

ÖZET

Selin Hacılarlıoğlu
***Theileria annulata* Sitokrom b Geninde Mutasyonların Belirlenerek**
Buparvaquone Direnciyle İlişkinin Araştırılması ve Aydın Çevresindeki Enfekte
Sığırlarda Direncin Yaygınlığının Saptanması.

Tropikal theileriosis, *Theileria annulata*'nın neden olduğu, yüksek morbidite ve mortaliteye bağlı olarak büyük ekonomik kayıplara neden olan protozoer bir hastalıktır. Günümüzde sahada tropikal theileriosis sağaltımında kullanılan tek etkili ilaç buparvaquone'dur. Ancak, son yıllarda tropikal theileriosisin başarısız tedavi olgularının sayısında bir artış gözlenmiştir. Bu durum, buparvaquon'a karşı direnç gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir. *Theileria annulata*'nın buparvaquone'a karşı direnç gelişmiş olabileceği hipotezi doğrultusunda bu tezde, *Theileria annulata* sitokrom b geninde mutasyonların belirlenerek buparvaquone direnciyle ilişkisinin araştırılması ve Aydın ve çevresindeki enfekte sığırlarda direncin yaygınlığının saptanması amaçlanmıştır. Bu amaçla; kolorimetrik bir yöntem olan MTT testi ile akut theileriosisili vakalardan tedavi öncesi ve sonrası elde edilen izolatların replikasyon dereceleri ve metabolik aktiviteleri karşılaştırılmış ve ilaç baskısı altında izolatlar, gösterdikleri direnç açısından kıyaslanarak fenotipik olarak dirençli ve duyarlı olanlar belirlenmiştir. Duyarlı ve dirençli olarak belirlenen izolatlar satellit belirteçler kullanılarak ve *T. annulata* sitokrom b geni sekans analizleri yapılarak genotipik açıdan değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgulara göre altı sinonim ve altı non sinonim mutasyon saptanmış olup, non sinonim mutasyonlardan ikisinin buparvaquone'un sitokrom b geni üzerindeki muhtemel bağlanma bölgelerinde olduğu tespit edilmiştir. Bu mutasyonların sitokrom b geni amino asit diziliminde 135. kodondaki Valin'in Alanin olarak (V135A) ve 253. kodondaki Prolin'in Serin olarak (P253S) değişimine neden olduğu tespit edilmiştir. Mutasyonların saptandığı hücre kültürleri klonlanarak MTT yöntemi ile test edilmiş ve elde edilen sonuçlar her iki mutasyonun da buparvaquone direnciyle ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bu mutasyonların sahadaki yaygınlığının test edilebilmesi amacıyla allel-spesifik PCR metodu kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre V135A mutasyonu toplam 168 *T. annulata* pozitif kan örneğinden 10 adedinde ve 127 hücre kültüründen ikisinde saptanırken, P253S mutasyonu 168 *T. annulata* pozitif kan örneğinden bir adedinde ve 127 hücre kültüründen sekiz örnekte saptanmıştır. Bu bulgular bu iki mutasyonun *T. annulata*'nın buparvaquone karşı geliştirdiği dirençte etkili olabileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: *T. annulata*, buparvaquone, ilaç direnci, sitokrom b.