soy ağaca özgü hücre kimliklerini destekler. Buna karşılık, SOXC grubu (SOX4, 11 ve 12), SOXG (SOX15) ve SOXH (SOX30) eşitli soylar arasında çoğalmayı ve terminal farklılaşmayı yönlendirir (Sarkar & Hochedlinger, 2013; Del Puerto & ark., 2024)

SOX1, SOX2, SOX3 ve balığa özgü Sox19a/b, SOX-B1 grubunun birer alt üyesidir. SOX1, nöronların farklılaşmasının belirlenmesinde hayati öneme sahiptir. SOX1 ifadesi, gelişim boyunca nöral bir farklılaşma kazanabilen ektodermal hücrelerle ters orantılıdır. Bu olay, kemirgenler, Drosophila, Amphioxus, Xenopus, zebra balığı ve kuşlar gibi birçok organizmada hücrelerin nöral farklılaşmasını gösterir. SOX1, fare embriyolarında nöral farklılaşma için tasarlanmış ektodermal hücrelerde ifade edilen en

erken transkripsiyon faktörlerinden biridir; bu ifade, nöral ektodermin indüksiyonuyla aynı zamana denk gelir (Earley, 2021; Miyagi, Kato & Okuda, 2009; Jasim & ark. 2025). SOX-B1 proteinlerinin tümünün sinir gelişiminde iyi tanımlanmış rolleri vardır; ancak SOX2 başlangıçta implantasyon öncesi embriyoda ve daha sonra embriyonik ektoderm, mezoderm ve endodermdeki spesifik hücrede, fötusun ve yetişkinin çeşitli organlarında ekspresse olduğu ifade edilmiştir. Fonksiyon kazanımı ve kaybı çalışmaları, SOX2'nin embriyo (Avilion & ark., 2003; Graham & ve ark., 2003; Bylund & ark., 2003) ve yetişkinlerde kök hücre popülasyonlarının korunmasında önemli rollere sahip olduğunu göstermiştir. Bu kök hücrelere beyindeki (Favaro & ark., 2009), midedeki (Arnold & ark., 2011), kornea epitelindeki (Bhattachatya & ark., 2019), tükürük bezindeki (Arnold vd., 2011; Emmerson & ark., 2017) ve hipofiz bezindeki (Rizzoti, Akiyama & Lovell-Badge, 2013; Andoniadou & ark., 2013) kök hücreler de dahildir. Kök hücrelerdeki önemli rolüyle uyumlu olarak, SOX2, OCT4 (POU5F1 olarak da bilinir), KLF4 ve MYC ile birlikte somatik hücreleri uyarılmış pluripotent kök hücrelere (iPSC'ler) dönüştürdüğü ilk kez gösterilen transkripsiyon faktörlerinden biridir. Ayrıca, SOX2'nin çeşitli tümör tiplerinin gelişimi ve büyümesi için gerekli olduğu, ancak aynı zamanda tümör büyümesini baskılayabildiğini bir fare mide kanseri modeliyle gösterilmiştir. Sonuç olarak, SOX2'nin hem sağlıklı hem de kanserli kök hücre popülasyonlarında çeşitli düzenleyici işlevleri vardır (Hagey, Bergsland & Muhr, 2022). SOX3, gelişmekte olan gonadlarda ve beyinde ekspresse olmasının yanı sıra evrimsel kanıtlar, X kromozomundaki SOX3 geninin, cinsiyet belirleyici bir gen olan Sry'nin atasal öncüsü olabileceğini ve SOX3'ün cinsiyet belirlemede rol oynadığını öne sürmektedir. Ancak, SOX3 mutasyonu olan hastalarda gonad belirlemesi normal iken, zihinsel gerilik ve büyüme hormonu (GH) eksikliğine bağlı olarak kısa boyluluk görüldüğü ifade edilmiştir. Bunlarla birlikte SOX3 eksikliği sonucunda dişilerin ovaryumlarındaki biyolojik olayların

etkilendiği ve erkeklerde testis ağırlığında azalma, yaygın Sertoli hücresi vakuolizasyonu, germ hücrelerinin kaybı, sperm sayısında azalma ve seminifer tüplerin bozulduğu gözlenmiştir. Bunlar sonucunda SOX3'ün gonadal belirleme için gerekli olmadığı, ancak normal oosit gelişimi ve erkek testis farklılaşması ve gametogenezi için önemli olduğu sonucuna varılmıştır (Weiss & ark., 2003). SOXB2 faktörlerinin nörogenezi desteklediği gösterilmiştir, ancak bu rol yalnızca SOX21'e atfedilebilir çünkü SOX14 farklılaşmamış öncü hücrelerde ifade edilmediği belirtilmiştir. SOX21'in, erken nörogenez sırasında ventriküler bölgede (VZ) SOXB1 genleriyle birlikte ifade edildiği ve subventriküler bölge (SVZ) sınırına kadar devam ettiği bildirilmiştir (Makrides & ark., 2018). Tavuk embriyosu omuriliğinin VZ'sinde SOX21'in aşırı ekspresyonu, hücre çoğalmasında orta derecede bir azalmaya ve eş zamanlı olarak nöral öncü hücrelerin erken farklılaşmasının indüklenmesine neden olmuştur (Sandberg, Kallström & Muhr, 2005). Bu çalışmalar, SOX21 ve SOXB1 faktörleri arasındaki antagonistik etkileşimlerin net sonucunun, bir nöral öncü hücrenin nöronal farklılaşmayı mı yoksa kendi kendini yenilemeyi mi başlatacağını belirlediği önerisine yol açmıştır (Makrides & ark., 2018; Sandberg & ark., 2005; Matsuda & ark., 2012). Bunu desteklemek amacıyla, insan gliyoma hücrelerinde yapılan çalışmalar, SOX21'in indüklenmiş ekspresyonunun, SOX2'nin doğrudan baskılanması yoluyla farklılaşmayı teşvik ettiğini, ancak fare PC12 hücrelerinde nöral olgunlaşmayı engellediğini göstermiştir (Ohba & ark., 2004; Ferletta & ark., 2011). Ayrıca, SOX21 eksikliği olan farelerde hipokampusun yetişkin nörogenezinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (Matsuda & ark., 2012). SOXB2'nin bir diğer üyesi SOX14, yüksek hareketlilik grubu (HMG) alanlarının DNA'ya bağlanmasına aracılık eden ve gelişim, hücre döngüsü ve farklılaşmada düzenleyici işlevlere sahiptir (Grimm & ark., 2020). Yapılan çalışmalarda, SOX14'ün p53 yolunu aktive ederek rahim ağzı kanseri hücre hatlarında apoptozu indükleyebileceği gösterilmiştir (Deb & ark.,

2017). SOX14'ün Wnt/ β -katenin yolu aracılığıyla rahim ağzı kanseri hücrelerinin proliferasyonunu ve istilasını desteklediğini göstermiştir (Li, Wang & Tang, 2015). Ek olarak, kronik lenfositik lösemiye ait genom çapında DNA metilasyon haritasının analizi SOX14'ün hastada metillenmiş genlerden biri olduğunu göstermiştir (Zhao & ark., 2021).

SOX4, SOX11 ve SOX12, SRY'nin (Y kromozomundaki cinsiyet belirleyici bölge) DNA bağlama alanına oldukça benzer bir DNA bağlama alanı ile karakterize edilen bir transkripsiyon faktörleri (TF) ailesindeki SOXC grubunu oluşturur. SOXC proteinleri, bu alandaki diğer üyelere göre birbirlerine daha yakındır ve ayrıca gruba özgü bir transaktivasyon alanına sahiptirler. Çoğu SOX proteini, soy oluşumunu ve ayrı hücre tiplerinin farklılaşmasını yönetmek için diğer transkripsiyon faktörleri ile birlikte çalışır; böylece, bir bütün olarak SOX ailesi neredeyse her hücre soyunu kontrol eder (Angelozi & Lefebvre, 2019). SOXC proteinleri benzer proteinleri kodlamanın yanı sıra, organogenezden itibaren mezenkimal, nöronal ve diğer progenitör hücre tiplerinde büyük ölçüde birlikte ekspresse edildiği bildirilmiştir. Özellikle fonksiyon kaybı fare modelleri aracılığıyla, SOX4 ve SOX11'in hücre canlılığını, proliferasyonu ve farklılaşmasının kontrolünde büyük ölçüde etki ettiği, SOX12'nin ise minimal düzeyde çalıştığı gösterilmiştir. Ayrıca SOXC geninin delesyonu sonucunda büyük kıkırdak primordiya desenleme kusurlarına ve eklem, büyüme plağı ve endokondral kemik gelişiminin yokluğuna yol açmıştır. İnsanlarda, SOX4 ve SOX11 heterozigot fonksiyon kaybı varyantları, zihinsel engellilik, hafif dismorfizm, parmak anomalileri ve çeşitli tutarsız belirtilerle karakterize nörogelişimsel sendromlarla ilişkilendirilmiştir. SOX4'ün, Alpl (alkalin fosfatase kodlayan) ve Bglap (osteokalsini kodlayan) gibi Sp7 ve SP7/RUNX2 hedef genlerini yukarı düzenleyerek osteoprogenitör proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyardığını öne sürmüştür (Angelozi, Karvande &

Lefebvre, 2024; Bhattaram & ark., 2014; Kato & ark., 2015; Angelozzi & ark., 2022).

SOXD; SOX5, SOX6 ve SOX13 olmak üzere üç alt üyeden oluşturmaktadır. Son derece korunmuş HMG kutusunun yanı sıra, homo- ve hetero-dimerizasyona izin veren ve dolayısıyla bağlanma yeri seçiminde ek esneklik sağlayan lösün fermuar motifine sahiptirler. SOXD genleri embriyogenez sırasında yaygın olarak ekspresse olur ve hücre farklılaşmasının belirlenmesi de dahil olmak üzere gelişimin birçok aşamasında önemli rollere sahiptir (Lefebvre, 2010). Gelişim sırasında, SOX5, merkezi sinir sisteminde (MSS), kranial ganglionlarda, nöral krestte ve iskelet/kıkırdak dokularında, ayrıca melanositlerde ve Th17 hücrelerinde hücre alt kümelerinde ifade edilir (Lefebvre, 2010; Tanaka & ark., 2014). SOX5 gibi, SOX6 da MSS ve iskelet/kıkırdak dokularında ifade edilir, ancak ek olarak iskelet ve kalp kası hücrelerinde ve eritroid hücrelerde de görülür. SOX13 ayrıca gelişmekte olan MSS'deki hücrelerde ve kıkırdak öncü hücrelerinde olduğu gibi gelişmekte olan arterde, iç kulakta, kıl folikülünde ve T hücrelerinin bir alt kümesinde de tespit edilir (Wang, Bagheri-Fam & Harley, 2005; Roose & ark., 1998; Melichar & ark., 2007; Smits & ark., 2001). SOXD genlerinin en iyi bilinen işlevleri hücre belirlenmesi ve farklılaşmasıyla ilgili olduğu, bunların eksikliği ve anormal ekspresyonları sonucunda da iskelet oluşumunda kusurların meydana geldiği ve embriyonik ölüme yol açan şiddetli kondrodisplaziye neden olduğu ifade edilmiştir (Ji & Kim, 2016). Ayrıca SRY ile ilişkili box (SOX) alt ailesi D (SOXD) transkripsiyon faktörleri üyelerinin omurgalı türler arasında iyi korunduğu ve erkek üreme gelişiminin farklı aşamalarında önemli roller oynadığı belirtilmiştir. SOX5, SOX6 ve SOX13'ün testis gelişimi ve spermatogenezise etki ederek doğurganlığın devamlılığına katkı sunabilecekleri gösterilmiştir. SOX5 ve SOX6 tipik olarak spermatositlerde ve spermatidlerde, SOX13'ün ise spermatogonyumlarda ekspresse olduğu bildirilmiştir. Böylece bu

SOXD üyelerinin doğum sonrası ekspresyon profilleri, bu transkripsiyon faktörlerinin farklı roller oynayabileceği ve yetişkin omurgalı testislerindeki hücre tiplerine göre farklı genleri düzenleyebileceği ifade edilmiştir (Diawara & Martin, 2023).

SOXE proteini insanlar ve çoğu omurgalılarda SOX8, SOX9 ve SOX10 alt üyelerinden oluşmaktadır. Bu proteinler; kondrojeniz (SOX9), cinsiyet belirleme ve farklılaşma (SOX8 ve SOX9), melanogenez (SOX9 ve SOX10), nöral krest gelişimi (SOX8, SOX9 ve SOX10) ve nöronal ve glial farklılaşma (SOX8, SOX9 ve SOX10) gibi önemli süreçlerde benzersiz rollere sahip ve bu süreçler için gerekli oldukları ifade edilmiştir. (Haseeb & Lefebvre, 2019; Pingault & ark., 2022; Lefebvre & Dvir-Ginzberg, 2017; She & Yang, 2017). HMG-box ailesindeki bir transkripsiyon faktörü olan SOX10, melanogenezin temel düzenleyicisi olan MITF'yi yukarı düzenleyerek nöral krest (NC) gelişimi ve melanosit farklılaşmasında hayati bir rol oynar. Ayrıca SOX10 kaybında, NC hücre göçünü, hayatta kalmasını ve farklılaşmasının bozulduğu ve SOX10'nun melanomda hücre proliferasyonu, göçü ve hücre döngüsü düzenlemesinde rol aldığı ileri sürülmüştür (Lai ve ark 2025). Bunlarla birlikte SOXE proteini alt üyelerinde meydana gelebilecek mutasyonlar sonucunda bazı fizyolojik anomalilerin meydana geldiği gösterilmiştir. Örneğin; insanlarda, SOX8 mutasyonları bir dizi kadın ve erkek üreme anomalisine (Portnoi & ark, 2018), SOX9 mutasyonları ise şiddetli bir iskelet malformasyon sendromu olan Kampomelik Displazi'ye ve XY cinsiyet dönüşümüne, SOX10 mutasyonları ise Waardenburg-Shah sendromu ile sonuçlandığı belirtilmiştir (Haseeb & Lefebvre, 2019). Ayrıca, SOX9 ve SOX10'un aşırı ekspresyonu, gliom, melanom, meme, kolorektal, pankreas ve prostat kanseri gibi birçok kanserde kötü veya olumlu prognoz belirteçleri olarak kullanılabilecekleri de ifade edilmiştir (Jo & ark., 2014; Haseeb & Lefebvre, 2019). Bu çalışmalar sonucunda, SOXE proteinlerinin çeşitli gelişimsel,

fizyolojik ve patolojik süreçlerde kritik roller üstlendiğine dair kanıya varılmıştır (Haseeb & Lefebvre, 2019).

SOXF proteinleri; SOX7, SOX17 ve SOX18 olmak üzere üç alt üyeden oluşur. Bu üyelerin özellikle kardiyovasküler gelişiminde oldukça geniş biçimde rol oynadıkları belirlenmiştir. Bununla birlikte son zamanlarda, SOXF faktörlerinin hücre farklılaşmasında ve kanser hücrelerinin düzenlemesinde önemli bir faktör oldukları da ifade edilmiştir (Wu & ark., 2022). SOX7, birçok hücre soyunda hücre farklılaşmasına ve kimliğinin belirlenmesinde önemli rol oynayan transkripsiyon faktörleri olan SOX (SRY ile ilişkili HMG-kutusu) ailesinin bir üyesini kodlar. Kodlanan protein, otizme yol açan diğer proteinlerle bir protein kompleksi oluşturduktan sonra transkripsiyonel düzenleyici olarak işlev görebileceği ifade edilmiştir (Gonzales & ark., 2025). Ayrıca SOX7'nin; vaskülogenez, hematopoez, kardiyogenez, gelişim ve tümör oluşumunda rol alabileceği ileri sürülmüştür (Jiang & ark., 2021). SOX17 ilk olarak fare testis dokusunun cDNA kütüphanelerinden klonlanmış ve spermatogenezdeki aşamaya özgü bir fonksiyona sahip olduğu öne sürülmüştür (Tan & ark., 2020). Ayrıca SOX17'nin endoderm gelişimindeki kilit rolünün gen silme çalışmalarıyla ve embriyonik kök hücrelerde aşırı ekspresyonlarının gözlenmesi sonucunda ortaya koyulmuştur. Daha ileri çalışmalar, SOX17'yi kardiyovasküler sistemde, fetal hematopoetik kök hücrelerin (HSC'ler) korunmasında ve arteriyel kimliğin belirlenmesinde önemli bir faktör olarak belirlemiştir (Beltrame, Francois & Koopman, 2010; Lui & ark., 2007; Kim, Saunders & Morrison, 2007; Tan & ark., 2020). Bunlarla birlikte SOX17'nin kardiyovasküler ve hematopoetik sistemler de dahil olmak üzere birçok dokunun embriyolojik gelişiminde çeşitli rollere sahip olduğu, mezotel lezyonlarda, ovaryum ve endometriyum kanserlerinin ayırıcı tanısı için belirteç olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (Laokulrath & ark., 2025). SOX18, embriyonik ve vasküler gelişimin yanı sıra yetişkin

neovaskülarizasyonu sırasında yeni oluşan endotel hücrelerinde geçici olarak ifade edilen bir transkripsiyon faktörüdür. Bu proteindeki doğal mutasyonların, bazı durumlarda ölüme yol açan kardiyovasküler disfonksiyona neden olduğu da gösterilmiştir (Downes & Koopman, 2001). SOX18 proteininin embriyonik gelişimde kardiyovasküler sistemin oluşumundaki rolüne ek olarak, olgun insan vücudunun birçok hücre ve dokusunda; kalp, akciğerler, iskelet kasları, mide ve bağırsaklarda da ekspresyona olduğu bildirilmiştir. Dahası, bu proteinin koroner arter ateroskleroza ve iyileşme gibi patolojik durumlarda ekspresyon artışı gözlemlenmiştir. Ayrıca farklı kanser türlerinde (mide, kolorektal, yumurtalık, endometriyum veya karaciğer) gözlemlenen değişken SOX18 ekspresyon seviyeleri, bu transkripsiyon faktörünün tümör ilerlemesi, metastaz ve tümör içindeki kan ve lenf damarlarının gelişiminde rol aldığını ortaya koymuştur (Olbromski, Podhorska-Okolów & Dzięgiel, 2018).

SOX15, memelilerde SOXG grubunun tek üyesi olup HMG alanı benzersiz bir birincil yapıya sahiptir. Tüm SOX ailesi içindeki en yüksek sekans benzerliği, SoxB1 proteinlerinin HMG alanı ile olduğu bilinmektedir. SOX15 tarafından kodlanan SOX ailesinin transkripsiyon faktörü, embriyonik gelişimin düzenlenmesinde önemli rollere sahiptir (Ito, 2009; Rui & ark., 2017). Bunlarla birlikte SOX15; iskelet kası rejenerasyonu, plasenta gelişimi ve ön beyin gelişiminin düzenlenmesinde hayati bir işlev görür (Zhang & ark., 2020). Ayrıca, SOX15 ekspresyon düzensizliği karsinogenezis ile ilişkilendirilmiş olup, SOX15'in bu süreçte rol oynadığı bildirilmiştir. Bunun yanı sıra SOX15'in düşük ekspresyonu, birden fazla tümör dokusunda tespit edilmiş olup, bu da SOX15'in tümör baskılayıcı bir işlevine işaret etmektedir. SOX15'in yukarı regülasyonu, tümör hücresi proliferasyonu ve invazyonu üzerinde önemli bir baskılayıcı etki gösterdiği ifade edilmiştir (Thu & ark. 2014; Wang & ark. 2018; Rui & ark., 2017). Bunlar sonucunda,

SOX15, tümör oluşumunun kritik bir düzenleyicisi olarak hareket eder ve antitümör tedavisi araştırmaları için cazip bir aday hedef olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (Zhnag & ark., 2020).

SOX (Sry ile ilişkili Yüksek Hareketli Grup (HMG)) gen ailesinin üyeleri, cinsiyet belirleme, nöronal gelişim ve kök hücre çok yönlülüğünün düzenlenmesi de dahil olmak üzere bir dizi gelişimsel süreç için önemli olan ve oldukça korunmuş transkripsiyon faktörlerini kodlar. SOX ailesi içinde SOX30, SOX H grubunun tek üyesi olup, SOX-HMG box konsensüs dizisine yalnızca %46 oranında benzer bir HMG alanına sahip, nispeten farklı bir üyedir. SOX30'un yetişkin erkek germ hücrelerine özgü olduğu ve ekspresyon zamanlamasının mayoz geçiren spermatositlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca SOX30'un eksikliğinde de erkeklerde kısırlığın meydana geldiği ileri sürülmüştür (Feng & ark., 2017). Bunlarla birlikte SOX30, apoptozda, hücre çoğalmasında ve metastazda yer alan genlerin ana transkripsiyon düzenleyicisi olarak işlev görmektedir. Ayrıca SOX30; akciğer, mesane ve kolon kanseri dahil olmak üzere katı tümörlerde yeni bir tümör baskılayıcı olarak kabul edilmiştir. Özellikle son yapılan çalışmalarda, SOX30'un ileri evre yumurtalık kanseri için umut vadeden bir prognostik ve kemoterapötik belirteç olduğu bildirilmiştir (Li, Guo & Gu, 2023; Han & ark., 2019).

SOX Proteinlerine Genel Bir Bakış

Yüksek oranda korunmuş bir HMG alanına sahip olan bu SOX gen ailesi, belirli DNA dizilerine bağlanarak gen ekspresyonunu düzenlemede hayati bir transkripsiyon faktörüdür. Bu transkripsiyon faktörü ailesi, hücre ve doku kimliklerinin oluşturulması için çok önemlidir; SOX proteinleri embriyogenez boyunca belirgindir. Örneğin, embriyonik gelişimin erken aşamalarında SOX2, farklılaşmayla ilişkili genleri baskılayarak ve kendini yenilemeyi teşvik ederek embriyonik kök hücrelerin

pluripotent durumunu korumak için oktamere bağlayıcı transkripsiyon faktörü 4 (OCT4) ve Nanog homeobox (NANOG) gibi diğer faktörlerle birlikte çalışır. Bu, karmaşık organizmaların işlevi için gerekli olan çeşitli hücre tiplerinin üretilmesinde önemli bir incelemedir (Ye & ark., 2023). SOX gen ailesi, özellikle çeşitli soylarda dokuya özgü farklılaşmayı ve organogenezi düzenleme ile embriyonik gelişimde çok önemli roller oynar. B1 grubu (SOX1, SOX2, SOX3) ve E grubu (SOX8, SOX9, SOX10) gibi üyeler, erken embriyogenez sırasında progenitor durumlarını korumak ve hücrelerel taahhütleri yönlendirmek için gereklidir (Graham & ark., 2003; Stevanovic & ark., 2021). Memeli cinsiyet belirlemede, Y'ye bağlı SRY geni, farelerde embriyonik gün 10.5 civarında bipotansiyel gonada SOX9 ekspresyonunu doğrudan yukarı düzenleyerek testis oluşumunu başlatır. SOX9 ise kendi ekspresyonunu sürdürür ve steroidojenik faktör 1 (SF1) ile işbirliği yaparak anti-Müllerian hormonunun (AMH) promotörünü aktive eder, Sertoli hücresi farklılaşmasını ve Müllerian kanallarının gerilemesini teşvik ederken FOXL2 gibi yumurtalık genlerini inhibe eder. Bu SRY-SOX9 eksenini öteryan memelilerde korunmuştur ve erkek gonad gelişimi için kritiktir; SOX9 nükleer translokasyonu, testis kordonu oluşumu sırasında AMH başlangıcıyla aynı zamana denk gelir (De Santa Barbara & ark., 1998; Kashimada & Koopman, 2010). SOX genleri sinir gelişiminde de önemli rol oynar; SOX2, merkezi sinir sisteminin (MSS) ventriküler bölgesindeki sinir öncü hücrelerinin kimliğini ve çoğalmasını korur. Farelerde, SOX2 ifadesi, gastrulasyondan nörogeneze kadar çok potansiyelli öncü hücrelerde devam eder, erken nöronal farklılaşmayı engeller ve kendini yenileme kapasitesini korur (Graham & ark., 2003). SOX1 ve SOX3, öncü hücre durumunu korumak için nörogenezi inhibe ederek bunu tamamlar; bunların tavuk sinir tüpündeki aşırı ifadesi, NeuroM gibi farklılaşma belirteçlerini baskımlarken öncü hücre havuzunu genişletir. (Narasimhan, 2003; Archer, Jin & Casey, 2011). Bu B1 grubu faktörler, MSS'de birincil nörogenezi düzenlemek için

ortaklarla etkileşime girer (Archer, Jin & Casey, 2011). İskelet gelişiminde, SOX9 (E grubu)-SOX5-SOX6 (D grubu) üçlüsü, endokondral kemikleşme sırasında kondrosit farklılaşmasını ve kıkırdak oluşumunu yönlendirir. Kıkırdak öncesi mezenkimal yoğunlaşmalarla birlikte ifade edilen bu faktörler, farelerde erken kondrogenezin bir özelliği olan tip II kolajeni kodlayan Col2a1 promotörünü sinerjik olarak aktive eder (Lefebvre, Behringer & de Crombrughe, 2001a). SOX9 birincil transkripsiyonel aktivatör olarak hareket ederken, L-SOX5 ve SOX6 bazı bağlamlarda doğrudan DNA bağlanması olmadan aktivitesini artırarak, çoğalan kondrositlerde kıkırdak matriks genlerinin yüksek ekspresyonunu sağlar (Lefebvre, Li & de Crombrughe, 1998; Liu & Lefebvre, 2015). Hipertrofik kondrositlerdeki koordineli aşağı regülasyonları, kemik oluşumuna geçişi işaret eder (Lefebvre, Behringer & Crombrughe, 2001b).

SOX proteinleri, yetişkin organizmalarda da aynı derecede önemlidir ve hareketsiz kök hücre popülasyonlarının korunmasına, doku onarımına ve hücrel döngüye katkıda bulunur. SOX transkripsiyon faktörleri, homeostazın korunması için farklı ancak temel bir şekilde hareket eder. SOX ekspresyonunun yakından düzenlenmesi, farklılaşma ve proliferasyonun hassas seviyelerini korumalıdır ve bu da onların hem gelişimsel hem de homeostatik ortamlardaki önemini vurgular (Williams, Souf & Pollard, 2020). SOX genlerinin ve gelişimsel yollarının çeşitliliği, diğer transkripsiyon faktörleri ve sinyal yollarıyla etkileşimleriyle açıklanabilir. Bu proteinler genellikle yardımcı faktörlerle birlikte çalışır, hücre içi ve hücre dışı uyaranlar üzerine gen ekspresyonunu düzenler. SOX2 ve paired box 6 (PAX6) arasındaki ortaklık, SOX proteinlerinin diğer gelişimsel düzenleyicilerle nasıl iş birliği yaptığını ve gelişim sırasında mercek ve nöral retina da dahil olmak üzere dokularda organogenezi nasıl kalibre ettiğini göstermektedir. SOX genleri, soy oluşumunu kontrol etmek ve gelişim sırasında

dokuların yapısal ve işlevsel bütünlüğünü koruyan karmaşık transkripsiyonel ağları düzenlemek için sinerjik olarak işlev görür (Hagey, Bergsland & Muhr, 2022). Bu temel süreçlerin ötesinde, SOX10, farelerde sakral nöral krestin geliştirmekte olan enterik sinir sistemine ayrışmasını ve istilasını sağlamak için kadherin-19 ile etkileşime girerek nöral krest hücre göçünü ve özelleşmesini kolaylaştırır (Huang & ark., 2022). Bu arada SOX17, kesin endoderm soylarını belirler, β -katenin ile iş birliği yaparak Wnt'ye duyarlı güçlendiricileri düzenleyerek ve mezektodermal programları baskılayarak ventral ön bağırsak progenitörlerini bağırsak ve akciğer kaderlerine doğru ayırır (Spence & ark., 2009; Mukherjee & ark., 2020). Solunum yolunda SOX17, akciğer organogenezi için gerekli olan epitel farklılaşmasını ve vasküler morfojenezi destekler (Park & ark., 2006; Lange & ark., 2014).

Kaynakça

Andoniadou, C. L., Matsushima, D., Mousavy Gharavy, S. N., Signore, M., Mackintosh, A. I., Schaeffer, M., Gaston-Massuet, C., Mollard, P., Jacques, T. S., Le Tissier, P., Dattani, M. T., Pevny, L. H., & Martinez-Barbera, J. P. (2013). Sox2(+) stem/progenitor cells in the adult mouse pituitary support organ homeostasis and have tumor-inducing potential. *Cell Stem Cell*, 13(4), 433-445. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.07.004>

Angelozzi, M., & Lefebvre, V. (2019). SOXopathies: growing family of developmental disorders due to SOX mutations. *Trends in Genetics*, 35(9), 658-671. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2019.06.003>

Angelozzi, M., Karvande, A., & Lefebvre, V. (2024). SOXC are critical regulators of adult bone mass. *Nature Communications*, 15(1), 2956. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47413-2>

Angelozzi, M., Pellegrino da Silva, R., Gonzalez, M. V., & Lefebvre, V. (2022). Single-cell atlas of craniogenesis uncovers SOXC-dependent, highly proliferative, and myofibroblast-like osteodermal progenitors. *Cell Reports*, 40(4), 111045. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111045>

Archer, T. C., Jin, J., & Casey, E. S. (2011). Interaction of Sox1, Sox2, Sox3 and Oct4 during primary neurogenesis. *Developmental Biology*, 350(2), 429-440.

Arnold, K., Sarkar, A., Yram, M. A., Polo, J. M., Bronson, R., Sengupta, S., Seandel, M., Geijsen, N., & Hochedlinger, K. (2011). Sox2(+) adult stem and progenitor cells are important for tissue regeneration and survival of mice. *Cell Stem Cell*, 9(4), 317-329. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2011.09.001>

Avilion, A. A., Nicolis, S. K., Pevny, L. H., Perez, L., Vivian, N., & Lovell-Badge, R. (2003). Multipotent cell lineages in early mouse development depend on SOX2 function. *Genes & Development*, 17(1), 126-140. <https://doi.org/10.1101/gad.224503>

Beltrame, M., Francois, M., & Koopman, P. (2010). SoxF genes: key players in the development of the cardio-vascular system. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 42(3), 445–448. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.08.017>

Bhattacharya, S., Serror, L., Nir, E., Dhiraj, D., Altshuler, A., Khreish, M., Tiosano, B., Hasson, P., Panman, L., Luxenburg, C., Aberdam, D., & Shalom-Feuerstein, R. (2019). SOX2 Regulates P63 and Stem/Progenitor Cell State in the Corneal Epithelium. *Stem Cells*, 37(3), 417-429. <https://doi.org/10.1002/stem.2959>

Bhattaram, P., Penzo-Méndez, A., Sock, E., Colmenares, C., Kaneko, K. J., Vassilev, A., DePamphilis, M. L., Wegner, M., & Lefebvre, V. (2014). SOXC proteins amplify canonical WNT signaling to secure nonchondrocytic fates in skeletogenesis. *Journal of Cell Biology*, 207 (5), 657–671. <https://doi.org/10.1083/jcb.201407097>

Bylund, M., Andersson, E., Novitch, B. G., & Muhr, J. (2003). Vertebrate neurogenesis is counteracted by Sox1–3 activity. *Nature Neuroscience*, 6, 1162–1168. <https://doi.org/10.1038/nn1131>

Deb, S., Stanisavljevic, D., Petrovic, I., Vukovic, V., Schwirtlich, M., Gredic, M., & Stevanovic, M. (2017). SOX14 activates the p53 signaling pathway and induces apoptosis in a cervical carcinoma cell line. *PLOS ONE*, 12(9), e0184686. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184686>

Del Puerto, H. L., Miranda, A. P. G. S., Qutob, D., Ferreira, E., Silva, F. H. S., Lima, B. M., Carvalho, B. A., Roque-Souza, B., Gutseit, E., Castro, D. C., Pozzolini, E. T., Duarte, N. O., Lopes, T.

B. G., Taborda, D. Y. O., Quirino, S. M., Elgerbi, A., Choy, J. S., & Underwood, A. (2024). Clinical Correlation of Transcription Factor SOX3 in Cancer: Unveiling Its Role in Tumorigenesis. *Genes*, 15(6), 777. <https://doi.org/10.3390/genes15060777>

De Santa Barbara, P., Bonneaud, N., Boizet, B., Desclozeaux, M., Moniot, B., Sudbeck, P., ... Berta, P. (1998). Direct interaction of SRY-related protein SOX9 and steroidogenic factor 1 regulates transcription of the human anti-Müllerian hormone gene. *Molecular and Cellular Biology*, 18(11), 6653-6665

Diawara, M., & Martin, L. J. (2023). Regulatory mechanisms of SoxD transcription factors and their influences on male fertility. *Reproductive Biology*, 23(4), 100823. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2023.100823>

Downes, M., & Koopman, P. (2001). SOX18 and the transcriptional regulation of blood vessel development. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 11(8), 318-324. [https://doi.org/10.1016/S1050-1738\(01\)00131-1](https://doi.org/10.1016/S1050-1738(01)00131-1)

Earley, A. M. (2021). The role of Basic Helix Loop Helix transcription factors in regulating neural cell decisions from human pluripotent stem cells [Doctoral dissertation, Northwestern University].

Emmerson, E., May, A. J., Nathan, S., Cruz-Pacheco, N., Lizama, C. O., Maliskova, L., Zovein, A. C., Shen, Y., Muench, M. O., & Knox, S. M. (2017). SOX2 regulates acinar cell development in the salivary gland. *eLife*, 6, e26620. <https://doi.org/10.7554/eLife.26620>

Favaro, R., Valotta, M., Ferri, A. L. M., Latorre, E., Mariani, J., Giachino, C., Lancini, C., Tosetti, V., Ottolenghi, S., Taylor, V., & Nicolis, S. K. (2009). Hippocampal development and neural stem

cell maintenance require Sox2-dependent regulation of Shh. *Nature Neuroscience*, 12, 1248–1256. <https://doi.org/10.1038/nn.2397>

Feng, C. A., Spiller, C., Merriner, D. J., O'Bryan, M. K., Bowles, J., & Koopman, P. (2017). SOX30 is required for male fertility in mice. *Scientific Reports*, 7, 17619. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17854-5>

Ferletta, M., Caglayan, D., Mokvist, L., Jiang, Y., Kastemar, M., Uhrbom, L., & Westermarck, B. (2011). Forced expression of SOX21 inhibits SOX2 and induces apoptosis in human glioma cells. *International Journal of Cancer*, 129(1), 45–60. <https://doi.org/10.1002/ijc.25647>

Gonzales, S., Zhao, J. Z., Choi, N. Y., Acharya, P., Jeong, S., Wang, X., & Lee, M. Y. (2025). SOX7: Autism associated gene identified by analysis of multi-Omics data. *PLOS ONE*, 20(5), e0320096. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0320096>

Graham, V., Khudyakov, J., Ellis, P., & Pevny, L. (2003). SOX2 functions to maintain neural progenitor identity. *Neuron*, 39(5), 749–765. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00497-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00497-5)

Grimm, D., Bauer, J., Wise, P., Kruger, M., Simonsen, U., Wehland, M., Infanger, M., & Corydon, T. J. (2020). The role of SOX family members in solid tumours and metastasis. *Seminars in Cancer Biology*, 67(Pt1), 122–153. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.03.004>

Hagey, D. W., Bergsland, M., & Muhr, J. (2022). SOX2 transcription factor binding and function. *Development*, 149(14), dev200547. <https://doi.org/10.1242/dev.200547>

Hamilton, D. J., Hein, A. E., Holmes, Z. E., Wuttke, D. S., & Batey, R. T. (2022). The DNA-binding high-mobility group box

domain of Sox family proteins directly interacts with RNA in vitro. *Biochemistry*, 61(11), 1030-1044.

Haseeb, A., & Lefebvre, V. (2019). The SOXE transcription factors-SOX8, SOX9 and SOX10-share a bi-partite transactivation mechanism. *Nucleic Acids Research*, 47(13), 6917-6931. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz523>

Hou, L., Srivastava, Y., & Jauch, R. (2017). Molecular basis for the genome engagement by Sox proteins. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 63, 2-12.

Huang, T., Hou, Y., Wang, X., Wang, L., Yi, C., Wang, C., ... Chan, W. Y. (2022). Direct interaction of Sox10 with cadherin-19 mediates early sacral neural crest cell migration: Implications for enteric nervous system development defects. *Gastroenterology*, 162(1), 179-192.e11.

Ito, M. (2010). Function and molecular evolution of mammalian Sox15, a singleton in the SoxG group of transcription factors. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 42(3), 449-452. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.10.023>

Jasim, S. A., Farhan, S. H., Ahmad, I., Hjaz, A., Kumar, A., Jawad, M. A., Pramanik, A., Altalbawy, M. A. F., Alsaadi, S. B., & Abosaoda, M. K. (2025). A cutting-edge investigation of the multifaceted role of SOX family genes in cancer pathogenesis through the modulation of various signaling pathways. *Functional & Integrative Genomics*, 25(1), 6. <https://doi.org/10.1007/s10142-024-01517-6>

Ji, E. H., & Kim, J. (2016). SoxD Transcription Factors: Multifaceted Players of Neural Development. *International Journal of Stem Cells*, 9(1), 3-8. <https://doi.org/10.15283/ijsc.2016.9.1.3>

Jiang, J., Wang, Y., Sun, M., Luo, X., Zhang, Z., Wang, Y., ... Wu, Z. (2024). SOX on tumors, a comfort or a constraint? *Cell Death Discovery*, 10(1), 67.

Jiang, X., Li, T., Li, B., Wei, W., Li, F., Chen, S., Xu, R., & Sun, K. (2021). SOX7 suppresses endothelial-to-mesenchymal transitions by enhancing VE-cadherin expression during outflow tract development. *Clinical Science*, 135(6), 829-846. <https://doi.org/10.1042/CS20201496>

Jo, A., Denduluri, S., Zhang, B., Wang, Z., Yin, L., Yan, Z., Kang, R., Shi, L. L., Mok, J., Lee, M. J., & Haydon, R. C. (2014). The versatile functions of Sox9 in development, stem cells, and human diseases. *Genes & Diseases*, 1(2), 149-161. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2014.09.004>

Kashimada, K., & Koopman, P. (2010). Sry: The master switch in mammalian sex determination. *Development*, 137(23), 3921-3930.

Kato, K., Bhattaram, P., Penzo-Méndez, A., Gadi, A., & Lefebvre, V. (2015). SOXC Transcription Factors Induce Cartilage Growth Plate Formation in Mouse Embryos by Promoting Noncanonical WNT Signaling. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(9), 1560–1571. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2510>

Kim, I., Saunders, T. L., & Morrison, S. J. (2007). Sox17 dependence distinguishes the transcriptional regulation of fetal from adult hematopoietic stem cells. *Cell*, 130(3), 470–483. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.06.011>

Lai, X., Luan, C., Zhang, Z., Wessely, A., Heppt, M. V., Berking, C., & Vera, J. (2025). SOX10, MITF, and microRNAs: Decoding their interplay in regulating melanoma plasticity. *International Journal of Cancer*, 157(7), 1277-1293. <https://doi.org/10.1002/ijc.35499>

Lange, A. W., Haitchi, H. M., LeCras, T. D., Sridharan, A., Xu, Y., Wert, S. E., ... Whitsett, J. A. (2014). Sox17 is required for normal pulmonary vascular morphogenesis. *Developmental Biology*, 387(1), 109-120.

Laokulrath, N., Hung, Y. P., Watkins, J. C., Oliva, E., Devins, K. M., & Nucci, M. R. (2025). SOX17 Expression in Mesotheliomas and Benign Mesothelial Proliferations: Implications for Differential Diagnosis With Gynecologic Carcinomas. *International Journal of Gynecological Pathology*, 44(3), 217-221. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000001076>

Lefebvre, V., Li, P., & de Crombrughe, B. (1998). A new long form of Sox5 (L-Sox5), Sox6 and Sox9 are coexpressed in chondrogenesis and cooperatively activate the type II collagen gene. *The EMBO Journal*, 17(19), 5718-5733.

Lefebvre, V., Behringer, R. R., & de Crombrughe, B. (2001). L-Sox5, Sox6 and Sox9 control essential steps of the chondrocyte differentiation pathway. *Osteoarthritis and Cartilage*, 9(Suppl A), S69-S75.

Lefebvre, V. (2010). The SoxD transcription factors--Sox5, Sox6, and Sox13--are key cell fate modulators. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 42(3), 429-432. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.07.016>

Lefebvre, V., & Dvir-Ginzberg, M. (2017). SOX9 and the many facets of its regulation in the chondrocyte lineage. *Connective Tissue Research*, 58(1), 2-14. <https://doi.org/10.1080/03008207.2016.1183667>

Li, F., Wang, T. R., & Tang, S. J. (2015). SOX14 promotes proliferation and invasion of cervical cancer cells through Wnt/ β -catenin pathway. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(2), 1698–1704.

Li, Q., Guo, P., Gu, J., Zhao, H., Xie, S., & Yang, Y. (2023). SOX30, a valuable diagnostic marker, suppresses tumor growth via inducing autophagy as key cadres in ovarian cancer. Research Square. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3339952/v1>

Liu, C.F., & Lefebvre, V. (2015). The transcription factors SOX9 and SOX5/SOX6 cooperate genome-wide through super-enhancers to drive chondrogenesis. *Nucleic Acids Research*, 43(17), 8183-8203.

Liu, K., Xie, F., Gao, A., Zhang, R., Zhang, L., Xiao, Z., ... Lin, B. (2017). SOX2 regulates multiple malignant processes of breast cancer development through the SOX2/miR-181a-5p, miR-30e-5p/TUSC3 axis. *Molecular Cancer*, 16(1), 62.

Liu, J. Y., Swartz, D. D., Peng, H. F., Gugino, S. F., Russell, J. A., & Andreadis, S. T. (2007). Functional tissue-engineered blood vessels from bone marrow progenitor cells. *Cardiovascular Research*, 75(3), 618–628. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.04.018>

Lnenicek-Allen, M., Read, C. M., & Crane-Robinson, C. (1996). The DNA bend angle and binding affinity of an HMG box increased by the presence of short terminal arms. *Nucleic Acids Research*, 24(6), 1047-1051.

Ma, Y., Shepherd, J., Zhao, D., Bollu, L. R., Tahaney, W. M., Hill, J., Brown, P. H. (2020). SOX9 is essential for triple-negative breast cancer cell survival and metastasis. *Molecular Cancer Research*, 18(12), 1825-1838.

Makrides, N., Panayiotou, E., Fanis, P., Karaikos, C., Lapathitis, G., & Malas, S. (2018). Sequential Role of SOXB2 Factors in GABAergic Neuron Specification of the Dorsal Midbrain. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11, 152. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00152>

Malarkey, C. S., & Churchill, M. E. (2012). The high mobility group box: The ultimate utility player of a cell. *Trends in Biochemical Sciences*, 37(12), 553-562.

Matsuda, S., Kuwako, K. I., Okano, H. J., Tsutsumi, S., Aburatani, H., Saga, Y., & Okano, H. (2012). SOX21 promotes hippocampal adult neurogenesis via the transcriptional repression of the Hes5 gene. *Journal of Neuroscience*, 32(36), 12543-12557. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5803-11.2012>

Masui, S., Nakatake, Y., Toyooka, Y., Shimosato, D., Yagi, R., Takahashi, K., ... Niwa, H. (2007). Pluripotency governed by Sox2 via regulation of Oct3/4 expression in mouse embryonic stem cells. *Nature Cell Biology*, 9(6), 625-635.

Melichar, H. J., Narayan, K., Der, S. D., Hiraoka, Y., Gardiol, N., Jeannet, G., Held, W., Chambers, C. A., & Kang, J. (2007). Regulation of $\gamma\delta$ versus $\alpha\beta$ T lymphocyte differentiation by the transcription factor SOX13. *Science*, 315(5809), 230-233. <https://doi.org/10.1126/science.1135344>

Miyagi, S., Kato, H., & Okuda, A. (2009). Role of SoxB1 transcription factors in development. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66, 3675-3684.

Mukherjee, S., Chaturvedi, P., Rankin, S. A., Fish, M. B., Wlizla, M., Paraiso, K. D., ... Zorn, A. M. (2020). Sox17 and β -catenin co-occupy Wnt-responsive enhancers to govern the endoderm gene regulatory network. *eLife*, 9, e58029. Narasimhan, K. (2003). Pulling the Sox off proliferation. *Nature Neuroscience*, 6(11), 1125.

Ohba, H., Chiyoda, T., Endo, E., Yano, M., Hayakawa, Y., Sakaguchi, M., & Okano, H. J. (2004). Sox21 is a repressor of neuronal differentiation and is antagonized by YB-1. *Neuroscience*

Letters, 358(3), 157–160.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.01.026>

Olbromski, M., Podhorska-Okolów, M., & Dzięgiel, P. (2018). Role of the SOX18 protein in neoplastic processes. *Oncology Letters*, 16(2), 1383-1389.
<https://doi.org/10.3892/ol.2018.8819>

Papavassiliou, K. A., Adamopoulos, C., & Papavassiliou, A. G. (2024). SOX17: Escape route from immune destruction in early CRC. *Trends in Molecular Medicine*, 30(7), 609-611.

Park, K.S., Wells, J. M., Zorn, A. M., Wert, S. E., & Whitsett, J. A. (2006). Sox17 influences the differentiation of respiratory epithelial cells. *Developmental Biology*, 294(1), 192-202.

Pingault, V., Zerad, L., Bertani-Torres, W., & Bondurand, N. (2022). SOX10: 20 years of phenotypic plurality and current understanding of its developmental function. *Journal of Medical Genetics*, 59(2), 105-114. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2021-108105>

Portnoi, M. F., Dumargne, M. C., Rojo, S., Witchel, S. F., Duncan, A. J., Eozenou, C., Bignon-Topalovic, J., Yatsenko, S. A., Rajkovic, A., Reyes-Mugica, M., & Bashamboo, A. (2018). Mutations involving the SRY-related gene SOX8 are associated with a spectrum of human reproductive anomalies. *Human Molecular Genetics*, 27(7), 1228-1240. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy036>

Qi, J., Ma, L., & Guo, W. (2022). Recent advances in the regulation mechanism of SOX10. *Journal of Otology*, 17(4), 247-252.

Rizzoti, K., Akiyama, H., & Lovell-Badge, R. (2013). Mobilized adult pituitary stem cells contribute to endocrine

regeneration in response to physiological demand. *Cell Stem Cell*, 13(4), 419-432. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.07.006>

Roose, J., Korver, W., Oving, E., Wilson, A., Wagenaar, G., Markman, M., Lamers, W., & Clevers, H. (1998). High expression of the HMG box factor sox-13 in arterial walls during embryonic development. *Nucleic Acids Research*, 26(2), 469-476. <https://doi.org/10.1093/nar/26.2.469>

Rui, X., Xu, Y., Jiang, X., Guo, C., & Jiang, J. (2017). SOX15 regulates proliferation and migration of endometrial cancer cells. *Bioscience Reports*, 37(5), BSR20171045. <https://doi.org/10.1042/BSR20171045>

Sandberg, M., Källström, M., & Muhr, J. (2005). SOX21 promotes the progression of vertebrate neurogenesis. *Nature Neuroscience*, 8, 995–1001. <https://doi.org/10.1038/nn1493>

Sarkar, A., & Hochedlinger, K. (2013). The sox family of transcription factors: versatile regulators of stem and progenitor cell fate. *Cell Stem Cell*, 12(1), 15-30. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.12.007>

She, Z. Y., & Yang, W. X. (2017). Sry and SoxE genes: how they participate in mammalian sex determination and gonadal development? *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 63, 13-22. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2016.07.032>

Smits, P., Li, P., Mandel, J., Zhang, Z., Deng, J. M., Behringer, R. R., de Crombrughe, B., & Lefebvre, V. (2001). The transcription factors L-Sox5 and Sox6 are essential for cartilage formation. *Developmental Cell*, 1(2), 277-290. [https://doi.org/10.1016/S1534-5807\(01\)00003-X](https://doi.org/10.1016/S1534-5807(01)00003-X)

Spence, J. R., Lange, A. W., Lin, S.-C. J., Kaestner, K. H., Lowy, A. M., Kim, I., ... Wells, J. M. (2009). Sox17 regulates organ

lineage segregation of ventral foregut progenitor cells. *Developmental Cell*, 17(1), 62-74. Sreenivasan, R., Gonen, N., & Sinclair, A. (2022). SOX genes and their role in disorders of sex development. *Sexual Development*, 16(2-3), 80-91.

Stevanovic, M., Drakulic, D., Lazic, A., Ninkovic, D. S., Schwirtlich, M., & Mojsin, M. (2021). SOX transcription factors as important regulators of neuronal and glial differentiation during nervous system development and adult neurogenesis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 14, 654031.

Tan, D. S., Holzner, M., Weng, M., Srivastava, Y., & Jauch, R. (2020). SOX17 in cellular reprogramming and cancer. *Seminars in Cancer Biology*, 67(Pt1), 65-73. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.008>

Tanaka, S., Suto, A., Iwamoto, T., Kashiwakuma, D., Kagami, S., Suzuki, K., Takatori, H., Tamachi, T., Hirose, K., Onodera, A., Suzuki, J., Ohara, O., Yamashita, M., Nakayama, T., & Nakajima, H. (2014). Sox5 and c-Maf cooperatively induce Th17 cell differentiation via ROR γ t induction as downstream targets of Stat3. *The Journal of Experimental Medicine*, 211(10), 1857-1874. <https://doi.org/10.1084/jem.20130791>

Thu, K. L., Radulovich, N., Becker-Santos, D. D., Pikor, L. A., Pusic, A., Lockwood, W. W., Lam, W. L., & Tsao, M. S. (2014). SOX15 is a candidate tumor suppressor in pancreatic cancer with a potential role in Wnt/ β -catenin signaling. *Oncogene*, 33(3), 279-288. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.595>

Van Houte, L. P., Chuprina, V. P., van der Wetering, M., Boelens, R., Kaptein, R., & Clevers, H. (1995). Solution structure of the sequence-specific HMG box of the lymphocyte transcriptional activator Sox-4. *Journal of Biological Chemistry*, 270(51), 30516-30524.

Wang, S., Yang, H., Chen, X., & Jiang, Z. (2018). Effects of SOX15 on the colorectal cancer cells via downregulation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Future Oncology*, 14(19), 1921-1932. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0670>

Wang, Y., Bagheri-Fam, S., & Harley, V. R. (2005). SOX13 is up-regulated in the developing mouse neuroepithelium and identifies a sub-population of differentiating neurons. *Developmental Brain Research*, 157(2), 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.devbraires.2005.04.005>

Wegner, M. (1999). From head to toes: The multiple facets of Sox proteins. *Nucleic Acids Research*, 27(6), 1409-1420.

Weiss, J., Meeks, J. J., Hurley, L., Raverot, G., Frassetto, A., & Jameson, J. L. (2003). Sox3 Is Required for Gonadal Function, but Not Sex Determination, in Males and Females. *Molecular and Cellular Biology*, 23(22), 8084-8091.

Williams, C. A., Soufi, A., & Pollard, S. M. (2020). Post-translational modification of SOX family proteins: Key biochemical targets in cancer? *Seminars in Cancer Biology*, 67, 30-38.

Wu, D., Jiang, C., Zheng, J. J., Luo, D. S., Ma, J., Que, H. F., Li, C., Ma, C., Wang, H. Y., Wang, W., & Xu, H. T. (2022). Bioinformatics analysis of SOXF family genes reveals potential regulatory mechanism and diagnostic value in cancers. *Annals of Translational Medicine*, 10(12), 701. <https://doi.org/10.21037/atm-22-2749>

Xu, Y.R., & Yang, W.-X. (2017). SOX-mediated molecular crosstalk during the progression of tumorigenesis. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 63, 23-34.

Ye, P., Gu, R., Zhu, H., Chen, J., Han, F., & Nie, X. (2023). SOX family transcription factors as therapeutic targets in wound

healing: A comprehensive review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 253(Pt 7), 127243.

Yuan, H., Corbi, N., Basilico, C., & Dailey, L. (1995). Developmental-specific activity of the FGF-4 enhancer requires the synergistic action of Sox2 and Oct-3. *Genes & Development*, 9(21), 2635-2645.

Zhang, D., Guo, S., Wang, H., & Hu, Y. (2020). SOX15 exerts antitumor function in glioma by inhibiting cell proliferation and invasion via downregulation of Wnt/ β -catenin signaling. *Life Sciences*, 255, 117792. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117792>

Zhao, J., Cao, H., Zhang, W., Fan, Y., Shi, S., & Wang, R. (2021). SOX14 hypermethylation as a tumour biomarker in cervical cancer. *BMC Cancer*, 21(1), 675. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08406-2>

BÖLÜM 5

SIĞIR TÜBERKÜLOZUNDA PATOMORFOLOJİ

NIHAT YUMUŞAK¹

Giriş

Sığır tüberkülozu *Mycobacterium bovis* tarafından oluşturulan kronik seyirli ve zoonoz bir hastalıktır. Etken başlıca sığırlar olmak üzere insanlarda ve memelilerde hastalığa sebep olması nedeniyle hayvancılık ve insan sağlığı açısından son derece önemli bir yere sahiptir. Hastalıkla mücadelede yıllarca eradikasyon programları uygulanmasına rağmen hala dünyanın birçok bölgesinde evcil ve yaban hayvanlar için önemli bir hastalık olmaya devam etmektedir. Hastalık sadece hayvanlarda değil insanlarda da ölümlere neden olması nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü tarafından takip edilen hastalıklar arasında yer almaktadır. Ayrıca süt ve et veriminde azalmaya, infertiliteye ve yüksek tedavi masrafları nedeniyle ekonomik kayıplara sebep olur.

Etiyopatogenez

Sığır tüberkülozunun başlıca etkeni *Mycobacterium tuberculosis complex* bakteri grubuna ait bir tür olan *Mycobacterium bovis* tir. Bu komplekste *M. tuberculosis*, *M. Microti*, *M. bovis* ve *M.*

¹ Dr, Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Orcid: 0000-0002-9299-2902

Africanum yer alırken M.bovis dünya çapında en yaygın olarak görülen ve en geniş konakçıya sahip olan türdür. Aerobik, gram pozitif, asidorezidans karakterde olan M. Bovis sporsuz ve kapsülsüzdür (Pollock & Neill, 2002: 115) (Michel, Müller, & Helden, 2010: 1) (Kaneene & Pfeiffer, 2006: 34). Bu özellikleri nedeniyle sterilizasyona ve doğa koşullarına oldukça dirençlidir. Etken diğer bakterilerden farklı olarak laboratuvar koşullarında tanımlanması daha güçtür. Daha çok koagule serumla hazırlanmış besi yerlerinde yaklaşık 3-5 hafta arasında çoğaltılabilen etkenler Ziehl-Neelsen boyaması ile boyanabilmektir (Neill, Pollock, & Bryson, 1994: 41) (Griffin & ark., 2006: 404) (Humblet, Boschirol, & Saegerman, 2009: 50).

Bulaşma

M.bovis başlıca sığırlar olmak üzere geyik, domuz, bufalo, deve, lama, keçi, antilop, sürüngenler ve karnivorlarda gibi birçok memelide hastalığa neden olurlar. Kronik seyirli olan akciğer tüberkülozu aylar hatta yıllar içerisinde gelişir. Yavaş ilerleyen hastalık klinik semptom göstermeden hayvanlar hastalığı taşıyabilir ve yayılmasına neden olabilirler. Bazı durumlarda hasta hayvanlar tarama testlerinde tespit edilemezler. Bu hayvanlar burun akıntıları, salya, süt ve idrarları ile hastalığın yayılmasına neden olurlar. Hayvanlar arasında bulaşma indirekt ya da direkt yolla olabilir. İndirekt yolla bulaşma genellikle çiftlikler arasında ortak kullanılan ekipman ya da mera gibi beslenme alanları ve personel hareketleri ile olabilir (Abernethy, Denny, & Menzies, 2006: 231) (Cassidy, 2006: 151) (Corner, Murphy, & Gormley, 2011: 1) (Dejene & ark., 2016) (Griffin & ark., 2006: 404) (Neill, Pollock, & Bryson, 1994: 41). Direk temas yolu ise daha çok yaban hayvanları ile doğrudan temas yoluyla hastalık çiftliklere bulaşır. Hayvanlar arasında başlıca solunum yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca sindirim, genital ve cilt yoluyla da hastalık aktarılabilmektedir. Özellikle havalandırılmanın iyi yapılmadığı ahırlarda öksürük yoluyla hastalık sığırlar arasında

hızlıca yayılabilir. Etkenin vücuda giriş yoluna bağlı olarak hastalık semptomları farklılık gösterir. Solunum yoluyla alınan etkenler akciğerlere yerleşerek akciğer tüberkülozuna neden olurken sindirim yoluyla alınan etkenler bu bölgelerde bulunan lenf yumrularına yerleşir. Hayvanlardan insanlara bulaşması ise birçok yolla olmakla birlikte başlıca bulaşma hasta hayvanların az pişmiş süt ve etlerinin tüketilmesi ile olmaktadır. Ayrıca hayvancılıkla uğraşan çiftçi, hayvan bakıcıları, kasap, veteriner, mezbaha çalışanları, süt üretim tesislerinde çalışanlar ile sağlık çalışanları risk grubu arasında yer alır (Ramos, Silva, & Dellagostin, 2015: 830) (Zachary & McGavin, 2012) (Frothingham & Meeker-O'Connell, 1998: 1189) (Corner, Murphy, & Gormley, 2011: 1) (Young, 2009: 2011) (Une & Mori, 2007: 415) (Menzies & Neill, 2000: 92).

Klinik Bulgular

Hastalık genellikle uzun bir inkübasyon periyoduna sahiptir. Ayalar hatta yıllarca herhangi bir klinik bulgu şekillenmeyebilir. Hastalığın başlangıç döneminde tanımlayıcı olmayan halsizlik, zayıflama, iştahsızlık, ishal ve ateş görülür. İlerleyen olgularda ise akciğerde meydana gelen hasarla birlikte şiddetli öksürük vardır (Cassidy, 2006: 151) (Domingo, Vidal, & Marco, 2014: 20) (Griffin & ark., 2006: 404). Akciğerlerde meydana gelen hasarın şiddetine bağlı olarak solunum güçlüğü görülür. Bölge lenf yumruları şişkindir. Bazı durumlarda ishale görülebilir (Konch & ark., 2019: 1377) (Neill, Pollock, & Bryson, 1994: 41) (Zachary & McGavin, 2012) (Une & Mori, 2007: 415).

Patomorfolojik Bulgular

Makroskopik Patolojik Bulgular; Büyük sığır işletmelerinde hastalığın klinik bulguları dikkatten kaçtığından hastalık genellikle kesimhanede tesadüfen tespit edilir. Hastalık patolojik olarak, başlıca akciğer ve lenf yumrularında kozeöz-nekrotik granulomatöz yangıyla seyreden kronik karakterdedir.

Hastalıkta görülen ve tüberkül olarak adlandırılan lezyonlar akciğer ve peritonda yayılmıştır. Tüberküller aylar hatta yıllar içerisinde gelişirken hastalık subklinik olarak seyreder. Organ ve dokularda lokal olarak şekillenebildiği gibi generalize olarak organ yetmezliğine neden olabilecek yaygınlıkta da olabilir (Cassidy, 2006: 151) (Domingo, Vidal, & Marco, 2014: 20) (Liebana & ark., 2008: 354) (Konch & ark., 2019: 1377) (Corner, 1994: 53) (Cassidy & ark., 1999: 321). Farklı büyüklüklerde genellikle yuvarlak şekillidirler. Sarımsı-beyaz renkte olan lezyonlar sert kıvamlı kazeöz ve kalsifiye olmuştur. Özellikle kronik olgularda bu lezyonlar kalınca bir kapsülle çevrelenmiştir. Bazen gözden kaçabilecek kadar küçük ya da dokuya gömülü olabilir. Lezyonlara bıçakla kesit yapıldığında kesitinden peynirimsi yoğun kıvamlı beyaz renkte içeriğin geldiği görülür. Kesit sırasında kalsifikasyona bağlı sert yapılar gözlenebilir. Tüberküller başta lenf yumruları olmak üzere akciğerler, karaciğer, dalak, periton ve hemen hemen bütün organlarda görülür (Costello & ark., 1998: 248) (Welsh & ark., 2005: 101) (Ameni & ark., 2006: 1030) (Gortázar, Vicente, & Gavier-Widén, 2003: 779) (Varello & ark., 2008: 164) (McIlroy, Neill, & McCracken, 1986: 718).

Histopatolojik Bulgular; Hastalığın kesin tanısı için histopatolojik incelemeler kritik öneme sahiptir. Biyopsi ya da kesimhaneden alınan şüpheli dokulardan yapılacak histopatolojik kesitlerde lezyonun patognomik bulguları ve Ziehl-Neelsen boyaması ile etkenin tanımlanması ile kesin tanıya gidilir. Tüberküller histomorfolojik yapısı hastalığın eksudatif ya da produktif granülom formuna göre farklılık gösterse de sığırlarda daha çok granümatöz formu ile karşılaşılır (Cassidy, 2006: 151) (Domingo, Vidal, & Marco, 2014: 20) (Liebana & ark., 2008: 354) (Konch & ark., 2019: 1377) (Corner, 1994: 53) (Cassidy & ark., 1999: 321) (Costello & ark., 1998: 248) (Welsh & ark., 2005: 101). Granulomatöz organ tüberkülozunda, merkezde koyu menekşe

renginde nekrotik alan üzerinde bazen distrofik kireçlenmeye bağlı mavi renkli yapılar görülür. Nekrotik yapının çevresinde ise epiteloid hücreler, makrofajlar, lenfositler ve çok çekirdekli dev hücreleri (Langhans) tipik bulgulardır. Tüm bu yapılar kalın bir bağdokusundan kapsülle çevrelenmiştir (Cassidy, 2006: 151) (Domingo, Vidal, & Marco, 2014: 20) (Liebana & ark., 2008: 354) (Konch & ark., 2019: 1377) (Corner, 1994: 53) (Cassidy & ark., 1999: 321) (Costello & ark., 1998: 248) (Welsh & ark., 2005: 101) (Ameni & ark., 2006: 1030) (Gortázar, Vicente, & Gavier-Widén, 2003: 779) (Varello & ark., 2008: 164) (McIlroy, Neill, & McCracken, 1986: 718).

Tanı

Hastalığın tanısında yaygın olarak Tüberkülin testinden yararlanılır. Deri altına yapılan az miktardaki antijenin yapmış olduğu reaksiyona bağlı olarak tanıya gidilir. Ayrıca kesin tanı amacıyla moleküler yöntemler (PCR), kültür, patomorfolojik incelmeler ve ELISA gibi yöntemler kullanılır (Ramos, Silva, & Dellagostin, 2015: 830) (WatreLOT-Virieux & ark., 2006: 321) (Kalaf, Salboug, & Salman, 2014: 58) (Ahmed, 2016: 867).

Kontrol

Hastalığın tedavisi yüksek maliyetli ve uzun bir süreç gerektirmesinden dolayı hastalığın kontrolü önem kazanmaktadır. Aşılama ile insanlarda hastalığın bulaşmasında başarı elde edilse de sığırlarda bezer başarı henüz elde edilememiştir. Hastalığın kontrolünde düzenli olarak bütün sığırlara tüberkülin testi yapılmalıdır (Abernethy, Denny, & Menzies, 2006: 321) (Reviriego & Vermeersch, 2006: 101) (Rua-Domenech, 2006: 77). Kesimhanelerde et muayenelerinin dikkatli yapılması ve hasta sürülerin tespit edilmesi hastalığın yayılmasının önüne geçilmesinde faydalı olur. Sütlerin pastörize edilmesi ve etin iyi pişirilmesi insanlara bulaşmanın önüne geçer (Wedlock, Skinner, Lisle, &

Buddle, 2002: 471) (Waters, Palmer, Buddle, & Vordermeier, 2012: 2611).

Kaynakça

- Abernethy, D., Denny, G., & Menzies, F. (2006). The Northern Ireland programme for the control and eradication of *Mycobacterium bovis*. *Veterinary Microbiology*, 231–237.
- Ahmed, W. (2016). Performance of comparative cervical tuberculin test and serological methods with culturing of nasal swab in diagnosis of bovine tuberculosis in cross breed cattle Baghdad Iraq: A comparative evaluation. *Advances in Microbiology*, 867-878.
- Ameni, G., Aseffa, A., Engers, H., Young, D., Hewinson, G., & Vordermeier, M. (2006). Cattle husbandry in Ethiopia is a predominant factor affecting the pathology of bovine tuberculosis and gamma interferon responses to mycobacterial antigens. *Clinical and Vaccine Immunology*, 1030-1036.
- Cassidy, J.P. (2006). The pathogenesis and pathology of bovine tuberculosis with insights from studies of tuberculosis in humans and laboratory animal models. *Veterinary Microbiology*, 151–161.
- Cassidy, J.P, Bryson, D.G, Pollock, J.M, & al. (1999). Lesions in cattle exposed to *Mycobacterium bovis*-inoculated calves. *Journal of Comparative Pathology*, 321–337.
- Corner, L.A. (1994). Post mortem diagnosis of *Mycobacterium bovis* infection in cattle. *Veterinary Microbiology*, 53–63.
- Corner, L.A, Murphy, D., & Gormley, E. (2011). *Mycobacterium bovis* infection in the Eurasian badger (*Meles meles*): the disease, pathogenesis, epidemiology and control. *Journal of Comparative Pathology*, 1-24.

- Costello, E., Quigley, F., Flynn, O., & et al. (1998). Laboratory examination of suspect of tuberculous lesions detected on abattoir post mortem examination of cattle from nonreactor herds. *Irish veterinary journal* 248–250.
- Dejene, S.W, Heitkonig, I.M.A, Prins, H.H.T, Lemma, F.A., Mekonnen, D.A, Alemu, Z.E, Boer, W. F. (2016). Risk factors for bovine tuberculosis (bTB) in cattle in Ethiopia. *PLoS ONE* , E0159083.
- Domingo, M., Vidal, E.N.R.I.C., & Marco, A. (2014). Pathology of bovine tuberculosis. *Research in veterinary science*, 20-29.
- Frothingham, R., & Meeker-O'Connell, W.A. (1998). Genetic diversity in the Mycobacterium tuberculosis complex based on variable numbers of tandem DNA repeats . *Microbiology*, 1189–1196.
- Gortázar, C., Vicente, J., & Gavier-Widén, D. (2003). Pathology of bovine tuberculosis in the European wild boar (*Sus scrofa*). *The Veterinary Record*, 779-780.
- Griffin, J.F., Rodgers, C.R., Liggett, S., & al. (2006). Tuberculosis in ruminants: Characteristics of intra-tonsillar Mycobacterium bovis infection models in cattle and deer. *Tuberculosis*, 404–418.
- Humblet, M.F., Boschioli, M.L., & Saegerman, C. (2009). Classification of worldwide bovine tuberculosis risk factors in cattle: a stratified approach. *Veterinary Research*, 50-55.
- Kalaf, J.M., Salbouk, A.J., & Salman, S.S. (2014). Detection of bovine tuberculosis in Wasit city by the use of comparative intradermal tuberculin test and antigen rapid bovine TB Ab test. *Al-Qadisiya Journal of Vet. Med. Sci*, 58-62.

- Kaneene, J.B., & Pfeiffer, D. (2006). Epidemiology of *Mycobacterium bovis*. In: *Mycobacterium bovis* infection in animals and humans. C. S. Thoen içinde, *Epidemiology of Mycobacterium bovis. In: Mycobacterium bovis infection in animals and humans* (s. 34–48). Blackwell publishing, Ames.
- Konch, P., Dutta, B., Goswami, S., Barua, A.G., & Saikia, G.K. (2019). Pathology of bovine tuberculosis. *Indian Journal of Animal Research*, 1377-1381.
- Liebana, E., Johnson, L., Gough, J., Durr, P., Jahans, K., Clifton-Hadley, R., & Downs, S.H. (2008). Pathology of naturally occurring bovine tuberculosis in England and Wales. *The Veterinary Journal*, 354-360.
- McIlroy, S.G., Neill, S.D., & McCracken, R.M. (1986). Pulmonary lesions and *Mycobacterium bovis* excretion from the respiratory tract of tuberculin reacting cattle. *Veterinary Record*, 718–721.
- Menzies, F.D., & Neill, S.D. (2000). Cattle-to-cattle transmission of bovine tuberculosis. *The Veterinary Journal* , 92–106.
- Michel, A.L., Müller, B., & Helden, P. D. (2010). *Mycobacterium bovis* at the animal-human interface: a problem, or not? *Veterinary Microbiology*, 371–381 .
- Neill, S.D., Pollock, J.M., & Bryson, D.B. & et al. (1994). Pathogenesis of *Mycobacterium bovis* infection in cattle. *Veterinary Microbiology*, 41–52.
- Pollock, J.M., & Neill, S.D. (2002). *Mycobacterium bovis* infection and tuberculosis in cattle . *Veterinary journal*. 115–127.

- Ramos, D.F., Silva, P.E.A., & Dellagostin, O.A. (2015). Diagnosis of bovine tuberculosis: review of main techniques. *Brazilian journal of biology*, 830-837.
- Reviriego, F. G., & Vermeersch, J. (2006). Towards eradication of bovine tuberculosis in the European Union. *Veterinary Microbiology*, 101–109.
- Rua-Domenech, R. D. (2006). Human Mycobacterium bovis infection in the United Kingdom: incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis. *Tuberculosis*, 77–109.
- Une, Y., & Mori, T. (2007). Tuberculosis as a zoonosis from a veterinary perspective. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 415-425.
- Varello, K., Pezzolato, M., Mascarino, D., Ingravalle, F., Caramelli, M., & Bozzetta, E. (2008). Comparison of histologic techniques for the diagnosis of bovine tuberculosis in the framework of eradication programs . *Journal of Veterinary Diagnostic Invest*, 164-169.
- Waters, W.R., Palmer, M.V., Buddle, B.M., & Vordermeier, H.M. (2012). Bovine tuberculosis vaccine research: Historical perspectives and recent advances. *Vaccine*, 2611–2622.
- WatreLOT-Virieux, D., Drevon-Gaillot, E., Toussaint, Y., & Belli, P. (2006,). Comparison of three diagnostic detection methods for tuberculosis in French cattle. *J Vet Med*, 321–325.
- Wedlock, D.N., Skinner, M.A., Lisle, G.W., & Buddle, B.M. (2002). Control of Mycobacterium bovis infections and the risk to human populations. *Microbes Infect*, 471-480.
- Welsh, M.D., Cunningham, R.T., Corbett, D.M., Girvin, R.M., McNair, J., Skuce, R.A, & al. (2005). Influence of

pathological progression on the balance between cellular and humoral immune responses in bovine tuberculosis. *Immunology*, 101–111. .

Young, D. (2009). Animal models of tuberculosis. *European Journal of Immunology*, 2011–2014.

Zachary, J.F., & McGavin, M.D. (2012). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 5th ed. . Amsterdam: Elsevier.

BÖLÜM 6

KÜÇÜK RUMİNANTLARIN BEYAZ KAS HASTALIĞINDA PATOMORFOLOJİ

Nihat YUMUŞAK¹

Giriş

Beyaz Kas Hastalığı ya da "subakut enzootik musküler distrofi" daha çok büyümenin hızlı olduğu 0-3 aylık ruminantlarda görülen, selenyum (Se) ve E vitamini eksikliğine bağlı gelişen dejeneratif bir kas hastalığıdır. Kanatlı ve büyük ruminantlarda da karşılaşılan beyaz kas hastalığı genç hayvanlarda ölümle sonuçlanabilen bir hastalıktır (Radostits, Gay, Hinchcliff, & Constable, 2007). Selenyum ve E vitamini, antioksidan savunma sisteminin temel bileşenleridir. Hücre için önemli bir iz element olan selenyum, bütün dokularda bulunur ve birçok biyolojik süreçte görev alır (Rayman, 2012: 1256) (McDowell, 2003). En önemli görevi ise glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enziminin yapısında bulunması ve hücrede serbest oksijen radikallerinin neden olduğu lipid peroksidasyonuna karşı hücre zarını korumasıdır. Selenium

¹ Prof. Dr., Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, 0000-0002-9299-2902, nihatyumusak@harran.edu.tr

eksikliği sonucu vücutta lipit, karbonhidrat ve yağ metabolizması bozulur (Surai, 2002) (Underwood & Suttle, 1999) (Flohe & Günzler, 1984: 114) (Zoidis, Seremelis, Kontopoulos, & Komaitis, 2018: 1). E vitamini ise güçlü antioksidan etkisi ile hücrede artan serbest oksijen radikallerini baskılayarak hücre zarını bu maddelerin etkilerine karşı korur. Selenyum ve E vitamini arasında sinerjistik bir etki bulunmaktadır. Herhangi birinin eksikliği durumunda, özellikle yüksek aktiviteli iskelet ve kalp kasında serbest oksijen radikallerinin artması sonucu hücre zarlarında hasar oluşur, kalsiyum metabolizması bozulur ve sonuçta kas hücrelerinde mitokondrial hasar ile birlikte hücre nekroza (Zenker Nekrozu) uğrar. Selenyum ve E vitamini eksikliği ayrıca bağışıklık sisteminde zayıflama, süt ve döl veriminde azalma ve yün kalitesinde bozulmaya neden olur (Beckett & Arthur, 2005: 455) (Surai, 2002) (Underwood & Suttle, 1999) (Flohe & Günzler, 1984: 114) (McDowell, 2003) (Arthur, McKenzie, & Beckett, 2003: 1457) (Zoidis, Seremelis, Kontopoulos, & Komaitis, 2018: 1).

Etiyoloji ve Patogenez

Hastalığın patogenezinin temelinde vitamin ve mineral eksikliği veya antioksidan metabolizmasındaki bozulmalar sonucu kas dokularında oksidatif strese bağlı artan serbest oksijen radikallerinin yapmış olduğu hasar yatar. Özellikle ruminantlarda karşılaşılan beyaz kas hastalığı E Vitamini ve selenyum mineralinin yetersiz alınması sonucu oluşur. Hastalığın oluşmasında hayvana, beslendiği bitkiye ve yetiştirildiği toprağa bağlı faktörler rol oynar. Özellikle selenyum bakımından fakir volkanik, asidik basalt, kumlu ve yüksek karbonatlı topraklar ile yüksek yağış alan bölgelerdeki bitkiler yeteri kadar selenyum içermezler ve bu bitkilerle beslenen hayvanlarda selenyum eksikliği görülür. Bununla birlikte ince bağırsaklarda sindirim sistemi hastalığı bulunan hayvanlar bitkilerde yeteri kadar selenyum olsa dahi selenyumu yeteri kadar absorbe

edemediklerinden dolayı eksiklik şekillenir. Gebelik dönemindeki koyunlarda metabolik aktivitenin artmasıyla vücutta mineral ve vitamin depolarında azalma şekillenir. Yeteri kadar kaliteli rasyonla beslenemeyen koyunlarda süt kalitesi düşer yavru yeteri kadar vitamin ve minerali sütle alamaz. Bu durum hayvanların hastalıklara yatkınlığını artırır (Surai, 2002) (Radostits, Gay, Hinchcliff, & Constable, 2007) (Underwood & Suttle, 1999) (McDowell, 2003) (Beytut, Karatas, & Beytut, 2002: 214) (Laura, Baird, & Pugh, 2002: 223) (Mary & David, 2009: 85).

Klinik Bulgular

Hastalıkta görülen klinik bulgular hastalığın şiddetine ve etkilenen kas grubuna göre değişiklik gösterir. İskelet ve kardiyak olmak üzere iki ana formda klinik semptomlar ortaya çıkar. Fakat genellikle her iki kas grubu aynı anda etkilenir. Yetişkinlerde, döl veriminde azalma, süt veriminde düşme, yapağı kalitesinde bozulma, yavru zararının atılamaması, kısırılık ve ölü doğum gibi klinik bulgularla karşılaşılır. Kalp ve diyafram kasının etkilendiği ilerlemiş olgularda ise genellikle ölümlü sonuçlanan, solunum güçlüğü, kalp atımında hızlanma, nefes almada güçlük ve burundan köpüklü sıvı akıntısı görülür. Kuzular zayıf doğar ve birkaç gün içinde ölür. Yaşayan kuzularda ise kalp ve iskelet kasları etkilenmiştir. İskelet kasının şiddetli etkilendiği durumlarda, özellikle arka bacaklarda başlayan ve zamanla ön bacaklara da yayılan kas katılığı görülür. Hayvan ayağa kalkamaz, hareket etmek istemez ya da ağırlı hareket eder. Ayağa kalkan kuzularda sürekli şiddetli titremeler görülür. Sırtları kambur bir duruş ve bacaklarda sertlik vardır. İlk günlerde süt emer ve iştahları normaldir. İlerleyen zamanlarda ise iştah kesilir ve süt emmede güçlük başlar. Kalp kasında meydana gelen hasara bağlı oluşan klinik bulgular daha çok pnömoniye benzer ve hayvanda halsizlik, solunum güçlüğü, köpüklü burun akıntısı, yüksek ateş, hızlı kalp atışı, solunum sayısında artış

ve ani ölüm vardır (Rayman, 2012: 1256) (Smith, 2015) (Semenenko ve ark., 2021: 1) (Mert & ark., 2018: 441) (Yıldırım, Irak, Mert, Dogan, & Mert, 2016: 52) (Beytut, Karatas, & Beytut, 2002: 214) (Hansen, Hathaway, & Oldfield, 1993).

Patomorfolojik Bulgular

Makroskopik Patolojik Bulgular: Hastalığa bağlı ölen hayvanların nekropsilerinde, başta gluteal kaslar olmak üzere göğüs, sırt, kostalararası kaslar, diyafram, dil ve kalp kaslarında şiddetli dejenerasyon ve nekrozlar görülür. Bu kaslar solgun ve kurudur. Kesit yapıldığında kaslarda çizgisel tarzda tebeşirimsi beyaz minerilizasyon görülür. Kalpte her iki ventrikül etkilense de sağ ventrikülün endokardiumunda lezyonlar daha şiddetlidir. Ayrıca miyokartta ödem ve peteşiler görülebilir (Smith, 2015) (Mert & ark., 2018: 441) (Semenenko & ark., 2021: 1) (Yıldırım, Irak, Mert, Dogan, & Mert, 2016: 52) (Beytut, Karatas, & Beytut, 2002: 214) (Yumusak, Yigin, Polat, Hitit, & Yilmaz, 2018: 119).

Mikroskopik Patolojik Bulgular: Mikroskopik incelemede kaslara yapılacak dikey ve yatay kesitlerde ilk dikkati çeken bulgu yaygın miyofiber zenker nekrozudur. Nekrotik hücreler koyu eozinofilik boyanmış, myofibriler yapı ortadan kalmış ve hücreler homojen bir görünümündedir. Bu hücrelerin çoğunda çekirdek görülmez ya da piknotik yapıdadır. Bu hücreler arasında ise granüler yapıda, bazofilik (açık maviden koyu maviye değişen tonlarda) distrofik kalsiyum çöküntülerine bağlı renk değişiklikleri görülür. Daha az etkilenmiş hücreler ise şişkin, sitoplazma homojen ve eozinofilik olup hyalin dejenerasyonları görülür. Kas hücreleri arasında ise satalitozis, fibrozis ile birlikte lenfosit ve makrofajlardan oluşan yangısal yanıt mevcuttur (Beytut, Karatas, & Beytut, 2002: 214) (Mert & ark., 2018: 441) (Yıldırım, Irak, Mert, Dogan, & Mert, 2016: 52) (Yumusak, Yigin, Polat, Hitit, & Yilmaz, 2018: 119).

Tedavi ve Korunma

Hastalıktan korunmak amacıyla toprak ve bölgede yetiştirilen yem bitkileri düzenli olarak özellikle selenyum yönünden analizleri yapılmalıdır. Yüksek sülfür, bakır, nitrat, kalsiyum ve sülfat içeren yemler selenyumun bağırsaklardan emilimini engeller. Beta-karoten veya C vitamini yetersizliğide E vitamini ihtiyacının artmasına neden olur. Selenyum plasenta veya kolostrumla yavruya geçerken E vitaminin plasenta yolla yavruya geçişi sınırlıdır. Gebelik döneminde E vitamini yönünden fakir yemle beslenen koyunlardan doğan kuzularda hastalık şekillenir bu dönemde kaliteli taze yem ile selenyum ve E vitamini takviyesi yapılmalıdır. Kalp kasının etkilendiği olgularda tedavi olasılığı oldukça düşüktür. Buna karşılık erken dönemde yapılacak oral yada enjeksiyon yoluyla selenyum ve E vitamini takviyesi ile iskelet kası formunda başarılı sonuçlar elde edilebilir. Tedavide yüksek doz ya da tekrarlanan selenyum uygulanmasından kaçınılmalıdır. Yüksek doz selenyum toksikasyona ve ölüme neden olabilir. Tedavi sürecinde ayrıca rasyona selenyum ve e vitamini takviyesi yapılmamalıdır (Ellis & Pehrson, 2017: 273) (Mahan & Parrett, 1996: 447) (Hansen, Hathaway, & Oldfield, 1993) (Yogeshpriya, Roy, & Rana, 2025: 517) (Laura, Baird, & Pugh, 2002: 223) (Mary & David, 2009: 85) (Semenenko & ark., 2021:1).

Kaynakça

- Arthur, J. R., McKenzie, R. C., & Beckett, G. J. (2003). Selenium in the immune system. *Journal of Nutrition*, 5(133), 1457-1459.
- Beckett, G. J., & Arthur, J. R. (2005). Selenium and endocrine systems. *Journal of Endocrinology*, 455-465.
- Beytut, E., Karatas, F., & Beytut, E. (2002). Lambs with white muscle disease and selenium content of soil and meadow hay in the region of Kars, Turkey. *Veterinary Journal*, 2(163), 214-217.
- DeRosa, M., & Kaneko, J. (1989). Nutritional muscular dystrophy in lambs: Pathogenesis and biochemical features. *Veterinary Pathology*, 6(26), 507-515.
- Ellis, D. E., & Pehrson, R. C. (2017). Nutritional myopathies in livestock. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 2(33), 273-291.
- Flohe, L., & Günzler, W. A. (1984). Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. *Methods in Enzymology*, 105, 114-121.
- Givens, D., & Sparling, C. (1995). Selenium and ruminant nutrition. *Animal Feed Science and Technology*, 1-4(51), 141-155.
- Hansen, D., Hathaway, R. L., & Oldfield, J. E. (1993). *White muscle and other selenium-responsive diseases of livestock*. Iowa, USA: Iowa State University of Science and Technology.
- Kegley, E., Spears, J., & Ochoa, L. (2011). Role of selenium in immune function and growth of livestock. *Veterinary Clinics of North America. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 2(27), 273-288.

- Laura, K. R., Baird, A. N., & Pugh, D. G. (2002). Diseases of the Musculoskeletal System. D. Pugh içinde, *Sheep & Goat Medicine* (s. 223-254). Saunders: W.B. Saunders.
- Mahan, D. C., & Parrett, N. A. (1996). Evaluating the selenium status of livestock. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 2(12), 447-468.
- Mary, C. S., & David, M. (2009). Musculoskeletal System. C. Mary, & M. David içinde, *Goat Medicine* (s. 85-162). Singapore: Wiley-Blackwell.
- McDowell, L. R. (2003). *Minerals in animals and human nutrition. 2nd Edition*. Amsterdam, Holand: Elsevier Science BV.
- Mert, H., Yildirim, S., Yoruk, I. H., Irak, K., Comba, B., Mert, N., . . . Comba, A. (2018). Retinol, α -tocopherol and vitamin D3 in White Muscle Disease. *Med Weter*, 7(74), 441-444.
- Patterson, J., & Burkett, L. (1997). Nutritional muscle diseases of sheep and goats. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 1(13), 99-113.
- Radostits, O. M., Gay, C. C., Hinchcliff, K. W., & Constable, P. D. (2007). *Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*. Saunders, USA: Elsevier.
- Rayman, M. P. (2012). Selenium and human health. *The Lancet*, 379(9822), 1256-1268.
- Semenenko, M., Grin, V., Kuzminova, E., Semenenko, K., Nepshekueva, T., & Chernykh, O. (2021). Pharmacological therapy of white muscle disease in lambs with selenium preparations in a comparative aspect. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 042020(677), 1-6.

- Smith, B. P. (2015). *Large Animal Internal Medicine (5th ed.)*. Missouri, USA: Elsevier Health Sciences.
- Surai, P. F. (2002). *Selenium in Nutrition and Health*. Nottingham, United Kingdom: Nottingham University Press.
- Underwood, E. J., & Suttle, N. F. (1999). *The Mineral Nutrition of Livestock, 3rd edn*. Wallingford, UK: CAB International.
- Yıldırım, S., Irak, K., Mert, H., Dogan, I., & Mert, N. (2016). Serum biochemical and histopathological examinations of some tissues of lambs with muscular dystrophy in Van. *Sci Work Series C Veterinary Med*(2), 52-55.
- Yogeshpriya, S., Roy, A., & Rana, T. (2025). White Muscle Disease. T. Rana, *Elements of Reproduction and Reproductive Diseases of Goats* (s. 517-524). Hoboken, New Jersey, USA: John Wiley & Sons, Inc.
- Yumusak, N., Yigin, A., Polat, P. F., Hitit, M., & Yilmaz, R. (2018). Expression of ADAMTS-7 in myocardial dystrophy associated with white muscle disease in lambs. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 1(21), 119-126.
- Zoidis, E., Seremelis, I., Kontopoulos, N., & Komaitis, M. (2018). Selenium-dependent antioxidant enzymes: Actions and properties of selenoproteins. *Antioxidants*, 5(7), 1-20.

