Sürdürülebilir Hayvancılık

Üretim, Sağlık, Gıda Güvenliği Ekonomi Ekseninde Multidisipliner Yaklaşımlar

Editörler:
Prof. Dr. Şükrü GÜNGÖR
Doç. Dr. Hıdır GÜMÜŞ



BİDGE YAYINLARI

BİDGE Yayınları

Sürdürülebilir Hayvancılık: Üretim, Sağlık, Gıda Güvenliği ve Ekonomi Ekseninde Multidisipliner Yaklaşımlar

Editör: Prof. Dr. Şükrü GÜNGÖR ve Doç. Dr. Hıdır GÜMÜŞ

ISBN: 978-625-5474-27-8

1. Baskı
Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL
Yayınlama Tarihi: 2026-10-16
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

İÇİNDEKİLER

Veteriner Reprodüktif Sistemde Radyolojik Görüntüleme: Radyografi ve Ultrasonografi 1
DİLARA SARITAŞ, ŞÜKRÜ GÜNGÖR

Evcil Hayvan Beslemesinde Gastrointestinal Mikrobiyom 41
HIDIR GÜMÜŞ

Buzağılarda Solunum Yolu Kompleksi (brdc): Viral-bakteriyel Enfeksiyonlar ve Sürü Düzeyinde Biyogüvenlik Yönetimi 76
KAMİL ATLI, HASBİ SAİT SALTIK

Kanatlılarda Newcastle Disease Virusun Kontrolüne Yönelik Güncel Yaklaşımlar 113
HASBİ SAİT SALTIK, KAMİL ATLI

Süt Sığırcılığı İşletmelerinde Selektif Kuru Dönem Tedavi Uygulamalarının Ekonomik Perspektiften Değerlendirilmesi .. 132
AHMET CUMHUR AKIN, MEHMET SALTUK ARIKAN

Şap Hastalığının Ekonomik Boyutu: Üretici Bilgi, Tutum ve Uygulamalarının Sürdürülebilir Hayvancılıktaki Rolü 159
MEHMET SALTUK ARIKAN, AHMET CUMHUR AKIN

Bakteriyofajlar ve Gıda Endüstrisinde Önemi 188
MEHMET ALİ BOZKURT, ERHAN KEYVAN

BÖLÜM 1

VETERİNER REPRODÜKTİF SİSTEMDE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME: RADYOGRAFİ VE ULTRASONOGRAFİ

Dilara SARITAŞ[1] Şükrü GÜNGÖR[2]

Giriş

Veteriner hekimlikte reprodüktif sistemin değerlendirilmesi; reprodüktif verimliliğin artırılması, infertilite problemlerinin çözülmesi ve reprodüktif patolojilerin erken dönemde tespit edilmesi açısından kritik bir öneme sahiptir. Geleneksel palpasyon yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda, invaziv olmayan ve anlık veri sunan modern görüntüleme teknikleri klinik teşhisin temelini oluşturmaktadır. Bu doğrultuda radyografi ve özellikle ultrasonografi, evcil hayvanlarda üreme sisteminin fizyolojik ve

[1]Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Burdur/Türkiye, Orcid: 0009-0007-8145-6382, dilarasaritas@outlook.com
[2]Prof. Dr., Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, Burdur/Türkiye, Orcid: 0000-0003-3460-522X, sukrugungor@mehmetakif.edu.tr

patolojik süreçlerinin izlenmesinde en yaygın başvurulan tanı araçlarıdır.

Bu bölümde, veteriner reprodüktif sistem muayenelerinde kullanılan radyografik ve ultrasonografik görüntüleme tekniklerinin fiziksel prensipleri, uygulama protokolleri ve farklı hayvan türlerindeki tanısal bulguları ele alınmaktadır. Bu kapsamda öncelikle radyasyon fiziği, X-ışını oluşumu, ultrason dalgalarının dokulardaki yayılım mekanizmaları ve görüntü artefaktları ele alınmıştır. Sonrasında ise sığır, manda, koyun, keçi, kedi ve köpeklerde dişi reprodüktif sistemin normal anatomisi, seksüel siklus aşamaları, erken gebelik teşhisi ve fötal yaş tayini parametreleri ele alınmıştır. Son olarak, klinik pratikte sıkça karşılaşılan uterus ve ovaryum hastalıkları ile erkek hayvanlarda testis ve prostat patolojilerinin görüntüleme bulguları güncel literatür verileri ışığında sistematik olarak tanımlanmaktadır.

1. Görüntüleme Tekniklerinin Tarihsel Gelişimi

19. yüzyılın sonunda Alman fizikçi Wilhelm Conrad Röntgen, nüfuz edici radyasyonu keşfederek modern tıbbın temellerinden birisi olan radyoloji biliminin doğuşuna öncülük etmiştir.

Würzburg Üniversitesi'nde profesör olan Röntgen, 8 Kasım 1895 tarihinde laboratuvarında katot ışın tüpleri (Crookes tüpü) ile deneyler yaparken tesadüfen bu devrim niteliğindeki keşfe imza atmıştır. Deney sırasında düzeneği siyah ve opak bir kartonla tamamen kapatmış olmasına rağmen odadaki ışıkları söndürdüğünde yakında duran baryum platinosiyanür kaplı bir ekranın yeşilimsi bir floresan ışıma yaptığını fark etmiştir(Biduchak ve ark., 2019).

Bu ışımayı fark eden Röntgen, tüpten yayılan ve opak maddelerin içinden geçebilen ancak gözle görülmeyen bir radyasyon türünün varlığını saptamış; mahiyetini henüz tam olarak bilmediği bu ışınlara matematiksel bir belirsizliği simgeleyen "X-ışınları" adını vermiştir. Yaklaşık yedi hafta süren titiz araştırmaların ardından, 22 Aralık 1895'te eşi Bertha Röntgen’in elini bu ışınlara maruz bırakarak tarihin ilk tıbbi radyografisini elde etmiştir.

Görüntüdeki kemik yapılarının ve yüzüğün netliği, o dönem için tıp dünyasında hayal dahi edilemeyecek bir gelişme olarak kaydedilmiştir (Biduchak ve ark., 2019). Bu devrim niteliğindeki keşif, tüm dünya ülkelerinde olduğu gibi Osmanlı Devleti tarafından da yakından izlenmiş; keşiften sadece 1 yıl sonra Leon Isoard ve Esad Feyzi tarafından Türkiye'de ilk deneysel çalışmalar gerçekleştirilmiştir (Küçükaslan ve ark., 2018).

Röntgen, 28 Aralık 1895'te bulgularını içeren 17 sayfalık bilimsel raporunu Würzburg Fizik-Tıp Derneği'ne sunarak keşfini resmileştirmiştir. Bu buluş, sadece birkaç hafta içinde tüm dünyada büyük bir yankı uyandırmış ve bilimsel çevrelerce hızla benimsenmiştir. Bu eşsiz katkısı nedeniyle Wilhelm Conrad Röntgen, 1901 yılında verilen tarihteki ilk Nobel Fizik Ödülü'nün sahibi olmuştur. Bugün radyoloji olarak adlandırdığımız bilim dalı, bu temel keşif üzerine inşa edilerek hem beşerî hem de veteriner hekimlikte tanısal sürecin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir (Biduchak ve ark., 2019).

Wilhelm Conrad Röntgen'in x ışınlarını keşfetmesinden sadece bir yıl sonra, 1896'da veteriner radyoloji ile ilgili makaleler Almanya'daki (Troester, Berlin), İngiltere'deki (Hobday ve Johnson) ve Fransa'daki (Lemoine) veteriner hekimler tarafından yayınlanmıştır. Aynı yıl, ilk röntgen dergisi de İngiltere'de 'The Archives of Skiaography' ismiyle yayınlandı. İlk sayıda, bir kurbağanın bacak kemiklerinin hareketini gösteren, floroskopla çekilmiş bir "hareketli resim" gösterildi (Schnelle, 1968).

20. yüzyılın başlarında, Berlin Kraliyet Akademisi'nden Prof. R. Eberling gibi öncülerin 1905'ten itibaren düzenlediği kongreler, radyasyonun hem terapötik etkileri hem de biyolojik zararları üzerine bilimsel bir farkındalık yaratmıştır. Lakin ilk on yıllarda radyoterapiye daha çok önem verilmesi, tanı alanındaki gelişmelerin daha yavaş olmasına sebep olmuştur (Schnelle, 1968). Ayrıca veteriner hekimliği alanında röntgen ışınlarına duyulan ilgi çok erken başlasa da hayvanların zapturaptındaki güçlükler, büyükbaş hayvanlar için uygun cihaz eksikliği ve hekimlerin radyasyona maruz kalma riskleri gibi nedenlerle bu alandaki gelişim

beşeri hekimliğe oranla daha yavaş seyretmiştir (Küçükaslan ve ark., 2018).

1930'lu yıllarda radyoterapi üzerine yoğunlaşan çalışmalar, 1950'li yıllarda Batı dünyasında yaşanan sosyoekonomik değişimlerle yön değiştirdi. Atların çalışma hayatından çekilmesi ve pet hayvan popülasyonundaki artış, "küçük hayvan kliniği" kavramını geliştirmiş; bu da radyolojinin terapiden ziyade diagnostik bir branş olarak evrilmesini sağlamıştır (Schnelle, 1968).

Bu gelişim süreci, 1953 yılında American Veterinary Radiology Society'nin kurulmasıyla profesyonel bir çatı altına alınmıştır. 1961 yılında kurulan American Board of Veterinary Radiology, radyoloji eğitim müfredatını ve uzmanlık kriterlerini standartlaştırarak bu disiplini bağımsız bir tıp dalı haline getirmiştir. Günümüzde bu yapı, American College of Veterinary Radiology (ACVR) olarak uzmanlık süreçlerini denetleyen en yetkili kurum olma özelliğini sürdürmektedir (Schnelle, 1968).

Veteriner radyolojisindeki bu kurumsal ve teknik disiplin yerleşirken; eş zamanlı olarak tanısal görüntülemede X-ışınlarının fiziksel sınırlarının ötesine geçilmesini sağlayacak yeni bir araştırma süreci başlamıştır. İyonize radyasyon içermeyen ve dokuların akustik özelliklerine dayanan bu yeni disiplin, yani ultrasonografi; tıbbi bir rastlantıdan ziyade, 19. yüzyıldan itibaren fizik ve mühendislik bilimlerindeki gelişmelerin bir sentezi olarak literatüre girmiştir.

Sesin bir ekolokasyon aracı olarak kullanılabileceğine dair ilk bilimsel gözlemler, 1790'lı yıllarda İtalyan fizyolog Lazzaro Spallanzani'nin yarasalar üzerindeki çalışmalarıyla başlamıştır (Carmo, 2017).

Ultrasonografinin bu serüveni, 19. Yüzyılda sudaki ses hızının ölçülmesine yönelik araştırmalarla devam etmiş ve bu çalışmalar SONAR'ın (Sound Navigation And Ranging) geliştirilmesine zemin hazırlamıştır (Carmo, 2017; Newman ve Rozycki, 1998). 1900'lerin başlarında deniz mühendisleri ekolokasyon üzerine araştırmalar yapsalar da, bu teknolojinin pratik bir zorunluluğa dönüşmesi 1912'deki Titanik faciası ile

gerçekleşmiştir. Buzdağlarını erkenden tespit etme ihtiyacı bilim dünyasını teşvik etmiş ve 1914 yılında ilk SONAR cihazı geliştirilmiştir (Carmo, 2017).

Teknolojinin fiziksel temeli ise 1880'de Pierre ve Jacques Curie tarafından atılmıştır. Curie Kardeşler'in kuvars kristallerine basınç uygulandığında elektrik yükü oluştuğunu fark etmeleri (Piezoelektrik etki), günümüz ultrason transdüserlerinin geliştirilmesini sağlamıştır (Carmo, 2017; Newman ve Rozycki, 1998).

Tıbbi alandaki ilk denemeler 1930 ve 1940'larda Dussik Kardeşler'in beyin tümörlerini görüntüleme çalışmalarıyla başlamış; ardından Ludwig, köpeklerde kas dokusuna ve safra kesesine yerleştirilen taşları ultrasonla görüntüleyerek veteriner hekimliği pratiği için ilk deneysel kanıtları sunmuştur (Newman ve Rozycki, 1998). 1950'lerin sonuna gelindiğinde ise Profesör Ian Donald, klinik çevrelerdeki şüpheciliği alt ederek ultrasonun tıbbi alandaki rüştünü kanıtlamıştır (Carmo, 2017; Newman ve Rozycki, 1998). Aynı dönemde Inge Edler ve Hellmuth Hertz, M-Mod ekokardiyografiyi geliştirerek kardiyovasküler görüntülemede çığır açmışlardır (Carmo, 2017).

Günümüzde ultrason, hantal makinelerden kompakt ve taşınabilir "Hasta Başı Ultrason" sistemlerine evrilmiştir (Carmo, 2017). Bu teknolojik ilerleme, tanısal süreçte hızlı müdahale imkânı sağlayarak modern tıbbın ve veteriner hekimliğin ayrılmaz bir parçası olmuştur (Carmo, 2017; Newman ve Rozycki, 1998).

2. Radyografinin Temel Prensipleri

2.1. X Işınının Oluşumu ve Özellikleri

Radyoloji biliminin temelini atan radyografi, X-ışınlarının bulunmasıyla birlikte uygulanmaya başlanan ilk görüntüleme tekniğidir ve geçmişten günümüze sık sık kullanılmaktadır. Sistemin çalışması, X ışınlarının maddelerin ve dokuların içinden geçebilme yeteneğine dayanır. Temel ilkesi, ışınların hastanın tüm anatomik

tabakalarından yansıtılarak iki boyutlu bir plaka üzerinde iz düşümünün alınmasıdır (Adler ve Carlton, 2001; Kaya, 2017).

Radyografik görüntüleme süreci, havası boşaltılmış bir ortamda serbestleşen elektronların ivmelendirilmesi ve bu elektronların yüksek atom numaralı bir hedef materyale (tungsten) çarptırılması prensibine dayanmaktadır (Petterson, 1995). Röntgen tüpü içerisinde gerçekleşen bu işlemde katot kısmına iletilen elektrik akımı, termoiyonik emisyon yoluyla serbest kalacak elektron popülasyonunu belirler (Bushong, 1997). Kontrol panelindeki miliamper (mA) ayarıyla düzenlenen bu akım şiddeti arttıkça, hedefe yönelen elektron sayısı da doğru orantılı olarak artar (Kaya, 2017; Thrall, 2024). Klinik uygulamalarda pozlama süresi de elektron yoğunluğunu benzer şekilde etkilediği için, bu iki parametre birlikte miliamper-saniye (mAs) birimiyle ifade edilir; bu birim görüntü alıcıya ulaşan toplam foton miktarını belirleyerek görüntünün tanısal niteliğini standardize eder (Bushberg ve ark., 2012; Kaya, 2017; Thrall, 2024).

Katottan anoda doğru fırlatılan elektronların kazandığı hız ve kinetik enerji, kilovolt (kV) ayarı üzerinden denetlenir (Petterson,1995). kVp değerinin yükseltilmesi, elektronlara daha fazla momentum kazandırarak vücut dokularını kat edebilecek enerji düzeyine sahip X-ışını fotonlarının oluşmasına imkân tanır (Bushong, 1997). Ancak uygulanan kilovolt değeri, demetteki tüm fotonların aynı enerji seviyesinde olmasını sağlamaz; üretilen ışınlar en yüksek enerji seviyesi belirlenen kilovolt değerinde kalmak kaydıyla bir normal dağılım eğrisi sergiler (Kaya ve ark., 1997; Bushberg ve ark., 2012). Örneğin 100 kilovoltluk bir çekimde fotonlar 0 ile 100 kilovolt arasında değişen enerjilere sahiptir (Adler ve Carlton, 2001; Kaya, 2017).

Elektronlar hedef plakaya çarptığında enerjilerinin büyük kısmı ısıya dönüşse de bir bölümü çekirdek etkileşimleri sonucunda X-ışını fotonlarını meydana getirir; Thrall (2024), bu süreçte kullanılan bileşenlerin ekstrem ısılara dayanıklılığı nedeniyle tungsten metalinden yapıldığını ve görüntü netliği için fokal spotun küçük tutulması gerektiğini belirtir. Nihayetinde bir radyografi

çalışmasında görsel, fotonların görüntü alıcıya ulaşmasıyla şekillenmektedir (Putman ve Ravin, 1994). Fotonların alıcıya erişebilmesi biyolojik dokuları kat edebilecek yeterli enerjiye (kV) sahip olmalarıyla mümkünken, alıcı üzerine düşen fotonların sayısal yoğunluğu görüntünün kalitesini belirleyen temel faktördür (Tuncel, 2008). Alıcı üzerindeki her bir noktanın bir foton tarafından oluşturulduğu düşünüldüğünde, alıcıya intikal eden foton miktarı arttıkça elde edilen görüntünün ayrıntı netliği ve tanısal değeri de o oranda artmaktadır (Bushong, 1997; Adler ve Carlton, 2001; Kaya, 2017; Thrall, 2024).

2.2. Radyografik Görüntünün Oluşumu

X-ışını demeti hastanın vücuduna ulaştığında, fotonların bir kısmı doku atomlarıyla etkileşime girerken bir kısmı da hiçbir engele takılmadan doğrudan geçerek görüntü alıcıya ulaşır; bu doğrudan geçiş olayına transmisyon denir (Bushong, 1997). Radyografik görselin ortaya çıkması, dokuların ışını farklı oranlarda tutması yani absorbsiyon süreciyle mümkündür. Görüntüleme tekniğinde temel olarak iki fiziksel etkileşim ön plana çıkar: Görüntünün temelini oluşturan fotoelektrik olaya bağlı absorbsiyon ve Compton etkisine bağlı olarak şekillenen saçılma (Adler ve Carlton, 2001; Bushberg ve ark., 2012). Transmisyon ve absorbsiyon süreçlerinin senkronize bir şekilde çalışması, üç boyutlu anatomik yapıların görüntü alıcı üzerinde iki boyutlu düzlemsel bir izdüşümünü oluşturarak radyografik görüntünün ortaya çıkmasını sağlar (Kaya, 2017; Thrall, 2024).

Radyolojik bir görüntünün niteliğini belirleyen en temel faktör absorbsiyondur ve bu süreci etkileyen değişkenler görüntü kalitesi üzerinde doğrudan söz sahibidir. Absorbsiyon düzeyi, öncelikle X-ışınının enerji seviyesi ile ilişkilidir; ışın enerjisi (kV) ne kadar yüksekse dokular tarafından tutulma oranı o kadar azalır (Bushong, 1997; Bushberg ve ark., 2012). Bunun yanı sıra vücut dokularına bağlı olarak absorbsiyonu etkileyen üç temel değişken bulunur; dokunun kalınlığı, yoğunluğu ve atom numarası. X-ışını fotonları, dokudaki atomların elektronlarıyla karşılaşıp engellendiğinde absorbsiyon gerçekleştiği için, ışının yolundaki

elektron sayısının artması tutulma oranını da artırmaktadır (Tuncel, 2008). Bu bağlamda doku kalınlığının, yoğunluğunun veya atom numarasının yüksek olması, ışının daha fazla emilmesine yol açarak alıcıya daha az foton ulaşmasına neden olur. Doku kalınlığı sabit tutulduğunda; farklı anatomik yapıların atom numaraları ve yoğunlukları arasındaki bu farklar, radyografta farklı gri tonlarında kontrastların oluşmasını sağlayarak dokuların birbirinden ayırt edilmesine olanak tanır (Adler ve Carlton, 2001; Bushberg ve ark., 2012; Kaya, 2017; Thrall, 2024).

Görüntü kalitesini olumsuz etkileyen saçılma (Compton etkisi) ise fotonların dokulara çarparak yön değiştirmesi sonucunda oluşur. Bu durum dokular arasındaki kontrast farkını azaltarak görüntünün daha bulanık çıkmasına yol açarken, aynı zamanda çekim sırasında odada bulunan personel için radyasyon güvenliği açısından risk teşkil etmektedir (Bushberg ve ark., 2012). Sonuç olarak radyografik görüntü; fotonların dokuları delip geçebilme gücü ile dokuların bu ışınları tutma dengesi sonucunda şekillenir. Alıcıya intikal eden foton miktarının (mAs) yeterli olması, her bir fotonun alıcıda bir nokta oluşturduğu düşünüldüğünde, görüntünün ayrıntı netliğini ve tanısal değerini belirleyen temel unsurdur (Putman ve Ravin, 1994; Kaya, 2017; Thrall, 2024).

2.3. Radyografik Görüntünün Özellikleri

Radyolojik görüntüler, dokuların X-ışınlarını soğurma düzeylerine bağlı olarak ortaya çıkan gri tonlamalı bir gölge haritası şeklinde tanımlanabilir. Gündelik yaşamdaki gölgelerin aksine röntgen çekimlerinde; ışını yüksek oranda tutan yoğun yapıların (örneğin kemiklerin) gölgeleri beyaz tonlarda belirirken, ışının içinden çok rahat geçtiği hava dolu alanlar siyah olarak yansır. Işık ve gölge ilişkisindeki bu zıtlık, radyografik imajların aslında "negatif" bir görüntü özelliği taşımasına neden olur. Normal fotoğrafçılık sanatında negatif olarak elde edilen görseller ikinci bir işlemle pozitif hale getirilse de, tıbbi görüntülemenin uygulanmaya başlandığı ilk zamanlardan bu yana negatif format standart olarak kabul görmüştür. Günümüz modern dijital sistemleri bu ters görüntüyü kolayca pozitife dönüştürebilme kapasitesine sahip

olmasına rağmen, pratik hayattaki yerleşmiş tıbbi alışkanlıklar sebebiyle geleneksel negatif formun kullanımı günümüzde de sürdürülmektedir (Kaya, 2017; Thrall, 2024).

Bir röntgen filmi, siyahtan beyaza uzanan beş temel yoğunluk derecesi barındırır. Bu spesifik renk skalası; siyah (hava), koyu gri (yağ), orta gri (sıvılar ve yumuşak dokular), açık gri (kemik dokusu ve kalsifikasyonlar) ve tam beyaz (metalik nesneler ile dışarıdan verilen kontrast maddeler) şeklinde sınıflandırılır. İncelenen vücut bölümlerinin kalınlıkları eşdeğer kaldığı sürece, dokular her zaman bu renk hiyerarşisine harfiyen uyar. Film genelinde renk tonlarında sapmalar meydana gelse dahi sıralama kuralı asla değişmez; dolayısıyla hiçbir koşulda hava yağdan, yağ sıvılardan veya yumuşak dokular kemiklerden daha beyaz bir tonda izlenemez (Kaya, 2017; Thrall, 2024).

Radyografinin en büyük fiziksel kısıtlılıklarından biri, kontrast çözünürlüğünün oldukça zayıf olmasıdır. Canlı vücudundaki sayısız farklı yapı sadece bu beş temel yoğunluk şablonuna indirgendiği için aynı renk sınıfına giren komşu anatomik dokular birbirlerinden ayırt edilemez hale gelir. Örneğin; her ikisi de orta gri spektrumunda yer aldığı için standart bir karın röntgeninde karaciğer dokusunun içindeki bir tümör ya da kistik kitle gözlemlenemez. Benzer fiziksel kurallar nedeniyle mesane içindeki idrar, böbrek boşlukları veya kan damarlarının içindeki yapı da çevre dokularla herhangi bir renk zıtlığı yaratmadığı için standart çekimlerde belirsiz kalır (Kaya, 2017; Thrall, 2024).

Bu dezavantaja karşın radyografinin uzaysal (mekansal) çözünürlüğü muazzam düzeydedir. Işın fotonlarının hücresel ve atomik boyutta maddelerle etkileşime girmesiyle oluşan bu boyutsal netlik; geleneksel yöntemlerde film üzerindeki gümüş halojenür kristallerinin boyutlarına, dijital radyografide ise dedektör algılayıcılarının büyüklüğüne bağlı olarak şekillenir. Bu yüksek uzaysal netlik, akciğerler ile kemik-eklem sistemleri gibi yapısı gereği yüksek yoğunluk farklarına sahip alanlarda, doku kenarlarının ve ince ayrıntıların çok detaylı bir şekilde gösterilmesine imkân tanır (Kaya, 2017; Thrall, 2024).

Diğer iç organlarda ve ayırt edilemeyen boşluklu yapılarda eksik olan kontrast detayını sağlayabilmek için ise dışarıdan opak özellikteki kontrast maddeler kullanılır ve böylece görüntü zenginleştirilir. Damar yollarına ya da mesane ve böbrek gibi organ boşluklarına uygulanan bu maddeler, yapay bir zıtlık yaratarak o ana kadar gizli kalan anatomik sınırları görünür kılar (Kaya, 2017; Thrall, 2024).

3. Ultrasonografinin Temel Prensipleri

3.1. Ultrasonografinin Temel Fiziksel Prensipleri

Diagnostik ultrasonografi, iyonize radyasyon içermeyen, ses dalgalarının mekanik enerjisinden yararlanan invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir (Curry ve ark., 1990; Hangiandreou, 2003; Kremkau, 2011). Sistem, transduser (prob) içerisinde bulunan ve piezoelektrik etki gösteren kristaller aracılığıyla çalışır. Bu kristaller elektrik enerjisini mekanik ses enerjisine dönüştürerek dokulara gönderir; dokulardan geri dönen yansımaları ise tekrar elektrik sinyaline çevirerek ekranda görüntü oluşturur(Hangiandreou, 2003; Kremkau, 2011). Bir ultrason cihazı çalışma süresinin %99'unu vücuttan gelen ekoları dinlemeye, sadece %1'ini ses dalgası göndermeye ayırır (Martin ve ark., 2015; Thrall, 2024).

Görüntü kalitesini ve doku ayrımını belirleyen en temel kavram akustik impedanstır. Bu kavram, bir dokunun fiziksel yoğunluğu ile sesin o doku içindeki hızının çarpımıyla hesaplanır (Kremkau, 2011). İki komşu doku arasındaki akustik impedans farkı ne kadar yüksekse ses dalgasının yansıması o kadar güçlü olur. Örneğin; yumuşak doku ile kemik veya gaz arasındaki impedans farkı çok yüksek olduğu için ses dalgalarının neredeyse tamamı bu sınırlardan geri yansır. Bu fiziksel kural nedeniyle kemik ve gazın arkasında görüntü oluşamaz; bu da deri ile prob arasındaki havayı egale etmek için neden "akustik jel" kullanmamız gerektiğini açıklar (Curry ve ark., 1990; Kremkau, 2011; Thrall, 2024).

3.2. Ekojenite Kavramı ve Terminoloji

Ultrasonografide "ekojenite", bir yapının çevre dokulara kıyasla ekranda ne kadar parlak göründüğünü ifade eden bir terminolojidir. Ekrandaki her bir piksel, geri dönen ekonun şiddetine göre bir gri tonu alır. Klinik değerlendirmelerde kullanılan "anekoik" terimi ses dalgalarını tamamen ileten ve ekranda tam siyah görünen yapıları (fötal sıvılar, idrar vb.) tanımlar. "Hiperekoik" terimi güçlü yansıma yapan parlak beyaz alanları (kemik yüzeyleri) ifade ederken; "hipoekoik" daha koyu gri tonları, "izoekoik" ise iki farklı dokunun aynı parlaklıkta olması durumunu temsil eder. Bu tanımlar, özellikle yumuşak doku lezyonlarının ve reprodüktif organların sağlıklı yapısının ayırt edilmesinde temel teşkil eder (Park ve ark., 1981; Thrall, 2024).

3.3. Transduser (Prob) Tipleri ve Seçimi

Veteriner hekimlikte prob seçimi, incelenecek bölgenin derinliğine ve hayvanın boyutuna göre yapılmaktadır. Frekans ile görüntü çözünürlüğü arasında ters bir ilişki bulunur; yüksek frekanslı problar (10-15 MHz) yüzeysel dokularda mükemmel detay sunarken derinlik kabiliyetleri düşüktür (Kremkau, 2011). Klinik pratikte kullanılan "Lineer Problar" dikdörtgen bir alan tarayarak yüzeysel dokularda ve küçük hayvan reprodüksiyon muayenelerinde üstün netlik sağlar. "Konveks Problar" ise daha geniş ve derin bir görüş açısı sunarak abdominal taramalarda tercih edilir. Özellikle dar alanlardan geniş bir açıyla bakılması gereken durumlarda ise pasta dilimi şeklinde görüntü oluşturan "Sektör Problar" avantaj sağlamaktadır (Kremkau, 1998; Kremkau, 2011; Thrall, 2024).

3.4. Ultrasonografik Artefaktlar ve Tanısal Önemi

Ultrasonografik görüntüleme sırasında anatomik olarak karşılığı bulunmayan ancak ses dalgalarının fiziksel etkileşimleri sonucu ekranda beliren oluşumlar "artefakt" olarak tanımlanmaktadır (Prabhu ve ark., 2014). Veteriner hekimlikte artefaktları doğru yorumlamak, hatalı teşhislerin önüne geçmek kadar doku kompozisyonu hakkında fikir sahibi olmak açısından da

hayati bir öneme sahiptir. Örneğin; ses dalgalarının kemik veya kalsifiye yapılar gibi yüksek yoğunluklu engellere çarpıp geri dönmesiyle oluşan "akustik gölgelenme", bu tür yapıların arkasında anekoik bir boşluk yaratır ve fötal iskelet sisteminin gelişimini izlemede yol gösterici bir bulgu sağlar (Kirberger, 1995; Kremkau, 2011). Buna zıt bir mekanizmayla çalışan "akustik zenginleşme" ise, ses dalgalarının gebelik kesesi veya idrar kesesi gibi sıvı dolu alanlardan geçerken daha az enerji kaybetmesi sonucu sıvının arkasındaki dokunun daha parlak izlenmesidir; bu durum ilgili yapının kistik veya sıvı içerikli olduğunun en net kanıtıdır (Feldman ve ark., 2009; Kremkau, 2011; Thrall, 2024).

Görüntü kalitesini etkileyen diğer önemli artefaktlardan biri olan "reverberasyon", sesin prob yüzeyi ile gaz gibi güçlü yansıtıcılar arasında gidip gelmesiyle oluşur ve ekranda birbirine paralel çizgiler meydana getirir (Feldman ve ark., 2009; Prabhu ve ark., 2014). Ayrıca, üç boyutlu ses demetinin kavisli organ kenarlarında hem dokuyu hem sıvıyı aynı anda taraması sonucu ortaya çıkan "kesit kalınlığı" artefaktı, özellikle mesane içinde "sahte çamur" görüntüsü oluşturarak tanı yanılgılarına yol açabilmektedir. Bu yanılsamaları gidermek için hastaya farklı açılardan bakılması veya probun fokal noktasının ayarlanması gibi teknik müdahaleler gerekebilmektedir (Kremkau, 2011; Thrall, 2024).

3.5. Ultrasonografik Görüntüleme Modları ve Cihaz Kontrolleri

Klinik ultrasonografide ekoların ekrana yansıtılma şekli, incelenen dokunun özelliğine göre farklı modlar aracılığıyla gerçekleştirilir. Veteriner hekimlikte en yaygın kullanılan yöntem olan B-Mode (Brightness Mode), dokulardan dönen ekoların parlaklık derecelerine göre piksellere dönüştürüldüğü iki boyutlu bir kesit görüntüsü sunar (Curry ve ark., 1990). Bu modda, güçlü ekolar beyaz (hiperekoik), zayıf ekolar gri ve eko dönmeyen alanlar siyah (anekoik) noktalar şeklinde birleşerek organın anatomik bir dilimini oluşturur (Kremkau, 2011). Öte yandan hareketli yapıların zamana bağlı analizinde kullanılan M-Mode (Motion Mode), B-Mode üzerinden seçilen tek bir hat üzerindeki hareketleri dikey bir derinlik

ve yatay bir zaman aksı üzerinde grafiksel olarak sunar. M-Mode, özellikle reprodüktif ultrasonografide fötal kalp kapakçıklarının ve duvar hareketlerinin hassas bir şekilde ölçülmesinde temel teşkil eder (Kremkau, 2011; Thrall, 2024).

Görüntünün tanısal kalitesini artırmak için kullanılan kullanıcı kontrollerinden "General Gain", tüm ekranın parlaklığını artırıp azaltırken; "Time Gain Compensation (TGC)", sesin derin dokularda zayıflamasını telafi ederek homojen bir parlaklık dengesi sağlar (Kremkau, 2011). Ayrıca, görüntünün en net olması istenen bölgesine yerleştirilen "Fokal Nokta", ses demetinin o derinlikte daralmasını sağlayarak lateral çözünürlüğü maksimize eder ve küçük yapıların (örneğin erken dönem gebelik keseleri) ayırt edilmesini kolaylaştırır (Kremkau, 2011; Thrall, 2024).

3.6. Doppler Ultrasonografi

Doppler ultrasonografi, hareket halindeki yapıların (başlıca eritrositlerin) ses dalgalarının frekansında yarattığı kaymayı temel alarak kan akış hızı ve yönü hakkında dinamik veriler sağlar(Boote, 2003). Reprodüktif sistemin değerlendirilmesinde; Renk Doppler (Color Doppler), kanın akış yönünü B-Mode görüntü üzerine süperpoze edilen renklerle ifade eder. Genellikle transdusere yaklaşan akımlar kırmızı, uzaklaşan akımlar ise mavi tonlarda kodlanır (BART kuralı) (Boote, 2003; Kremkau, 2011). Akışın yönünden ziyade sadece varlığına ve gücüne odaklanan Power Doppler ise, düşük hızlı akımlara ve çok küçük damarlara karşı Renk Doppler'den daha hassastır; bu özellik ovaryumdaki korpus luteum kanlanması gibi zayıf akımların tespitinde üstünlük sağlar (Bude ve Rubin, 1996; Kremkau, 2011; Thrall, 2024).

Nicel ölçümler için kullanılan Spektral Doppler (Pulsed-Wave Doppler), belirli bir damar bölgesinden (gate) alınan örneklemeleri zamana bağlı bir hız grafiğine dönüştürür(Boote, 2003; Kremkau, 2011). Bu yöntem, damar içindeki kanın sistolik ve diyastolik hızlarının ölçülmesine, direnç indekslerinin hesaplanmasına ve fötal vasküler sağlığın analiz edilmesine olanak tanır. Ancak, Doppler uygulamalarında ses demetinin kan akışıyla yaptığı açı (insidans açısı) ölçüm doğruluğunu doğrudan etkiler;

ideal ölçüm için ses demetinin akışa paralel veya 60 derecenin altında bir açıyla gelmesi teknik bir zorunluluktur (Boote, 2003; Wood ve ark., 2010; Thrall, 2024).

4. Reprodüktif Sistemde Görüntüleme

4.1. Ultrasonik Görüntüleme

4.1.1. Görüntüleme Odaklı Klinik Anatomi ve Muayene Teknikleri

Hayvanlarda üreme sisteminin fizyolojik ve patolojik durumlarını değerlendirmek amacıyla, türün anatomik yapısına ve incelenen dokunun derinliğine uygun olarak trans-rektal veya trans-abdominal tarama yöntemleri rutin olarak kullanılmaktadır. Muayene tekniğinin seçimi; türün cüssesi, reprodüktif evresi ve hedeflenen görüntünün çözünürlük ihtiyacına göre belirlenir. Özellikle gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fötal durumun belirlenmesi için trans-abdominal ultrasonografi, genellikle hayvan ayaktayken gerçekleştirilir. Türlere göre görüntüleme odaklı anatomi, prob seçimleri ve muayene tekniklerindeki temel farklılıklar aşağıda detaylandırılmıştır (Mali ve ark., 2022).

Büyük ruminantlarda (sığır ve manda): transrektal tarama için çoğunlukla 5 ila 10 MHz frekans aralığında lineer veya konveks (eğrisel) problar tercih edilir. Muayene hazırlığı rektal palpasyon prosedürlerine benzerlik gösterir; görüntüde artefakt oluşumunu önlemek için rektumdaki dışkı uzaklaştırılmalıdır. Rektal duvarın doğal nemi bağlayıcı bir ortam sağlasa da transdüser, jele batırılarak kullanılmalıdır. Rektal yırtılmaları önlemek adına prob kör bir cebe değil, lümen içine dikkatle ilerletilmelidir. Gebeliğin orta ve geç dönemlerinde fötus abdominal bölgeye hareket ettiği için transabdominal yaklaşım tercih edilir. Bu aşamada 3 ila 5 MHz konveks transdüser memenin hemen kranialindeki inguinal bölgeye temas jeli ile yerleştirilir (Mali ve ark., 2022).

Küçük ruminantlarda (keçi ve koyun): Gebe olmayan ve erken gebe dişilerde genital sistemin kapsamlı incelenmesi için transrektal yaklaşım önceliklidir. 6 ila 8 MHz frekanslı lineer veya

konveks problar, suni tohumlama kılıfları veya PVC borular yardımıyla sertleştirilerek rektuma yerleştirilir (Mali ve ark., 2019). Uygulama genellikle hayvan ayakta zapt edilerek yapılır; mukoza koruması ve ses dalgası iletimi için suda çözünür jeller kullanılır. Transabdominal yaklaşımda ise yine memenin kraniyalindeki inguinal bölge taranmaktadır (Mali ve ark., 2022)

Pet hayvanlarda (köpek ve kedi): Muayene transabdominal yolla, dorsal veya lateral yatış ya da ayakta durma pozisyonlarında yapılır. Normal uterusun değerlendirilmesinde köpeklerde 3-6 MHz konveks veya sektör problar, kedilerde ise 7,5-10 MHz yüksek frekanslı transdüserler idealdir. Optimum görüntü kalitesi için ventral abdominal bölge tıraş edilmeli; tıraşın mümkün olmadığı durumlarda ise kıllar alkol veya ıslatıcı maddelerle yatıştırılarak bol miktarda jel uygulanmalıdır. Uterus gövdesinin net izlenebilmesi için dolu bir idrar kesesinin sağladığı akustik pencereden faydalanılması kritik önem taşır (Mali ve ark., 2022)

Üreme organlarının anatomik lokalizasyonları, yapısal özellikleri ve boyutları türlere göre belirgin farklılıklar arz etmektedir ve ultrasonografik incelemeler yapılırken bu farklılıklara dikkat edilmelidir.

Büyük ruminantlarda: transrektal muayenede temel referans yapıları uterus ve kornulardır. Gebe olmayan uterus, ekojenitesi östrus siklusuna bağlı olarak değişim gösteren kaslı bir yapıdadır (Griffin ve Ginther, 1992; Mali ve ark., 2022)

Siklik hayvanlarda endometriyum duvar kalınlığı 8 mm'ye kadar ulaşabilmektedir. Ovaryumlar hiperekoik bir kapsül yapısına sahip olup; eliptik veya yuvarlak formdadır (yaklaşık 15x35 mm). Anekoik ve küresel formdaki foliküller ile daha hipoekoik bir doku yapısına sahip olan korpus luteum, ovaryum parankimi içinde ayırt edilebilir. Anöstrus döneminde ovaryumlar küçüktür ve folikül boyutları 2-4 mm arasında değişir (Pierson ve Ginther, 1984) Graaf folikülünün ovulatuar boyutu ise 11 ila 18 mm arasındadır (Fricke, 2002; Mali ve ark., 2022)

Küçük ruminantlarda (keçi ve koyun): İlk olarak anekoik bir yapı sergileyen idrar kesesi referans alınır. Uterus gövdesi

mesanenin dorsalinde konumlanmıştır. Normal siklik hayvanlarda endometriyum kalınlığı 3-5 mm arasındadır (Mali ve ark., 2022)

Hayvanın reprodüktif aşamasına göre ovaryumlar 12x22 mm boyutlarında izlenebilirken, Graaf folikülleri 8-10 mm çapına ulaşabilmektedir (Sharma ve Sood, 2019; Mali ve ark., 2022)

Pet hayvanlarında (köpek ve kedi): Uterus, ventraldeki idrar kesesi ile dorsaldeki kolon arasında konumlanır. Gebe olmayan uterus, homojen ve nispeten hipoekoik bir yapıda olup bazen ayırt edilmesi güç olabilir. Uterus, intestinal anslardan lümen içi gazın (akustik gölge) ve peristaltik hareketlerin bulunmamasıyla ayırt edilir. Ovaryumlar küçük ve fasulye benzeri formdadır; anöstrus döneminde görselleştirilmeleri zorken, proöstrus dönemindeki foliküler gelişimle birlikte daha belirgin hale gelirler. Ancak pre-ovulatuar folikül lüteinizasyona uğradığından, köpeklerde yumurtlamayı ultrason ile izlemek oldukça zordur (England ve ark., 2009; Mali ve ark., 2022)

4.1.2. Türlere Göre Ultrasonografik Gebelik Teşhisi

Hayvanlarda erken gebelik teşhisi, suni tohumlama hizmetleri arasındaki boşluğu kısaltarak üreme verimliliğini ve gebelik oranlarını artırmada kritik bir rol oynamaktadır. Ultrasonografi; gebelik kesesinin, kardiyak aktivitenin ve fötal yapıların erken dönemde tespit edilmesini sağlayarak güvenilir bir gebelik teşhisi imkânı sunar (Mali ve ark., 2022).

Büyük ruminantlarda: Uzman uygulayıcılar, tohumlamadan sonraki 30. günde embriyonik keseyi, embriyoyu (kardiyak aktivite ile), amniyotik membranı ve korpus luteum verumu kolaylıkla tanıyarak gebelik teşhisini gerçekleştirebilirler (Ribadu ve Nakao, 1999; Mali ve ark., 2022). Büyük ruminantlarda 30 günlük ultrasonografik teşhis konsepti, 21 günlük östrus aralığına dayanır; tohumlama sonrası östrus göstermeyen hayvanlar 30. günde taranarak, gebe olmamaları durumunda hızla östrus indüksiyonu protokollerine alınabilirler (Mali ve ark., 2022).

Küçük Ruminantlarda (Keçi ve Koyun): Gebeliğin 25. gününde embriyonik kese, embriyo (kalp atışıyla birlikte),

amniyotik membran, göbek kordonu (umbilikus) ve korpus luteum tespit edilebilir. Yine 25. günde her iki ovaryumdaki embriyo ve korpus luteum sayısı belirlenerek ikiz veya üçüz gebelikler kolayca doğrulanabilir. Küçük ruminantlarda 50. günden doğuma kadar olan süreçte ise, komplikasyon riskini en aza indirmek için yalnızca trans-abdominal tarama önerilmektedir (Suguna ve ark., 2008; Mali ve ark., 2022).

Pet Hayvanlarında (Köpek ve Kedi): Köpeklerde gebelik keseleri tohumlamadan sonraki 20. gün gibi erken bir sürede gözlemlenebilse de, canlı embriyoların yüksek kesinlikle tanınabilmesi için klinik olarak 25. güne kadar beklenmesi tavsiye edilir. 25. günde ampulla şeklindeki gebelik keseleri içerisinde yarım daire formunda, kalp atışı olan embriyolar izlenir. Bu erken gebelik döneminde batındaki yavru sayısını tahmin etmek mümkündür, ancak gebelik ilerledikçe bu tahmin zorlaşır. Ayrıca, kese duvarındaki kalınlaşma ve keselerin boyutlarında küçülme bulgularıyla fötal rezorpsiyona bağlı infertilite de ultrasonografi ile teşhis edilebilir (Mali ve ark., 2022).

4.1.3. Türlere Göre Fötal Gelişim ve Yaş Tayini

Embriyonik veya fötal yaş tayini, çeşitli anatomik parametrelerin (baş-kıç uzunluğu, kafa çapı vb.) ultrasonografik olarak ölçülmesine dayanır ve gebelik sürecinin sağlıklı takibinde büyük önem taşır (Mali ve ark., 2022).

Büyük ruminantlarda (sığır ve manda): fetal yaş tayini, 30. günden itibaren embriyonun baş-kıç uzunluğu (Crown-Rump Length - CRL) ve enine baş çapı ölçülerek yapılır. Gebeliğin 30. gününde CRL yaklaşık 1 cm uzunluğundadır ve 40. güne kadar her gün 1 mm büyüme gösterir; sonrasında büyüme ivmesi artar. Sığır ve mandalarda gestasyonel yaş tayini 60. güne kadar yüksek klinik öneme sahipken, bu süreden sonra pratik uygulamasını yitirir (Mali ve ark., 2022).

Küçük ruminantlarda (keçi ve koyun): 25. günden itibaren embriyonun CRL ve enine baş çapı ölçülerek fötal yaş tayinine başlanabilir. Ancak gebeliğin orta ve geç dönemlerinde tüm fötüsün

ekranda görüntülenmesi zorlaştığından CRL ölçümü imkânsız hale gelir. Bu aşamalarda fötal yaş tayini yalnızca biparietal çap (BPD) ve plasentom ölçümlerine dayanılarak gerçekleştirilir (Mali ve ark., 2022).

Pet hayvanlarında (köpek ve kedi): Gebeliğin 28. gününden itibaren gebelik kesesi uzamaya başlar ve 30-35. günler arasında ekstremite tomurcukları belirginleşir. 35 ila 37. günlerden itibaren fötüsler oldukça aktiftir ve kardiyak aktivite çok net görülür (Mantis, 2008; Mali ve ark., 2022). 35-40. günlerden itibaren uzuv şekilleri ile birlikte mide ve idrar kesesi gibi organlar görüntülenir. 40. günden itibaren iskelet kemikleşmesi (ossifikasyon) çok belirgin hale geldiği için Biparietal Çap (BPD) kolaylıkla hesaplanabilir, ancak fötüs büyüklüğüne bağlı olarak CRL ölçümü bu aşamada zorlaşır. 51 ile 60. günler arasında fötüsler lümeni tamamen doldurup ultrason ekranına sığmayacak kadar büyüdüğü için lümen veya CRL ölçümü alınamaz; ancak kaburgalar, omurlar, kafatası, karaciğer, bağırsaklar ve kalp tüm fötüslerde net şekilde görüntülenir (Mali ve ark., 2022).

4.1.4. Seksüel Siklus Takibi

Tüm türler arasında verim yönünden en çok sığırlarda suni tohumlama yapıldığından, bu başlık altında sığırların seksüel siklusunun ovarial takibi ele alınacaktır.

Sığır ovaryumlarının ultrasonografik muayenesi, hem dinamik yapısı hem de yorumlanması gereken karmaşıklığı nedeniyle reprodüktif görüntülemede kritik öneme sahiptir. Korpus luteum ve ovaryum folikülleri sürekli bir büyüme ve regresyon döngüsü içerisinde olduğundan, muayene anındaki bulguların doğru yorumlanması zordur. Özellikle ovaryum değerlendirmesinin siklusun herhangi bir aşamasında gerçekleştirilebilmesi, bu yapıların anlık değişimlerinin genel bir bakış açısıyla analiz edilmesini gerektirmektedir (Alaçam, 2002; Şenünver ve Nak, 2015).

Sığırların östrus siklusu ortalama 18 ila 24 gün sürmektedir. Bu dönem zarfında, dominant bir folikülün şekillenmesiyle sonuçlanan 2 veya 3 foliküler dalga gelişimi izlenir. Siklusun erken

evrelerinde korpus luteum progesteron üretimini sürdürürken, ilk dalga veya dalgalara ait dominant foliküller atreziye uğrayarak geriler. Ancak luteolizis gerçekleştikten ve progesteron seviyesi düştükten sonra, döngünün son dalgasına ait dominant folikül gelişimini sürdürerek ovulasyon aşamasına ulaşabilir (Alaçam, 2002; Şenünver ve Nak, 2015).

Ultrasonografide sıvı dolu foliküller, ovaryum stroması içinde anekoik alanlar olarak görünür (Karsavuranoğlu ve ark., 2022). Siklus boyunca foliküler dalgalar sürekli olarak geliştiğinden, döngünün ilk birkaç günü hariç, her zaman >8 mm'lik daha büyük foliküller mevcuttur. Bu durum, baskın folikülü belirlemeyi ve folikül boyutuna göre ovulasyonu tahmin etmeyi son derece zorlaştırır (Şenünver ve Nak, 2015; Karsavuranoğlu ve ark., 2022).

Ultrasonografide korpus luteum, ovaryum stroması içerisinde sınırları belirgin, hipoekoik bir doku alanı olarak görülür. Normal bir korpus luteum içerisinde merkezi bir lakuna izlenebilir; bu durum, bir lüteal kist varlığı ile karıştırılmamalıdır (Karsavuranoğlu ve ark., 2022).

Bir korpus luteum varlığı, östrus aktivitesinin gerçekleştiğini gösterir ve düvelerde seksüel olgunluğun bir belirtisidir. Korpus luteum genellikle ovulasyondan 4 gün sonra ultrason muayenesi ile tespit edilebilir. Eğer ovaryumun döllenmesi gerçekleşmez ve gebelik şekillenmezse, korpus luteum ovulasyondan 16 gün sonra maksimum boyutuna ulaşır ve ardından luteolizise girmeye başlar (Alaçam, 2002; Şenünver ve Nak, 2015).

Korpus luteum gebelik boyunca varlığını sürdürdüğü için sağ veya sol ovaryumda konumunun belirlenmesi, embriyonun hangi uterus kornusunda yerleşeceğine dair fikir vererek gebelik teşhisine yardımcı olabilir. Benzer şekilde, birden fazla korpus luteum varlığı ikiz gebelik şüphesini destekleyebilir (Alaçam, 2002; Şenünver ve Nak, 2015).

Ovarial kist hastalığı**,** özellikle süt sığırı sürülerinin yönetiminde dikkate alınması gereken önemli bir durumdur, çünkü anormal döngüsel aktiviteye ve buna bağlı olarak doğurganlıkta azalmaya yol açar. Bu durum geleneksel olarak fonksiyonel bir korpus luteum yokluğunda, ovaryumda 10 günden uzun süre boyunca çapı 25 mm'den büyük sıvı dolu yapıların varlığı olarak tanımlanır. Üreme/döngüsel işlev bozukluğuna yol açan iki tip ovaryum kisti vardır: foliküler kistler ve luteal kistler. Kist tipini tanımlamak için genellikle kullanılan kriterler şunlardır: Foliküler kistler düz ve ince duvarlı (3 mm'den az) , Luteal kistler luteal doku astarı nedeniyle daha kalın duvarlı (3 mm'den büyük) (Karsavuranoğlu ve ark., 2022).

Ancak, tüm kistik yapılar bu kriterlere tam olarak uymamaktadır ve luteal kist ile büyük, merkezi sıvı dolu bir boşluğa sahip korpus luteum arasında ayrım yapmak zor olabilir (Karsavuranoğlu ve ark., 2022).

4.2.Radyografik Değerlendirme

Ruminantlarda reprodüktif sistemin radyografik muayenesi, hayvanın cüssesi ve sindirim sisteminin anatomik karmaşıklığı nedeniyle oldukça sınırlı bir kullanım alanına sahiptir. Bu nedenle, üreme sisteminde radyografinin tanısal değeri ve uygulama teknikleri daha çok pet hayvanları ile küçük ruminantlar üzerinden şekillenmektedir. Genital sistem hastalıklarının teşhisinde görüntüleme yöntemleri sıklıkla kombine edilerek kullanılmaktadır. Ultrasonografi yumuşak doku ayrıntılarını değerlendirmek için esas kabul edilirken; radyografi, özellikle belirgin organ büyümelerinde ve mineralizasyon süreçlerinin takibinde tamamlayıcı bir rol oynamaktadır. (Thrall, 2024).

Kapsamlı bir radyografik inceleme; abdomen ve pelvisin sol lateral, sağ lateral ve ventrodorsal olmak üzere üç yönlü projeksiyonunu içermelidir. Kaudal abdomende inen kolon, uterus ve idrar kesesi arasındaki süperpozisyonu azaltmak amacıyla hayvan lateral yatış pozisyonundayken kompresyon radyografisi de

uygulanabilmektedir. Vajinal patolojilerin araştırılmasında ise genel anestezi altında pozitif kontrastlı retrograd vajinografi tercih edilebilir. Bu uygulama öncesinde, inen kolon ve rektumdaki dışkı içeriğine bağlı yanlış yorumlamaları önlemek için lavman yapılması zorunludur. Kontrast madde sızıntısını önlemek amacıyla vajinal vestibüluma Foley sondası yerleştirilmekte ve floroskopi eşliğinde seyreltilmiş iyotlu kontrast madde verilerek inceleme sağlanmaktadır (Thrall, 2024).

Gebe olmayan ve fizyolojik sınırlar içerisindeki bir dişinin genital yolu radyografilerde genellikle seçilemez. Uterus, bazen lateral projeksiyonda inen kolon ile idrar kesesi arasında çizgisel bir yumuşak doku opasitesi şeklinde görülebilmektedir. Ancak, kaudal abdominal kompresyon uygulansa dahi gebe olmayan uterusun değerlendirilmesinde radyografinin duyarlılığı oldukça düşük seyretmektedir. Anatomik olarak ovaryumlar, her böbreğin kaudolateralinde ve ovaryum bursasının yağ dokusu ile çevrili olarak konumlanmıştır. Uterus kornuları ise kaudal abdomende idrar kesesinin dorsalinde birleşmektedir (Thrall, 2024).

Ultrasonografi erken gebelik teşhisinde altın standart olsa da; radyografi, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde iskelet gelişimi ve yavru sayısının kesin tespiti için kilit rol oynamaktadır. Gebelik sürecinde uterusun büyümesi radyolojik olarak 33. ila 41. günler arasında fark edilebilir. Fötal mineralizasyon köpeklerde doğuma 20-22 gün kala, kedilerde ise 25-29 gün kala başlamaktadır. Radyografik olarak ilk tanımlanabilen yapılar olan omurga ve kafatası; köpeklerde 43. günden, kedilerde ise 38. günden itibaren izlenebilmektedir. Gebeliğin son aşamasında çekilen ortogonal projeksiyonlar; fötus sayısını netleştirmek ve olası bir mekanik distosiyi dışlamak amacıyla fötal kafa boyutlarını annenin pelvik çapı ile karşılaştırmak için kullanılır. Bununla birlikte radyografik yöntemler iskelet yapısını detaylı gösterse de, fötal olgunluğu tam olarak tahmin etmek ve sezaryen zamanını kesinleştirmek için tek başına yeterli değildir (Thrall, 2024).

4.3. Reprodüktif Sistem Patolojilerinin Görüntülenmesi

Dişi hayvanların genital yolları, özellikle enfeksiyonlar ve neoplaziler başta olmak üzere çeşitli hastalıkların sık görüldüğü bölgelerdir. Bu patolojilerin teşhisinde ultrasonografi küçük yapıları değerlendirmek için esasken, radyografi organlarda belirgin büyüme, gaz veya mineralizasyon olduğunda kullanılır.

4.3.1. Kedi ve Köpeklerde Patolojilerin Görüntülenmesi

Ovaryum patolojileri arasında yer alan ovarian remnant sendrom, eksik cerrahi müdahale sonrasında kalan dokunun hormon üretmeye devam etmesiyle şekillenmektedir. Bu durum ultrasonografide, özellikle sağ ovaryum bölgesinde daha sık olmak üzere, böbreğin kaudalinde kistik bileşeni bulunan hipoekoik bir yapı olarak tanımlanır. Ovaryumda izlenen foliküler, lüteal veya fonksiyonel olmayan kistler; ultrason muayenesinde 1 cm'den büyük, ince duvarlı, anekoik ve distal akustik zenginleşme gösteren yapılar olarak izlenir. Tanısal süreçte normal foliküllerin 30 günden, korpus luteumun ise 60 günden fazla sürmemesi gerektiği klinik bir veri olarak kabul edilmelidir. Ayrıca fonksiyonel kistlerin varlığı, dişiyi kistik endometriyal hiperplazi ve pyometra kompleksine yatkın hale getirmektedir. Neoplaziler açısından bakıldığında, köpeklerde epitelyal kökenli adenokarsinomlar, kedilerde ise granüloza hücreli tümörler daha yaygın görülmektedir. Bu kitleler radyografide inen kolon ile duodenumu mediale iten yumuşak doku yoğunlukları olarak izlenirken; teratom gibi mineralize odak içeren tümörlerde akustik gölgelenme veya opasite artışı saptanabilir. Çok büyük kitlelerin vasküler bağlantılarını ve orijinini belirlemek amacıyla bilgisayarlı tomografi tetkiklerinden yararlanılmaktadır (Thrall, 2024).

Uterus patolojilerinin başında gelen kistik endometriyal hiperplazi ve pyometra kompleksi, genellikle yaşlı dişilerde luteal fazdaki hormonal uyarımlar sonucunda gelişmektedir. Erken evre ultrasonografik bulgularda uterus duvarında kalınlaşma, intramural kistik yapılar ve lümende sıvı birikimi tespit edilir. Lümendeki sıvının karakteri; pyometrada girdap benzeri, mukometra veya hematometrada homojen, hidrometrada ise tamamen anekoik bir eko yapısı sergiler. Radyografik incelemelerde bu durum, kaudoventral

abdomende kıvrımlı tübüler kitleler şeklinde gözlenir. Enfeksiyon veya perforasyonlara bağlı peritonit geliştiğinde radyografide serozal detaylar kaybolurken, amfizematoz pyometra vakalarında pnömoperitoneum bulgularına rastlanabilir. Uterus torsiyonu, asimetrik genişleyen kornu ile gövde arasında hiperekoik bir doku izlenmesiyle saptanırken; uterus güdüğü (stump) hastalıklarında kolon ile mesane arasında fokal ekojenite artışı ve dikiş materyallerine bağlı hiperekoik gölgelenmeler izlenir. Ayrıca vajinadan uterusa göç eden pisipisi otu gibi yabancı cisimler lümen içinde lineer ve hiperekoik yapılar olarak görülmektedir. Köpeklerde leiomyom, kedilerde ise metastatik adenokarsinom gibi neoplazilerde ultrasonografi ile kitlenin uterus bağlantısı ve olası peritoneal metastazlar değerlendirilmektedir (Thrall, 2024).

Vajinal patolojilerde fibrom, leiomyom ve transmissible venereal tümör (TVT) gibi kitleler; radyografik olarak rektumu dorsale, idrar kesesi boynunu ise cranioventrale iten yapılar olarak karakterize edilir. Vajinal kanal üzerindeki fistüllerin, darlıkların ve intramural kitlelerin kesin lokalizasyonu için pozitif kontrastlı üretrovajinografi ve bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinden faydalanılmaktadır.

Gebelik sürecinde şekillenen patolojilerden erken embriyonik rezorpsiyonda; ultrasonografide yolk kesesi içinde ekolü partiküller, amniyotik sıvıda azalma ve düzensiz gebelik keseleri izlenmekte, ilerleyen aşamalarda ise fötal kalp atışı kaybolmaktadır. Fötal ölümün temel radyografik bulguları arasında fötüs içi veya çevresinde gaz birikimi, kafatası kemiklerinin üst üste binmesi ve iskelet sisteminin çökmesi yer alır. M-mod ultrasonografide fötal kalp hızının maternal hızın iki katından daha aşağıya düşmesi (bradikardi), şiddetli fötal distres ve hipoksinin göstergesi olarak kabul edilir. Doğum güçlüklerinde ventrodorsal radyografi projeksiyonunda fötal kafa boyutlarının pelvik kanaldan geniş olması tanıyı kesinleştirirken; ektopik gebelikler ile mumyalaşmış fötüslere ait mineralize kalıntılar radyografik incelemelerle kolaylıkla saptanabilmektedir (Thrall, 2024).

4.3.2.Büyük Ruminantlarda Patolojilerin Görüntülenmesi

Sığırlarda uterus patolojilerinin değerlendirilmesinde ultrasonografi oldukça hassas veriler sunmaktadır. Normal siklik hayvanlarda 8 mm'ye kadar izlenen endometriyal duvar kalınlığının bu sınırın üzerine çıkması ve endometriyumun hiperekoik bir yapı kazanması, subklinik endometritisin önemli bir göstergesidir. Ayrıca uterus lümeninde farklı ekojenitelerde sıvı birikimiyle karakterize olan pyometra, mukometra ve hidrometra gibi patolojik durumlar da ultrasonografi ile kolaylıkla ayırt edilebilmektedir (Mali ve ark., 2022).

Ovaryum kistleri, sığırlarda fertiliteyi etkileyen en yaygın patolojiler arasındadır. Lüteal kistler, ultrasonografide tipik olarak tekli (soliter), 20 mm'den büyük ve lüteal duvar kalınlığı 3 mm'den fazla olan oluşumlar olarak saptanmaktadır. Buna karşın foliküler kistler; tek veya çok sayıda şekillenebilen, çapları 20 mm'den büyük olmasına rağmen lüteal kistlerden farklı olarak lüteinizasyon göstermeyen ve duvar kalınlıkları 3 mm'den az olan yapılar olarak karakterize edilir (Mali ve ark., 2022).

4.3.3. Küçük Ruminantlarda Patolojilerin Görüntülenmesi

Küçük ruminantlarda infertiliteye yol açan fizyolojik ve anatomik bozuklukların teşhisinde trans-rektal ve trans-abdominal ultrasonografi yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Ovaryum kistlerinin görülme sıklığı (%5-8) sığırlara oranla daha düşük seyretmektedir. Foliküler kistler 10-30 mm çapında anekoik yapılar şeklinde izlenirken; lüteal kistler 10 mm'den büyük ve 3 mm'ye varan duvar kalınlığına sahip oluşumlar olarak tanımlanır. Ayrıca bu türlerde fertilite üzerinde etkisi bulunmayan anekoik, küresel paraovaryan kistlere de rastlanabilmektedir. Özellikle keçilerde (%3-25; Mialot ve ark., 1991b; Hesselink, 1993) koyunlara (%3; Bretzlaff, 1993) kıyasla çok daha sık görülen hidrometra (yalancı gebelik), uterus lümeninde 7 litreye ulaşabilen (Mialot ve ark., 1991b) non-septik sıvı birikimiyle karakterize bir sendromdur. Bu durum ultrasonografide gerilmiş hiperekoik duvarlara sahip geniş anekoik alanlar ve tipik "kar fırtınası" görünümü ile saptanmaktadır (Gonzalez-Bulnes ve ark., 2010).

Uterusun enfeksiyöz süreçlerinden erken metritis, lümende anekoik sıvı ve duvar kalınlaşması ile; endometritis ise ödeme bağlı hipoekoik miyometriyum görüntüsü ile teşhis edilir. Pyometra vakalarında, diffüz hiperekoik alanlar barındıran anekoik sıvı birikimi izlenir. Fötal ölüm veya retensiyo sekundinarum (eşin atılamaması) durumlarında ultrasonografide "kirli uterus" olarak tanımlanan hipoekojenik veya normoekoik homojen bir sıvı içeriği saptanmaktadır. Kronik fötal ölüm süreçlerinde ise mumyalaşmış fötüs kemikleri, uterus içerisinde yoğun hiperekoik yapılar olarak dikkat çekmektedir (Gonzalez-Bulnes ve ark., 2010).

4.4. Erkek Reprodüktif Sistemin Görüntülenmesi

Erkek hayvanlarda üreme sağlığının ve infertilitenin değerlendirilmesinde radyografi; genellikle karın içi kitleler veya inmemiş testis torsiyonları haricinde nadiren kullanılırken, ultrasonografi (USG) testis parankimi, epididimis ve eklenti bezleri hakkında detaylı ve kesin bilgiler sunan temel tanı aracıdır. Pet hayvanlarında yüzeysel skrotal veya inguinal testislerin muayenesinde yüksek frekanslı (8-13 MHz) lineer problar tercih edilirken, daha derinde yer alan karın içi inmemiş testislerin aranmasında konveks problar kullanılmaktadır. Ayrıca renkli ve pulsed-wave Doppler ultrasonografi, testiküler kan akışının değerlendirilmesinde kilit bir role sahiptir (Thrall, 2024).

Pet hayvanlarında skrotal şişliklerin ayırıcı tanısında ultrasonografi oldukça etkilidir. Skrotum içinde, testisi çevreleyen sıvı birikimleri; fıtıklaşma veya neoplazi kaynaklı hidrosel, kanama kaynaklı hematosel veya apse rüptürüne bağlı piyosel şeklinde karakterize edilebilmektedir. Bakteriyel enfeksiyonlar veya travmalar sonucu gelişen orşitis ve epididimitis olgularında, etkilenen dokular büyümüş, yamalı ve hipoekoik bir görünüm sergiler. Oluşan apseler hiperekoik bir duvarla çevrili odaklar olarak ayırt edilirken, kronik vakalarda testisin küçülüp sınırlarının düzensizleştiği izlenir. İltihabi durumları testis torsiyonundan ayırmada kullanılan en önemli bulgu, renkli Doppler incelemesinde saptanan diffüz hipervaskülarizasyondur. Testis torsiyonunda ise USG'de kısa sürede testis ve eklentilerinde büyüme ile yaygın eko

kaybı izlenirken, en belirgin teşhis kriteri Doppler sinyalinin tamamen kaybolmasıdır (Thrall, 2024).

Karın içindeki inmemiş testislerde torsiyon geliştiğinde radyografide böbreğin kaudalinde kitle saptanırken, ultrasonografide kan akışının olmamasıyla teşhis kesinleştirilir. Kriptorşidizm durumlarında inmemiş testisin cerrahi öncesi yer tespiti ultrasonografi ile yüksek doğrulukla yapılmaktadır; aranan testis oval şekli, belirgin hilusu ve hiperekoik mediastinumu sayesinde lenf yumrularından kolayca ayırt edilir. İnmemiş testislerde tümör riski çok daha yüksek olup, yaşlı köpeklerde sıklıkla Leydig, Sertoli veya Seminom tiplerinde neoplaziler görülür. Bu tümörler ultrasonografide kistik, nekrotik ve mineralize odaklara sahip kompleks yapılar olarak haritalandırılırken, tümör tipinden bağımsız olarak etkilenmeyen diğer testiste atrofi ve prostatik hiperplazi gelişimi yaygın bir bulgudur (Thrall, 2024).

Küçük ruminantlarda (koç ve teke) ise ultrasonografi; testis, epididimis ve eklenti bezlerinin fizyolojik yapısını değerlendirmek ve patolojileri teşhis etmek amacıyla kullanılır. Dış genital organların muayenesi trans-skrotal yolla yapılmaktadır. Normal testis parankimi, hipoekoik seminifer tübüller ile hafif hiperekoik bağ dokusunun oluşturduğu homojen bir yapıda izlenirken, mediastinum dokusu net bir hiperekoik çizgi şeklinde görülür. İç genital organların değerlendirilmesi trans-rektal yolla gerçekleştirilmekte; bu sayede bulbouretral ve vesiküler bezler incelenebilmektedir. Ancak koç ve tekelerde prostat bezinin sadece dissemine komponent içermesi, ultrasonografik değerlendirmesini güçleştirmektedir (Gonzalez-Bulnes ve ark., 2010).

Küçük ruminantlarda en sık karşılaşılan patolojiler enfeksiyöz kökenli iltihaplanmalardır. Akut orşitiste ödem ve sıvı birikimi nedeniyle testis hipoekoik bir yapı kazanmakta ve anekoik odaklar saptanabilmektedir. Kronik orşitiste ise fibrozis nedeniyle genel bir hiperekoik patern sergilenirken, ileri dejenerasyon ve kireçlenme geliştiğinde doku içi dağınık hiperekoik noktalarla dolmaktadır. Sıklıkla Brucella ovis gibi enfeksiyonlara bağlı gelişen epididimitis de akut dönemde hipoekoik, kronik dönemde ise

hiperekoik bir görünüm sergiler. Bulbouretral ve vesiküler bezlerdeki iltihaplanmalar sıklıkla orşitis ve epididimitis ile uyumlu şekilde seyretmekte; ultrasonografide apselere işaret eden heterojen yapıda anekoik ve hiperekoik odaklar olarak tespit edilmektedir (Gonzalez-Bulnes ve ark., 2010).

4.4.1. Prostat Bezinin Görüntülenmesi

Klinik pratikte erkek köpeklerde en sık karşılaşılan üreme sistemi problemlerinin başında prostat hastalıkları gelmektedir. Bu hastalıkların doğru ve hızlı teşhisinde radyografik ve ultrasonografik bulgular temel belirleyici olduğu için bu bölümde erkek köpeklerde prostat bezinin görüntülenmesi detaylıca incelenecektir.

Prostat hastalıkları, erkek köpeklerin kısırlaştırılması ile doğrudan ilişkili olup; kısırlaştırılmamış erkek köpeklerde çoğunlukla benign prostat hiperplazisi (BPH), akut-kronik prostatitis, prostat kisti ve apsesi görülürken, kısırlaştırılmış erkek köpeklerde ise sıklıkla prostat tümörleri ile karşılaşılmaktadır (Bryan ve ark., 2007; Foster, 2012; Palmieri ve ark., 2022; Kaya, 2023). Köpeklerde prostat hastalıkları yaş ile sıkı bir ilişki içindedir ve geriatrik kısırlaştırılmamış erkek köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda prostatik patolojilerin görülme prevalansının %65 gibi oldukça yüksek bir oranda olduğu belirlenmiştir (Oltu ve Kibar, 2009). Hastalıkların pek çoğunda klinik bulguların asemptomatik veya non-spesifik olması teşhisi güçleştirdiğinden; klinik muayeneler ile kombine edilecek radyografik ve özellikle ultrasonografik görüntüleme verileri, prostat hastalıklarının erken teşhisinde ve tanısal doğruluğunun artırılmasında esansiyel önem taşımaktadır (Oltu ve Kibar, 2009; Levy ve ark., 2014).

Erkek köpeklerde tek aksesuar cinsiyet bezi olan prostat, mesanenin boynuna yakın konumlanan ve proksimal üretrayı tamamen saran oval şekilli, iki loblu bir organdır. Prostat, mesane duvarından düz kas liflerini alan fibromüsküler bir kapsül ile sarılır ve bezin iki lobu orta hatta bir septum ile birbirinden ayrılır. Dorsal median sulcus adı verilen bu orta hat girintisi, digital rektal palpasyonda klinik olarak hissedilebilmektedir. Üretra ise prostatın tam ortasından, bu iki lob arasından geçmektedir (Evans ve

Christensen, 1993). Prostatın vücut içerisindeki konumu sabit olmayıp; bezin boyutuna, mesanenin dolgunluğuna, hayvanın ırkına, yaşına ve vücut ağırlığına göre farklılık gösterir. Prostat boyutu doğrudan endokrin etkiye bağlı olduğundan, genç erkek köpeklerde pelvis içerisinde yer alırken; pubertadan sonraki yaşlarda köpeklerin yaklaşık %63'ünde progresif bir büyüme göstererek çoğunlukla kaudal abdomende konumlanır. Öte yandan kastrasyon sonrasında prostat, androjen yoksunluğu nedeniyle hızlı bir involüsyona uğrar; postoperatif 7-14 gün sonra boyutunda %70'lik bariz bir küçülme meydana gelerek başlangıçtaki intrapelvik pozisyonuna geri döner (Cazzuli ve ark., 2021; Kaya, 2023).

Prostat hastalıklarının radyografik değerlendirmesi incelendiğinde, radyografi her ne kadar tek başına yeterli olmasa da; prostatın boyutunu, konumunu, dış kontürünün düzenli olup olmadığını ve parankimal mineralizasyonunu değerlendirmek için temel bir gerekliliktir. Ayrıca dessendan kolon veya idrar kesesi gibi komşu organların baskılanması ve konum değişikliklerinin izlenmesini sağlar. Örneğin prostatomegalide dessendan kolonun kaudalden baskılanmış olması konstipasyonu açıklarken; kolonun dorsale, mesanenin ise kraniale doğru yer değiştirmesi tipik bir radyografik prostatomegali bulgusudur. İlaveten lumbosakral ağrısı olan olgularda spondilodiskitis ve kemik metastazları gibi komplikasyonlar da radyografi ile saptanabilir (Cunto ve ark., 2019). Lateral radyografide prostat boyutu; sakrumun promotoryumu ile pubisin kranial yüzü arasındaki mesafeye, prostatın kraniokaudal veya dorsoventral mesafelerinin oranlanmasıyla hesaplanır ve sağlıklı köpeklerde bu oranın %70'ten az olması gerekir. Bununla birlikte radyografinin en önemli kısıtlılığı; benign prostat hiperplazisi, akut prostatitis, prostat kisti, apsesi ve prostat tümörü gibi prostatomegaliye neden olan hastalıkların kendi içlerindeki ayırıcı tanısında kullanılamamasıdır (Feeney ve ark., 1987; Kaya, 2023).

Bu patolojilerin ayırıcı tanısında en fazla başvurulan yöntem ultrasonografidir. Dorsal pozisyonda yatırılan köpeğin mesanesi görüntülendikten sonra, hayvanın büyüklüğüne göre 5, 7.5 veya 10 MHz'lik lineer veya konveks problar kullanılarak prob kaudale

doğru hareket ettirildiğinde prostat görüntüye girer. Sağlıklı köpeklerde prostat parankimi, dalak eko yoğunluğuna benzer şekilde uniform heteroekoik bir yapıda izlenir. Dış kontürü düzgündür ve ince kapsülü sayesinde çevre dokulardan çok iyi ayrım verir. Mesane dolgun ise üretra hipoekoik veya anekoik olarak görülebilir; transversal planda prostatın iki loblu yapısı ve dorsal median sulcus net olarak izlenir (Hecht ve Pollard, 2015; Alonge ve ark., 2018). B-mod ultrasonografi, prostat parankiminde meydana gelen patolojik değişikliklerin ayırt edilmesinde kilit bir rol oynasa da; kapsüler arterlerden elde edilen hız değerleri, rezistif ve pulsatif indeksler gibi renkli Doppler ultrasonografi parametreleri, hastalıkların ayırıcı tanısında yetersiz kalmaktadır (Kaya ve ark., 2012; Mantziaras ve Luvoni, 2020).

Başlıca prostat hastalıklarının ultrasonografi bulgularına bakıldığında, benign prostat hiperplazisinin tanısında en sık başvurulan yöntem ultrasonografidir. Boyutu artmış olan prostat, simetrik bir görüntüde izlenir. Prostat kapsülüne yakın kist veya apse yoksa dış kontürü sıklıkla düzgündür. Bening prostat hiperplazisinde parankimal ekojenite bezin her yerinde yaklaşık olarak aynıdır ve kronik prostatitisten çok daha homojen bir yapı sergiler. Bazen izoekoik veya çok az farklılık gösteren nodüler alanlar görülebilir. Parankim içinde iyi derecede ayrım gösteren, ekojenik parçacık içermeyen anekoik kistler sıklıkla saptanabilir (Alonge ve ark., 2018; Schäfer-Somi, 2022).

Prostat kistleri anatomik olarak iki formda incelenir; intraprostatik kistler doğrudan prostat parankimi içinde yer alan, çok sayıda, oval biçimli ve ekojenik partikül içermeyen anekoik boşluklardır. Aşırı sayıda olduklarında ultrasonografide karakteristik "bal peteği" görünümü verirler (Smith, 2008; Schafer-Somi, 2022; Kaya, 2023). Paraprostatik kistler ise prostatın dışında kraniolateral, ventral veya kaudalinde yer alırlar. İnce duvarlı, büyük oval yapılı ve anekoik olmalarıyla ultrasonografide kolayca tanınırlar; ancak bazı olgularda kist duvarı mineralize olarak radyografideki görünürlüğünü artırabilir (Palmieri ve ark., 2022).

Prostatitis olgularında ise ultrasonografik yapı akut veya kronik duruma göre değişiklik gösterir. Akut prostatitis olgularında prostat boyutunda artış saptanırken, parankim yapısı fokal veya diffüz hipoekojenite sergiler. Kronik prostatitiste ise dokuda hafif-orta düzeyde hiperekojenite belirlenir (Mantziaras ve Luvoni, 2020). Enflamasyon apseye dönüştüğünde apse boşluğu içerisinde hiperekoik bölmeler belirir ve hücresel debrisin yoğunlaşmasıyla anekoik kist içeriği hipoekoik ve heterojen bir görüntü kazanarak enfektif olmayan saf kistlerden ayrılır (Hecht ve Pollard, 2015). Tüm bunlara rağmen prostatitisin patognomik (hastalığa özgü) kesin bir ultrasonografik bulgusu yoktur. Hem kronik prostatitis hem de prostat tümörlerinde mineralize ve kalsifiye parankimal odaklar gelişebilmektedir (Mantziaras, 2020). Prostat tümörü olgularında asimetri, düzensiz prostat kontürü, çevre dokudan yetersiz ayrım ve akustik gölge veren hiperekoik odaklar dikkati çekse de (Smith, 2008); kronik yangı ile tümör arasındaki kesin ayrım tek başına ultrasonografi ile yapılamaz. Bu durumda kesin tanı için ultrason rehberliğinde ince iğne aspirasyonu veya biyopsi zorunlu hale gelmektedir (Schafer-Somi, 2022; Kaya, 2023). Nitekim geriatrik köpekler üzerinde yapılan kapsamlı çalışmalarda ultrasonografik olarak saptanan asimetri, diffüz karışık ekotekstür, fokal ekojenite değişimleri ve seniliteye bağlı atrofik prostat görünümlerinin altında bile ciddi neoplazi veya prostatitis olgularının yatabildiği kanıtlanmıştır (Oltu ve Kibar, 2009).

5. Radyasyon Güvenliği ve Korunma

5.1. Personelin Radyasyondan Korunması (ALARA Prensibi)

Veteriner radyolojide temel hedef; hastanın, radyoloji personelinin ve halkın gereksiz radyasyon maruziyetini önlerken, teşhis için gerekli maksimum bilgiyi en düşük dozla elde etmektir. Bu amaç doğrultusunda uygulanan uluslararası standart ALARA, yani Mümkün Olan En Düşük Seviye prensibidir. Bu prensip, radyasyondan korunmada mesafe, zaman ve zırhlama olmak üzere üç temel fiziki değişkene dayanır. Mesafe kuralına göre, radyasyon kaynağından uzaklaştıkça maruz kalınan doz mesafenin karesiyle

ters orantılı olarak azalır. Personel, çekim sırasında x-ışını kaynağından olabildiğince uzak durmalı ve ellerini kesinlikle primer ışın demeti içine sokmamalıdır. Kasetler kesinlikle elle tutulmamalı, cihaz kolimatörleri yardımıyla ışınlama alanı sadece incelenecek bölge ile sınırlandırılmalıdır. Zaman ve sabitleme açısından personelin radyasyona maruziyet süresi, çekilen röntgen sayısıyla doğrudan ilişkilidir. Bu süreyi en aza indirmek için hastanın çalışanlar tarafından manuel olarak tutulmasından olabildiğince kaçınılmalıdır. Bunun yerine kum torbaları, bağlama kayışları ve süngerler gibi mekanik sabitleyiciler kullanılmalı; hayvanın hareketliliği engellenemiyorsa veteriner hekim gözetiminde sedasyon veya anestezi gibi kimyasal yöntemlere başvurulmalıdır. Zırhlama ve koruyucu donanımlar kapsamında ise, işlem sırasında odada bulunması zorunlu olan personel mutlaka 0.25 ila 0.5 mm kurşun eşdeğerine sahip kurşun önlük, kurşun eldiven, tiroit koruyucu ve kurşunlu gözlük kullanmalıdır. Ancak kurşun eldivenlerin, yüksek enerjili primer x-ışını demetini tamamen bloke edemeyeceği, yalnızca vücuttan saçılan radyasyona karşı koruma sağladığı unutulmamalıdır. Ayrıca, 18 yaşından küçüklerin ve hamile kadınların radyografi çekimi sırasında hayvanı tutmasına kesinlikle izin verilmemelidir (TAEK, t.y.; Thrall, 2024).

5.1.1. Kişisel Dozimetre Kullanımı ve Doz Takibi

Radyasyon görevlilerinin aldıkları dozu yasal sınırlar içinde takip edebilmek ve radyasyon güvenliği programının yeterliliğini denetlemek amacıyla pasif kişisel dozimetre kullanımı zorunludur. Dozimetreler, görevlilere imza karşılığı dağıtılır ve kesinlikle kişiye özeldir; geçici olarak dahi başkasının kullanmasına asla izin verilmez. Kurşun önlük giyildiğinde, ortamdaki radyasyon maruziyetini ölçmek için ana dozimetre önlüğün dışında, göğüs veya boyun hizasında taşınmalıdır. Eğer personelin vücut dozu hakkında daha kesin bir tahmin isteniyorsa, önlüğün içine de ikinci bir dozimetre yerleştirilebilir. Personel, kendi tıbbi veya dental radyografi çekimleri esnasında mesleki dozimetresini kesinlikle takmamalıdır; çünkü bu cihazlar tıbbi teşhis maruziyetini değil, sadece mesleki radyasyon maruziyetini ölçmek için tasarlanmıştır.

Dozimetre kayıtları düzenli olarak analiz edilmeli, sonuçlar çalışanlara bildirilmeli ve özellikle hamileliği belirlenmiş çalışanların dozimetreleri mutlaka aylık olarak sıkı şekilde takip edilmelidir (TAEK, t.y.).

5.2. Gebe Hayvanlarda Radyasyon Riskleri ve Tıbbi Gerekçelendirme

X-ışınları, biyolojik dokularda iyonizasyona neden olarak doza bağlı deterministik veya rastgele ortaya çıkabilen stokastik olumsuz etkilere yol açma potansiyeline sahiptir. Bu hücresel iyonizasyon riski nedeniyle, özellikle organogenezis evresindeki gebe hayvanlarda radyasyon maruziyetinden kaçınılması ve erken dönem teşhislerde altın standart olan ultrasonografinin tercih edilmesi esastır. Ancak radyasyondan korunma biliminin temel felsefesi, maruz kalınan düşük düzeyli radyasyonun, elde edilecek büyük bir tıbbi fayda karşılığında tolere edilebilir olmasıdır. Veteriner obstetrikte bu risk; gebeliğin son aşamalarında fötal iskeletin mineralizasyonu tamamlandıktan sonra, yavru sayısını netleştirmek ve fötal baş çapı ile maternal pelvik kanal çapını karşılaştırarak olası bir mekanik distosiyi ekarte etmek amacıyla göze alınır. Annenin ve yavruların doğum sırasındaki hayatta kalma şansını doğrudan artıran bu hayati ve kesin bilgiler, geç gebelik döneminde uygulanan kısa süreli radyografinin olası stokastik risklerinden çok daha ağır bastığı için bu işlem tıbbi olarak gerekçelendirilmiş kabul edilir (Thrall, 2024).

6.Sonuç

Veteriner hekimlikte üreme sisteminin görüntülenmesi hem çiftlik hayvanlarında verimliliğin sağlanması hem de pet hayvanlarında doğru teşhis ve tedavi için vazgeçilmez bir aşamadır. Röntgen ışınlarının keşfinden günümüzün gelişmiş ultrasonografi cihazlarına kadar uzanan bu tarihsel süreç, hekimlere üreme fizyolojisini ve patolojilerini anlama konusunda büyük kolaylıklar sağlamıştır.

Ultrasonografi ve radyografi aslında birbirinin rakibi değil, eksikliklerini kapatarak birbirini tamamlayan iki temel yöntemdir.

Ultrasonografi, radyasyon riski taşımaması ve yumuşak dokuları gerçek zamanlı gösterebilmesi sayesinde özellikle seksüel siklusun takibinde, erken gebelik teşhisinde ve ovaryum kistleri ile pyometra gibi hastalıkların tanısında ilk başvurulması gereken altın standarttır.

Radyografi ise her ne kadar yumuşak dokularda ultrason kadar ayrıntı veremese de gebeliğin son dönemlerinde fötus sayısının kesin olarak belirlenmesinde ve iskelet sisteminin değerlendirilmesinde hâlâ en güvenilir araçtır. Özellikle anne pelvisi ile yavrunun kafa çapının karşılaştırılarak olası bir doğum güçlüğünün öngörülmesi gibi kritik kararlarda radyografinin yeri tartışılmazdır. Ancak bu noktada, veteriner hekimin hem kendi hem de hasta güvenliği için ALARA prensiplerine uyması ve dozimetre kullanımı gibi koruyucu önlemleri ihmal etmemesi yasal ve etik bir zorunluluktur.

Sonuç olarak, iyi bir klinisyenin cihazların çalışma prensiplerine ve türlere özgü anatomik farklılıklara tam anlamıyla hâkim olması büyük önem taşır. Her iki görüntüleme yönteminin avantaj ve dezavantajları bilinerek vakaya en uygun yöntemin seçilmesi; hem hastaya zarar vermeden kesin tanıya ulaşılmasını sağlayacak hem de veteriner hekimliği pratiğinde klinik başarıyı artıracaktır.

KAYNAKLAR

Adler, A. M., & Carlton, R. R. (2001). Principles of radiographic imaging. Delmar Thomson Learning.

Alaçam, E. (Ed.). (2002). Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite (3. baskı).Medisan.

Alonge, S., Melandri, M., Aiudi, G., & Lacalandra, G. M. (2018). Advances in prostatic diagnostics in dogs: The role of canine prostatic specific esterase in early diagnosis of prostatic disorders. Topics in Companion Animal Medicine, 33(4), 105–108.

Biduchak, A., Grytsiuk, M., Chornenka, Z., & Domanchuk, T. (2019). History of roentgenology development. Asklepios (APSNIM), 4(24), 220–224.

Boote, E. J. (2003). AAPM/RSNA physics tutorial for residents: Topics in US: Doppler US techniques: Concepts of blood flow detection and flow dynamics. Radiographics, 23, 1315–1327.

Bretzlaff, K. N. (1993). Development of hydrometra in a ewe flock after ultrasonography for determination of pregnancy. Journal of the American Veterinary Medical Association, 203, 122–125.

Bryan, J. N., Keeler, M. R., Henry, C. J., Bryan, M. E., Hahn, A. W., & Caldwell, C. W. (2007). A population study of neutering status as a risk factor for canine prostate cancer. Prostate, 67(11), 1174–1181.

Browning Carmo, K. (2017). The history of ultrasound and its use at point of care: Neonatal ultrasound in transport. Current Treatment Options in Pediatrics, 3(4), 305–312. https://doi.org/10.1007/s40746-017-0101-0

Bude, R. O., & Rubin, J. M. (1996). Power Doppler sonography. Radiology, 200, 21–23.

Bushberg, J. T., Seibert, J. A., Leidholdt, E. M., Jr., & Boone, J. M. (2012). The essential physics of medical imaging (2nd ed.). Lippincott Williams & Wilkins.

Bushong, S. C. (1997). Radiologic science for technologists (6th ed.). Mosby.

Cazzuli, G., Damian, J. P., Molina, E., & Pessina, P. (2021). Post-castration prostatic involution: A morphometric and endocrine study of healthy canines and those with benign prostatic hyperplasia. Reproduction in Domestic Animals, 57(2), 157–164.

Cunto, M., Mariani, E., Guido, E. A., Ballotta, G., & Zambelli, D. (2019). Clinical approach to prostatic diseases in the dog. Reproduction in Domestic Animals, 54(6), 815–822.

Curry, T. S., III., Dowdy, J. E., & Murry, R. C., Jr. (1990). Ultrasound. In Christensen's physics of diagnostic radiology (4th ed., pp. 323–371). Lea & Febiger.

England, G. C., Russo, M., & Freeman, S. L. (2009). Follicular dynamics, ovulation, and conception rates in bitches. Reproduction in Domestic Animals, 44(Suppl. 2), 53–58.

Evans, H. E., & Christensen, G. C. (1993). The urogenital system. In Miller's anatomy of the dog (pp. 514–516). W. B. Saunders.

Feeney, D. A., Johnston, G. R., Klausner, J. S., Perman, V., Leininger, J. R., & Tomlinson, M. J. (1987). Canine prostatic disease–comparison of radiographic appearance with morphologic and microbiologic findings: 30 cases (1981–1985). Journal of the American Veterinary Medical Association, 190(8), 1018–1026.

Feldman, M. K., Katyal, S., & Blackwood, M. S. (2009). US artifacts. Radiographics, 29, 1179–1189.

Foster, R. A. (2012). Common lesions in the male reproductive tract of cats and dogs. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 42(3), 527–545.

Fricke, P. M. (2002). Scanning the future—ultrasonography as a reproductive management tool for dairy cattle. Journal of Dairy Science, 85(8), 1918–1926.

Gonzalez-Bulnes, A., Pallares, P., & Vazquez, M. I. (2010). Ultrasonographic imaging in small ruminant reproduction. Reproduction in Domestic Animals, 45(Suppl. 2), 9–20. https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2010.01640.x

Griffin, P. G., & Ginther, O. J. (1992). Research applications of ultrasonic imaging in reproductive biology. Journal of Animal Science, 70(3), 953–972.

Hangiandreou, N. J. (2003). AAPM/RSNA physics tutorial for residents. Topics in US: B-mode US: basic concepts and new technology. Radiographics, 23, 1019–1033.

Hecht, S., & Pollard, R. (2015). Male reproductive tract. In D. Penninck & M. d'Anjou (Eds.), Atlas of small animal ultrasonography (pp. 423–455). Wiley-Blackwell.

Hesselink, J. W. (1993). Incidence of hydrometra in dairy goats. Veterinary Record, 132, 110–112.

IMV Imaging. (n.d.). Farm ultrasonography of the bovine ovary. https://www.imv-imaging.com/en/academy/farm-ultrasonography-of-the-bovine-ovary/

Karsavuranoğlu, G., Sarıbay, M. K., Gözer, A., & Bahan, O. (2022). İneklerde ovaryum kistlerinin tanısı, tedavisi ve korunma yöntemleri. Bahri Dağdaş Hayvancılık Araştırma Dergisi, 11(2), 121–136.

Kaya, M. (2023). Canine prostatic disease: Etiology, diagnosis, treatment. Turkish Veterinary Journal, 5(1), 19–32. https://doi.org/10.51755/turkvetj.1291777

Kaya, M., Şen, Y., & Bumin, A. (2012). Köpeklerde prostat hastalıklarının Doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi. XIII. Veteriner Cerrahi Kongresi, 229–230.

Kaya, T. (2017). Radyografinin temel prensipleri ve radyografik yorumda temel ilkeler. Türk Radyoloji Seminerleri, 5, 1–22. https://doi.org/10.5152/trs.2017.507

Kaya, T., Özkan, R., & Adapınar, B. (1997). Temel radyoloji tekniği (3. bs.). Güneş & Nobel.

Kirberger, R. M. (1995). Imaging artifacts in diagnostic ultrasound – a review. Veterinary Radiology & Ultrasound, 36, 297–306.

Kremkau, F. W. (1998). Transducers. In Diagnostic ultrasound: Principles and instrumentation (pp. 79–140). W. B. Saunders Company.

Kremkau, F. W. (2011). Sonography: Principles and instruments (8th ed.). Elsevier Saunders.

Küçükaslan, Ö., Melikoğlu Gölcü, B., & Yerlikaya, N. (2018). Türkiye'de veteriner radyolojinin başlangıcı ve Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesindeki tarihsel gelişimi. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 65(2), 163–170. https://doi.org/10.1501/Vetfak_0000002844

Levy, X., Nizanski, W., Heimendahl, A., & Mimouni, P. (2014). Diagnosis of common prostatic conditions in dogs: An update. Reproduction in Domestic Animals, 49(2), 50–57.

Mali, A. B., Amle, M. B., Markandeya, N. M., & Kumawat, B. L. (2019). Comparative efficacy of trans-rectal and trans-abdominal ultrasonography for early diagnosis of pregnancy and embryonic ageing in goats. Indian Journal of Small Ruminants, 25(2), 171–175.

Mali, A. B., Mehar, R. M., Kapane, S. H., & Hadimani, M. R. (2022). Scanning the future: Veterinary reproductive ultrasonography. Animal Reproduction Update, 2(1), 10–16. https://doi.org/10.48165/aru.2022.1201

Mantis, P. (2008). Ultrasonography of the urinary and genital system of the dog and cat. Iranian Journal of Veterinary Surgery, 63–71.

Mantziaras, G. (2020). Imaging of the male reproductive tract: Not so easy as it looks like. Theriogenology, 150, 490–497.

Mantziaras, G., & Luvoni, G. C. (2020). Advanced ultrasound techniques in small animals reproduction imaging. Reproduction in Domestic Animals, 55(2), 17–25.

Martin, D. J., Wells, I. T. P., & Goodwin, C. R. (2015). Physics of ultrasound. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 16, 132–135.

Mialot, J. P., Saboreau, L., Gueraud, J. M., Prendere, E., Parizot, D., Pirot, G., Duquesnel, R., Petat, M., & Chemineau, P. (1991b). La pseudogestation chez la chévre. Recueil de Médecine Vétérinaire, 167, 383–390.

Newman, P. G., & Rozycki, G. S. (1998). The history of ultrasound. Surgical Clinics of North America, 78(2), 179–195. https://doi.org/10.1016/S0039-6109(05)70308-X

Oltu, K., & Kibar, M. (2009). Geriatrik köpeklerde prostat hastalıklarının belirlenmesi ve prevalansı. Sağlık Bilimleri Dergisi, 18(1), 25–32.

Palmieri, C., Fonseca-Alves, C. E., & Laufer-Amorim, R. (2022). A review on canine and feline prostate pathology. Frontiers in Veterinary Science, 9, 881232.

Park, R. D., Nyland, T. G., Lattimer, J. C., et al. (1981). B-mode gray-scale ultrasound: Imaging artifacts and interpretation principles. Veterinary Radiology, 22, 204–210.

Petterson, H. (1995). A global textbook of radiology. Nicer Institute.

Pierson, R. A., & Ginther,O. J. (1984). Ultrasonography of the bovine ovary. Theriogenology, 21(3), 495–504.

Prabhu, S. J., Kanal, K., Bhargava, P., et al. (2014). Ultrasound artifacts: Classification, applied physics with illustrations, and imaging appearances. Ultrasound Quarterly, 30, 145–157.

Putman, C. E., & Ravin, C. E. (1994). Textbook of diagnostic imaging. W. B. Saunders Company.

Ribadu, A. Y., & Nakao, T. (1999). Bovine reproductive ultrasonography: A review. Journal of Reproduction and Development, 45(1), 13–28.

Roentgen, W. (1995). On a new kind of rays. Veterinary Radiology & Ultrasound, 36(5), 371–374.

Schäfer-Somi, S. (2022). Diseases of the canine prostate gland. In Recent advances in canine medicine. IntechOpen. https://doi.org/10.5772/intechopen.105835

Schnelle, G. B. (1954). The history of veterinary radiology. Journal of the American Veterinary Medical Association, 124(923), 118–121.

Semacan, A., Kaymaz, M., Fındık, M., Rişvanlı, A., & Köker, A. (Eds.). (2015). Çiftlik hayvanlarında doğum ve jinekoloji (2. baskı). Medipres Yayınları.

Seiler, G. S., & Thrall, D. E. (2024). Thrall's textbook of veterinary diagnostic radiology (8th ed.). Elsevier.

Sharma, A., & Sood, P. (2019). Follicular dynamics in goats. The Haryana Veterinarian, 58(SI), 1–7.

Smith, J. (2008). Canine prostatic disease: A review of anatomy, pathology, diagnosis, and treatment. Theriogenology, 70(3), 375–383.

Suguna, K., Mehrotra, S., Agarwal, S. K., Hoque, M., Singh, S. K., Shanker, U., & Sarath, T. (2008). Early pregnancy diagnosis and embryonic and fetal development using real-time B mode ultrasound in goats. Small Ruminant Research, 80, 80–86.

Thrall, D. E. (Ed.). (2023). Textbook of veterinary diagnostic radiology (8th ed.). Saunders.

Tuncel, E. (2008). Klinik radyoloji (Genişletilmiş 2. bs.). Güneş-Nobel.

Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (TAEK). (n.d.). Veterinerlikte radyoloji uygulamaları için radyasyondan korunma programının hazırlanmasına ilişkin kılavuz (RSGD-KLV-024).

Wood, M. M., Romine, L. E., Lee, Y. K., et al. (2010). Spectral Doppler signature waveforms in ultrasonography: A review of normal and abnormal waveforms. Ultrasound Quarterly, 26, 83–99.

BÖLÜM 2

EVCİL HAYVANLARIN BESLENMESİNDE GASTROİNTESTİNAL MİKROBİYOM

Hıdır GÜMÜŞ[1]

1- Giriş

"Mikrobiyom" kavramı geleneksel olarak belirli bir habitatta veya üzerinde yaşayan tüm mikroorganizmaların toplu genetik materyali olarak tanımlanır (Lederberg ve McCray, 2001; Watson ve Guyer, 2009). Günümüzde ise terim daha geniş bir anlamda

[1] Doç. Dr., Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-7077-1036, hgumus@mehmetakif.edu.tr

kullanılmakta; mikroorganizmaların kendilerini, genetik materyallerini, ürettikleri metabolitleri ve yaşadıkları ortamı kapsamaktadır (Berg ve ark., 2020). Bu bölümde, topluluğu oluşturan canlıların kompozisyonu için "mikrobiyota", bu canlıların genlerini ve işlevlerini de içeren bütün için de "mikrobiyom" terimi kullanılmıştır.

Mikrobiyomun hem insanların hem de evcil hayvanların sağlığı üzerindeki geniş kapsamlı ve çoğu zaman derin etkileri göz önüne alındığında, gastrointestinal (Gİ) mikrobiyom benzersiz metabolik yeteneklere sahip bir organ olarak kabul edilmektedir (Possemiers ve ark., 2011). Gİ mikrobiyota, ağız boşluğundan rektuma kadar uzanan sindirim sisteminde yaşayan trilyonlarca mikroorganizma hücresinden oluşmaktadır. Mevcut araştırmaların büyük bir kısmı ve bu bölümün temel odak noktası bakteriyel popülasyonlar olsa da, mikrobiyom ekosisteminin mantarları, arkeleri, virüsleri ve protozoonları da barındıran geniş bir biyoçeşitliliğe sahip olduğu unutulmamalıdır. Mikrobiyom konağın fizyolojisini, anatomisini, davranışını, üremesini ve genel kondisyonunu etkiler (Bordenstein ve Theis, 2015). Gİ mikrobiyom besinlerin sindirimini ve parçalanmasını kolaylaştırır; kısa zincirli yağ asitleri (SCFA), ikincil safra asitleri ve vitaminlerin sentezinde rol oynar; bağışıklık ve inflamatuar yanıtlar üzerinde de etkilidir (Tizard ve Jones, 2018). Konak organizma ise mikrobiyoma yaşam alanı sağlar: ortamın sıcaklığını ve oksijen düzeyini düzenler, peristaltizmi kontrol eder ve patojenlere karşı savunmada rol oynar.

Bu kitap bölümünde; (i) mikrobiyomun bağırsak boyunca dağılımı ve türler arası farklar, (ii) mikrobiyomu değerlendirmede kullanılan metrikler ve postbiyotikler, (iii) diyet bileşenleri (karbonhidrat ve lif, protein, yağ), diyet tipleri ve pro-, pre- ve sinbiyotikler ve (iv) beslenmenin mikrobiyom aracılığıyla sağlık ve hastalıktaki rolü derlenmiştir.

2- Mikrobiyomun Dağılımı ve Türler Arası Farklar

Mikrobiyota kompozisyonu Gİ kanal boyunca homojen bir dağılım göstermez; aksine her bir bağırsak segmenti kendi mikro ortamını yansıtan özgün bir mikrobiyal topluluğa ev sahipliği yapar (Pilla ve Suchodolski, 2020). Bu dağılım; pH düzeyi, oksijen ve besin gradyanlarının yanı sıra diyet kompozisyonu, antimikrobiyal ajan kullanımı, mukus tabakasının yapısı ve konak bağışıklık sisteminin aktivasyonu gibi faktörlerle şekillenir (Donaldson ve ark., 2016). Oksijen düzeyi bağırsak boyunca azaldıkça, ince bağırsakta aerobik ve fakültatif anaerobik mikroorganizmalar; sekum ve kolonun alt segmentlerinde ise fakültatif ve zorunlu anaerobik türler baskın hale gelir (Pilla ve Suchodolski, 2020). Sağlıklı köpeklerde *Proteobacteria* filumu duodenumda kolon ve rektuma kıyasla daha yoğun bulunurken, *Lachnospiraceae* ve *Ruminococcaceae* familyalarının oranı kalın bağırsakta artmaktadır. Besin ortamı da segmentler arasında farklılık gösterir: ince bağırsakta amino asit ve piruvat derişimi yüksekken, kalın bağırsakta fenol yapılı karboksilik asitlerin konsantrasyonu daha yüksektir (Honneffer ve ark., 2017). Sistemin en kapsamlı ve en karmaşık mikrobiyal ekosistemi kolonda yer alır. Sistemin en kapsamlı ve en kompleks mikrobiyal ekosistemi kolonda yer alır. Oksijen düzeyinin bağırsak boyunca azalmasına paralel olarak, ince bağırsakta aerobik ve fakültatif anaerobik mikroorganizmalar; sekum ve kolonun alt segmentlerinde ise fakültatif ve zorunlu anaerobik türler baskındır (Pilla & Suchodolski, 2020). Gİ kanaldan, özellikle ince bağırsaktan ve mukozadan örnekleme yapmak zor bir prosedür olduğundan, araştırmalarda materyal olarak çoğunlukla dışkı numuneleri kullanılır. Dışkı mikrobiyotası ağırlıklı olarak kolon lümenindeki toplulukları yansıttığından, ince bağırsak ve mukozaya tutunmuş toplulukları tam olarak temsil etmeyebileceği akılda tutulmalıdır.

Sağlıklı köpeklerin mikrobiyotasında baskın olan filumlar (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* ve *Fusobacteria*) insan

mikrobiyotasıyla benzerlik gösterse de (Swanson ve ark., 2011), inflamatuar bağırsak hastalığı (İBH) tanısı konmuş köpeklerin mikrobiyota profili, İBH'li insanların profilinden büyük ölçüde farklıdır (Vázquez-Baeza ve ark., 2016). Kediler zorunlu etobur olup yüksek proteinli gıdalara gereksinim duyarken, köpekler omnivor beslenmeye uyum sağlamış olup karbonhidratlı gıdaları daha iyi sindirebilir (Deng ve Swanson, 2015). Her iki türün mikrobiyota kompozisyonu genel anlamda benzerlik gösterse de, 46 kedi ile 192 köpeğin mikrobiyota profillerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kedilerde alfa çeşitliliğinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada köpeklerde *Enterococcus*, *Fusobacterium* ve *Megamonas*; kedilerde ise *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* ve *Collinsella* cinslerinin daha yoğun bulunduğu rapor edilmiştir (Jha ve ark., 2020). Bu çalışmanın, ev ortamında yaşayan hayvanlardan doğrudan tüketiciye dönük bir yaklaşımla toplanan örneklere dayandığı ve diyet ile yaşam koşullarının büyük olasılıkla standardize edilmediği göz önünde bulundurulmalıdır. Tür farklarının yanı sıra yaş ve yaşam evresi (yavru, yetişkin, yaşlı), ırk ve vücut büyüklüğü, antibiyotik kullanımı ve çevresel etmenler de mikrobiyota kompozisyonundaki bireyler arası farklılığa katkıda bulunur.

3- Mikrobiyomu Değerlendirmeye Yönelik Metrikler

Mikrobiyom araştırmalarından elde edilen verilerin doğru yorumlanabilmesi, mikrobiyal profilin değerlendirilmesinde kullanılan metriklerin kavramsal çerçevesinin anlaşılmasına bağlıdır. Literatürde mikrobiyomu karakterize etmek amacıyla hem kompozisyonel (yapısal) hem de fonksiyonel (işlevsel) özellikleri yansıtan çeşitli ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır (Bäckhed ve ark., 2012). Bugüne kadar kedi ve köpekleri kapsayan çalışmaların büyük çoğunluğu, mikrobiyomu tanımlarken veya konak sağlığı ile ilişkisini incelerken fonksiyonel analizlerden ziyade mikrobiyal kompozisyon ölçümlerine odaklanmıştır.

Kompozisyon ölçümleri, çeşitli mikrobiyal taksonların göreceli (nispi) bolluğunu ve disbiyoz değerlendirmelerini içerebilir. Disbiyoz, komensal mikrobiyotanın konağa zarar verecek şekilde değişmiş kompozisyonu olarak tanımlanmaktadır (Staley ve ark., 2018). Ayrıca bir topluluğun kendi içindeki (alfa çeşitlilik) ve topluluklar arasındaki (beta çeşitlilik) dağılımını, taksonomik zenginliğini ve düzgünlüğünü yansıtan çeşitlilik metrikleri de sıklıkla kullanılmaktadır (Staley ve ark., 2018).

Mikrobiyal kompozisyon ölçümleri oldukça yaygın kullanılsa da bazı temel metodolojik kısıtlılıklar barındırmaktadır. Örneğin bireyler arası (inter-bireysel) mikrobiyom varyasyonu, aynı bireyin zaman içindeki (intra-bireysel) varyasyonundan çok daha yüksektir. Bireyler arasındaki bu yüksek varyasyon, sağlığı veya hastalığı güvenilir biçimde temsil eden standart mikrobiyom kompozisyonlarının tanımlanmasını zorlaştırmakta ve popülasyonlar arası çalışmalarda tekrarlanabilirliği (reprodüktibilite) sınırlandırmaktadır. Bu nedenle mikrobiyom sağlığının yalnızca taksonomik veya kompozisyonel yapı üzerinden değil, metabolik işlevsellik üzerinden değerlendirilmesinin daha uygun olabileceği öne sürülmektedir. İnsan mikrobiyomuna yönelik çalışmalarda, belirli vücut bölgelerine yerleşmiş mikrobiyal topluluklarda birden fazla taksonun aynı metabolik işlevi yerine getirebildiği (fonksiyonel yedeklilik) saptanmıştır. Bu durum, ekosistemde fonksiyonel kapasitenin korunmasının topluluk kompozisyonunun korunmasından daha kritik olabileceğine işaret etmektedir (Lloyd-Price ve ark., 2017). Fonksiyonel ölçümler yüksek analiz maliyetleri ve analiz karmaşıklığı gibi operasyonel kısıtlılıklara tabi olsa da, mikrobiyomu bütüncül biçimde karakterize etmek için bu ileri analitik yöntemlerin kullanım sıklığı giderek artmaktadır.

Fonksiyonel bir mikrobiyomun en önemli çıktılarından biri, konak fizyolojisini doğrudan değiştirme kapasitesine sahip olan ve

“postbiyotik” olarak adlandırılan bakteriyel metabolitlerdir. Temel olarak mikrobiyal metabolizmanın son ürünleri olan postbiyotikler, beslenme fizyolojisi bağlamında, konak tarafından enzimatik olarak sindirilemeyen diyet bileşenlerinin mikrobiyal fermantasyona substrat oluşturmak üzere kolona geçmesi sonucunda üretilir. Postbiyotik profil yalnızca sindirilmeden kolona ulaşan (bypass) karbonhidratlar, lipitler ve protein fraksiyonlarından elde edilen metabolitlerle sınırlı değildir; sekonder bitki metabolitleri gibi spesifik diyet bileşenlerinin mikrobiyal biyotransformasyon türevlerini de kapsar. Sentezlenen bu biyoaktif metabolitler, öncül bileşiğin kimyasal yapısına bağlı olarak konak üzerinde yararlı (sağlığı geliştirici) veya zararlı fizyolojik etkilere yol açabilir (Tablo 1). Burada “postbiyotik” terimi, literatürde yaygın olduğu şekliyle mikrobiyal metabolitleri ifade edecek biçimde kullanılmıştır; ISAPP uzlaşı tanımı ise postbiyotiği, konağa sağlık yararı sağlayan cansız mikroorganizmaların ve/veya bileşenlerinin preparatı olarak tanımlamaktadır (Salminen ve ark., 2021).

Tablo 1. Evcil hayvan sağlığını etkileyebilecek postbiyotik örnekleri

Postbiyotik	Besin substratı	Hedef sistem	Etki mekanizması
Asetat, propiyonat (SCFA)	Karbonhidrat; sindirilemeyen polisakkaritler	Nöroendokrin; sistemik enerji	Tokluğu artırır; hepatik lipogenez (asetat) ve glukoneogenez (propiyonat) için substrattır
Bütirat (SCFA)	Karbonhidrat; sindirilemeyen polisakkaritler	Kolon	Kolonositler için enerji substratıdır; epigenetik modülasyon sağlar; kolon elektrolit dengesini, hareketlilik ve kan akışını düzenler
İndol, indol-3-propiyonat	Protein; triptofan	Kolon, nöroendokrin	Epitel sıkı bağlantı direncini ve bariyer bütünlüğünü artırır; inflamasyon belirteçlerini azaltır; GLP-1 salgısını modüle eder
Poliaminler	Protein; arginin, lizin	Kolon	Bağırsak epitel yaşlanmasını geciktirir; bariyer işlevini korur
İzobütirat (bSCFA)	Protein; valin	Kolon	Aç kolonositleri bütirattan daha verimli ve hızlı besler
Hidrojen sülfür	Protein; sistein, metiyonin, taurin	Kolon	Bütirat oksidasyonunu azaltır; ülseratif kolitle ilişkilidir
Üremik toksinler (indoksil sülfat vb.)	Protein; triptofan, fenilalanin, tirozin	Böbrek	Proinflamatuardır; böbrek işlevindeki azalmayı şiddetlendirir
İkincil safra asitleri (deoksikolik asit, litokolik asit)	Yağ; birincil safra asitleri (konak kaynaklı)	Kolon; bağışıklık sistemi	Epitel işlevi ve bağışıklık yanıtı üzerinde düzenleyici rol oynar; kronik enteropatide diyetle sağlanan remisyon ikincil safra asidi düzeylerinin artışıyla ilişkilidir
10-hidroksi-*cis*-12-oktadesenoik asit	Yağ; linoleik asit	Ağız, deri	Deneysel modellerde diş eti epitel bariyer bütünlüğünü artırır; dermal atopiyi azaltır

Not: SCFA: kısa zincirli yağ asidi; bSCFA: dallı zincirli kısa zincirli yağ asidi.

Dışkıda ölçülen SCFA düzeylerinin yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır: SCFA'ların büyük bölümü kolonda emildiğinden, dışkı konsantrasyonları kolondaki üretimi tam olarak yansıtmaz.

4- Besleme ve Mikrobiyom

Diyet, mikrobiyom kompozisyonunu ve işlevini değiştirmek için kullanılabilecek en önemli çevresel etkenlerden biridir. İnsanlarda yapılan bir çalışmada, yalnızca hayvansal ya da yalnızca bitkisel kaynaklı besinlerden oluşan diyetlerin kısa süreli tüketiminin bile mikrobiyal topluluk yapısını değiştirebildiği gösterilmiştir (David ve ark., 2014). Köpeklerde ise bulgular, tek tek diyet içeriklerinden ziyade toplam makro besin kompozisyonunun mikrobiyota üzerinde daha belirleyici olabileceğine işaret etmektedir. Nitekim gıdaya yanıtlı enteropatisi olan köpeklerde, yalnızca bitkisel protein kaynakları kullanılarak hazırlanan ekstrüde diyet, benzer makro besin içeriğine sahip karma diyete kıyasla Gİ mikrobiyomda anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (Bresciani ve ark., 2018).

Sağlıklı köpeklerde yürütülen ve dört farklı terapötik kuru diyetin (kilo kontrolü, renal destek, düşük yağlı ve hipoalerjenik) 21 günlük periyotta karşılaştırıldığı bir *in vivo* çalışmada, makro besin profilinde en belirgin farklılıkları (yüksek protein ve lif oranları) barındıran kilo kontrolü diyeti, mikrobiyota kompozisyonunda da en belirgin değişikliğe yol açmıştır. Artan protein düzeyi *Fusobacteria* artışıyla paralellik gösterirken, artan lif düzeyi SCFA üreticisi *Bacteroides*, *Prevotella* ve *Faecalibacterium* cinslerindeki artışla ilişkilendirilmiştir (Mori ve ark., 2019).

Köpeklerde yapılan mikrobiyom çalışmalarının çoğunluğu, ticari mama pazarına egemen olan ekstrüde diyetler üzerine yoğunlaşmıştır; çiğ et bazlı ve ev yapımı diyetlerin kullanımı düşük olmakla birlikte giderek artmaktadır. Bu bölümde diyet bileşenleri

(karbonhidrat ve lif, protein, yağ), diyet tipleri ve pro-, pre- ve sinbiyotikler sırasıyla ele alınmış; her başlıkta köpek ve kedilerde elde edilen bulgular birlikte sunulmuştur

Karbonhidratlar ve Diyet Lifi

Kompleks karbonhidratlar, üç veya daha fazla şeker biriminden oluşan oligosakkaritler (genellikle 3-10 birim) ve polisakkaritlerdir (genellikle 10'dan fazla birim). İnce bağırsakta sindirilemeyen diyet lifi, rezistan nişasta ve oligosakkaritler kolona ulaşarak mikrobiyal fermantasyon için substrat oluşturur. Evcil hayvan gıdalarında pancar küspesi gibi geleneksel kaynakların yanı sıra mısır, meyve, pirinç, yulaf ve arpa lifleri de kullanılmaktadır (De Godoy ve ark., 2013). Farklı diyet lifi kaynaklarının köpek ve kedilerde dışkı mikrobiyotası üzerindeki başlıca etkileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Köpekler ve kedilerde farklı lif türlerinin dışkı mikrobiyotası üzerindeki başlıca etkileri

Tür	Lif türü	Başlıca bulgular
Köpek	Pancar küspesi	↓ *Erysipelotrichi*, *Fusobacteria*; ↑ *Firmicutes*, *Clostridia*
Köpek	İnülin	↓ *Enterobacteriaceae*; ↑ *Megamonas*, *Lactobacillus*
Köpek	Patates lifi	↓ *Prevotella*, *Fusobacterium*; ↑ *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, dışkı asetat, propiyonat ve bütirat
Köpek	Maya hücre duvarı	↑ *Bifidobacterium*
Kedi	FOS + GOS	↑ *Bifidobacterium*, toplam SCFA, bütirat ve valerat
Kedi	İnülin	↓ *Faecalibacterium*, *Fusobacterium*; ↑ *Bifidobacterium*
Kedi	Selüloz	Değişiklik yok
Kedi	Pektin	↑ *Firmicutes*

Tür	Lif türü	Başlıca bulgular
Kedi	İnülin + selüloz	↓ *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*; ↑ *Prevotella*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Megamonas*

Not: ↑ Artan, ↓ Azalan. FOS: fruktooligosakkarit; GOS: galaktooligosakkarit.

Köpeklerde inülin tipi fruktanların, aşırı kilolu köpeklerde dışkı SCFA düzeyini ve ikincil safra asidi konsantrasyonlarını artırdığı ve *Enterobacteriaceae* popülasyonunu baskılayabileceği bildirilmiştir (Alexander ve ark., 2018). Patates lifi *Faecalibacterium* oranını yükseltmiş (Panasevich ve ark., 2015), fruktooligosakkarit (FOS) ise *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'u artırıp *C. perfringens*'i azaltmıştır (Swanson ve ark., 2002). FOS'un etkisi diyet proteiniyle etkileşir: dışkı *Bifidobacterium* düzeyi düşük proteinli diyette daha düşük, yüksek proteinli diyette daha yüksek ölçülmüştür (Pinna ve ark., 2018). Lif katkısının etkisi diyetin temel bileşimine de bağlıdır: tahıl bakımından zengin ve hidrolize et bazlı iki diyete lif eklenmesi her ikisinde de dışkı kalitesini artırmış, ancak hidrolize et diyetinde SCFA'lar artarken tahıllı diyette bSCFA'lar azalmıştır (Jackson ve Jewell, 2018).

Kedilerde ise lif kaynaklarının etkisini inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır ve bazı çalışmalarda mikrobiyota esas olarak değişmemiştir (Barry ve ark., 2012). Buna karşılık FOS+GOS ve inülin gibi prebiyotik liflerin *Bifidobacterium*'u artırdığı bildirilmiştir (Tablo 2).

Protein

Protein kaynakları yalnızca amino asit bileşimi bakımından değil, mikro ve makro besin içerikleri bakımından da farklıdır ve bu farklılıklar Gİ mikrobiyomu etkileyebilir. Protein kalitesi (amino asit profili ve sindirilebilirlik), miktarı ve proteinin karbonhidrat gibi diğer enerji veren besinlere oranı hem konak hem de mikrobiyal metabolizma açısından önemlidir; çünkü konak tarafından sindirilemeyen protein alt Gİ kanalda mikrobiyom tarafından

metabolizma için uygun hale gelir. Yukarıda anılan çalışmada artan protein düzeyinin *Fusobacteria* artışıyla paralellik gösterdiği belirtilmiştir (Mori ve ark., 2019). Jackson ve Jewell (2018) ise hem doğal hem de hidrolize protein kaynaklarını birlikte incelemiş ve mikrobiyota değişikliklerinin yalnızca protein türüne değil, protein:karbonhidrat oranına da bağlı olduğunu ifade etmiştir. Hidrolize proteinli bir gıdanın sağlıklı ve gıdaya duyarlı kronik enteropatili köpeklerin mikrobiyota bileşimini değiştirmediği bildirilmiştir (Pilla ve ark., 2019).

Sindirilebilirliği düşük proteinlerin aşırı tüketimi, kolondaki bakterilere ulaşan protein miktarını artırır. Amino asitlerin mikrobiyal parçalanması (proteolitik fermantasyon) sonucu ortaya çıkan ürünlerin bir kısmı zararlı etkiler gösterebilir (örneğin hidrojen sülfür ve üremik toksinler; Tablo 1); buna karşılık triptofandan sentezlenen indol gibi bazı bileşikler konak-mikrobiyom bağışıklık dengesine (homeostazisine) olumlu katkı sağlar (Alexeev ve ark., 2018). Bu nedenle bağırsaktaki karbonhidrat fermantasyonu (sakkarolitik fermantasyon) ile protein fermantasyonu (proteolitik fermantasyon) arasındaki denge, mikrobiyomun hayvan sağlığını nasıl etkilediğini belirlemede önem taşır (Holmes ve ark., 2017).

Kedilerde yüksek proteinli ve düşük karbonhidratlı (YP/DK) diyetlerin hem ekstrüde hem de çiğ formları, geleneksel orta proteinli ekstrüde diyetlerle karşılaştırılmıştır. Sütten kesim dönemindeki yavru kedilerde, YP/DK formülasyonlu ekstrüde diyetler ile orta protein/orta karbonhidrat içerikli diyetlerin Gİ mikrobiyom üzerindeki etkileri özellikle değerlendirilmiştir. YP/DK diyeti tüketen grupta mikrobiyal tür çeşitliliği artmış ve temel bütirat üreticisi olarak bilinen beş farklı cinsin yoğunluğunda yükselme saptanmıştır (Hooda ve ark., 2013). Bütirat üreticilerinden *Clostridium* ve *Eubacterium* cinsleri bütirat sentezini hem karbonhidrat hem de protein metabolizması üzerinden gerçekleştirebilirken; *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* ve *Blautia*

cinsleri bütiratı karbonhidrat fermantasyonuna dayalı yolak aracılığıyla sentezler (Hooda ve ark., 2013; Vital ve ark., 2015). İki diyet arasındaki fark, amino asit biyosentezi ve metabolizmasını da içeren 194 metabolik yolu etkilemiştir. Bu bulgu, protein:karbonhidrat oranının bağırsak mikrobiyomunun işlevi üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermekle birlikte, hücresel düzeydeki metabolit farklılıklarının sağlığa yansımaları henüz tam olarak kanıtlanamamıştır (Deusch ve ark., 2014).

Yağ

Yağın mikrobiyom üzerindeki rolü, protein ve karbonhidratlara kıyasla çok daha az bilinmektedir ve mevcut verilerin çoğu, yüksek yağlı diyetlerin insan veya fare mikrobiyotası üzerindeki etkilerine dayanmaktadır (Martinez ve ark., 2017; Shen ve ark., 2014). Köpeklerde yüksek yağlı ve yüksek nişastalı diyetler karşılaştırıldığında dışkı SCFA düzeyleri farklı bulunmamıştır (Schauf ve ark., 2018). Linoleik asidin bağırsaktaki mikrobiyal metabolizması, sağlığı destekleyebilecek postbiyotik metabolitlerin üretimine katkı sağlayabilir. Örneğin linoleik asit kaynaklı bakteriyel bir metabolitin, deneysel modelde periodontopatik bakterilerin yol açtığı dişeti epiteli bariyer hasarını azalttığı gösterilmiştir (Yamada ve ark., 2018). Gelecekte lipitlerin doğrudan kalın bağırsağa (kolona) ulaştırılmasını hedefleyen araştırmalar, bu stratejinin hayvan sağlığını iyileştirme potansiyeli olan yağ asidi postbiyotiklerinin üretimini artırmada başarılı olup olmadığını ortaya koyacaktır.

Diyet Tipleri: Ekstrüde, Çiğ Et Bazlı, Konserve ve Ev Yapımı Diyetler

Ekstrüde diyetler, ticari mama pazarına egemen olduğundan mikrobiyom çalışmalarında en sık referans diyet olarak kullanılmıştır. Kedilerde konserve diyetler ise genellikle tek başına veya ekstrüde mamalarla kombine edilerek rasyona dahil edilen alternatif bir yüksek protein kaynağı niteliğindedir. Ev yapımı

diyetlerin mikrobiyom üzerindeki etkisine ilişkin sistematik veriler, bu bölümde ele alınan çalışmalarda sınırlıdır.

Çiğ et bazlı diyetler (ÇEBD), ekstrüde diyetlere kıyasla daha yüksek oranda protein, daha düşük düzeylerde karbonhidrat ve lif içerir. ÇEBD ile beslenen hayvanların bağırsak mikrobiyotası ve metabolik profili, ısıl işlem görmüş ekstrüde kuru mamalarla beslenenlerden farklıdır (Butowski ve ark., 2019; Schmidt ve ark., 2018). Bu diyetlerle beslenen köpeklerde *Firmicutes* (Schmidt ve ark., 2018) ve *Bacteroidetes* (Bermingham ve ark., 2017) filumları genel olarak azalırken, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* ve protein metabolizmasıyla ilişkili cinslerde artış rapor edilmiştir. Bir yıldan uzun süredir çiğ beslenme protokolü uygulanan köpeklerde mikrobiyota çeşitliliğinde (alfa çeşitliliği) artış ile eş zamanlı olarak, protein metabolizması üzerinden bütirat sentezleme yeteneğine sahip *Clostridium perfringens* ve *Fusobacterium varium* popülasyonlarında yükselme saptanmıştır. Bu bulgu, mikrobiyal sistemin diyete karşı geliştirdiği uzun süreli bir uyum mekanizması olarak yorumlanmıştır (Kim ve ark., 2017); ancak bu türlerin (özellikle *C. perfringens*) fırsatçı patojen potansiyeli de bulunduğundan söz konusu artışın sağlık açısından anlamı belirsizdir. Kedilerde ise çiğ kırmızı et bazlı, yüksek proteinli ve yüksek yağlı bir diyete bitkisel lif eklenmesinin dışkı bakteriyomunu ve organik asit profilini değiştirdiği bildirilmiştir (Butowski ve ark., 2019).

ÇEBD'li köpeklerde mikrobiyal çeşitlilik ve bolluk daha yüksek olabilse de (Kim ve ark., 2017), bu diyetler fırsatçı patojenlerle enfeksiyon riskini de artırabilir (Freeman ve ark., 2013; Fredriksson-Ahomaa ve ark., 2017; Davies ve ark., 2019). Güncel bilimsel veriler ÇEBD'nin mikrobiyom üzerinde kesin bir yarar sağladığını göstermemekte; aksine hem hayvanların hem de hayvan sahiplerinin patojenlere maruz kalma riskini artırabileceğine işaret etmektedir. Bu nedenle birçok veteriner hekim ve halk sağlığı

kuruluşu bu diyetlerin kullanımını önermemektedir (Freeman ve ark., 2013; Fredriksson-Ahomaa ve ark., 2017).

Probiyotikler, Prebiyotikler ve Sinbiyotikler

Probiyotikler, yeterli miktarda alındıklarında konağa sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalardır (Hill ve ark., 2014); evcil hayvanlarda incelenenlerin çoğu *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Enterococcus* cinslerine aittir (Sanders ve ark., 2019). Probiyotikler yerleşik mikrobiyomu çeşitli mekanizmalarla değiştirebilir: yerleşik bakterilerin büyümesini metabolik etkileşimler yoluyla uyarabilir, patojenik bakterilerin bolluğunu değiştirebilir veya konak epiteli ve epitelyal bağışıklık sistemiyle etkileşerek dolaylı yoldan etki gösterebilir (Derrien ve van Hylckama Vlieg, 2015). Bazı araştırmacılar, bir probiyotikte kullanılan bakteri türlerinin ideal olarak konak türün bağırsağından kaynaklanması gerektiğini ileri sürmüştür (Grześkowiak ve ark., 2015; Suez ve Elinav, 2017). Köpeklerde *Enterococcus faecium* içeren bir sinbiyotiğin, gıdaya yanıtlı kronik enteropatisi olan ve olmayan köpeklerde dışkı mikrobiyota zenginliğini ve çeşitliliğini anlamlı biçimde değiştirmediği bildirilmiştir (Pilla ve ark., 2019). İBH'li köpeklerde probiyotiklerin klinik etkileri Bölüm 5.1'de ele alınmıştır.

Prebiyotik terimi tarihsel olarak, "kolondaki bir veya sınırlı sayıda bakterinin büyümesini ve/veya aktivitesini seçici olarak uyararak konağı faydalı bir şekilde değiştiren ve böylece konağın sağlığını iyileştiren, sindirilmeyen bir gıda bileşeni" olarak tanımlanmıştır (Gibson ve Roberfroid, 1995). Daha sonra, karbonhidratların yanı sıra protein, amino asitler, yağ ve polifenoller gibi mikrobiyoma ulaşan diğer besinlerin de fermantasyon için kullanılabileceği, dolayısıyla prebiyotik olarak işlev görebileceği anlaşılmıştır. Bu doğrultuda prebiyotikler, "konağın refahı ve sağlığına faydalar sağlayan, Gİ mikrobiyotanın hem bileşiminde hem de/veya aktivitesinde spesifik değişikliklere izin veren, seçici

olarak fermente edilmiş bileşenler" olarak yeniden tanımlanmıştır (Gibson ve ark., 2004; Gibson ve ark., 2010). Güncel ISAPP uzlaşı tanımı ise prebiyotiği, konak mikroorganizmaları tarafından seçici olarak kullanılan ve konağa sağlık yararı sağlayan bir substrat olarak ifade etmektedir (Gibson ve ark., 2017). Sinbiyotik ise canlı mikroorganizmalar ile konak mikroorganizmaları tarafından seçici olarak kullanılan substrat(lar)ı birlikte içeren ve konağa sağlık yararı sağlayan bir karışım olarak tanımlanmaktadır (Swanson ve ark., 2020).

Mikrobiyom Aracılığıyla Beslenmenin Sağlık ve Hastalıktaki Rolü

Gİ mikrobiyom; enerji dengesi, hormonal sinyalleme, enteropatojenik kolonizasyonun engellenmesi ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi dahil birçok süreci etkiler. Bu dengenin bozulması; inflamatuar enteropatiler, alerji, kabızlık, obezite, diyabet ve böbrek hastalıkları gibi klinik tablolarla ilişkilendirilmektedir (Nicholson ve ark., 2012). Beslenme hem besin sağlayarak doğrudan hem de mikrobiyomu değiştirerek dolaylı yoldan hastalık durumunu etkileyebilir; mikrobiyom profili ise beslenmeye veya diyete verilecek fizyolojik yanıtı etkiler (Suez ve Elinav, 2017). Bu bölümde, kedi ve köpeklerde mikrobiyomla ilişkisi en çok araştırılan hastalık grupları ele alınmıştır. İlişkiye dayanan bulguların çoğunun küçük örneklemli, kesitsel veya olgu-kontrol tasarımlı çalışmalardan geldiği; bu nedenle disbiyozun hastalığın nedeni mi yoksa sonucu mu olduğunun çoğu durumda belirlenemediği akılda tutulmalıdır.

İnflamatuar Bağırsak Hastalığı ve Kronik Enteropatiler

Köpeklerde kronik enteropatiler, tedaviye yanıta göre gıdaya yanıtlı, antibiyotiğe yanıtlı ve immünsüpresife yanıtlı (idiyopatik İBH) olarak sınıflandırılır. Bu bölümde "kronik enteropati" şemsiye terim olarak, "İBH" ise idiyopatik alt tip için kullanılmıştır.

Kronik enteropatili köpeklerde dışkı mikrobiyotası sağlıklı köpeklerden farklıdır ve SCFA konsantrasyonları daha düşüktür (Minamoto ve ark., 2019). Bu hastalarda görülen mikrobiyal dengesizlik (disbiyoz) genellikle mikrobiyota çeşitliliğinin daralması ve SCFA üreten yararlı bakteri gruplarının azalmasıyla karakterizedir. Bu köpeklerden alınan mukoza örneklerinde epitele tutunan veya mukozayı istila eden *Enterobacteriaceae* üyelerinde (özellikle *E. coli*) artış saptanmıştır (Cassmann ve ark., 2016).

Tedavi yaklaşımları incelendiğinde, köpeklerde eliminasyon diyetlerinin duodenum ve kolon mukozasındaki mikrobiyotayı değiştirdiği belirtilmiştir (Kalenyak ve ark., 2018). Kronik enteropatisi olan 29 köpeğe hidrolize protein diyeti başlanan bir araştırmada, köpeklerin %69'unda iki hafta içinde hızlı iyileşme görülmüş ve bu iyileşme altı hafta boyunca sürmüştür. Klinik iyileşme; mikrobiyota yapısının normalleşmesi ve bağırsakta ikincil safra asidi düzeylerinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Wang ve ark., 2019). Çok suşlu probiyotik tedavisinin de İBH'li köpeklerde klinik remisyonu desteklediği ve mukozal mikrobiyotayı olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (White ve ark., 2017); ancak bu bölümde aktarılan bulgu tek bir randomize kontrollü çalışmaya dayanmaktadır ve farklı bir sinbiyotik çalışmasında dışkı mikrobiyota çeşitliliği değişmemiştir (Pilla ve ark., 2019). Dolayısıyla probiyotiklerin etkisine ilişkin kanıtlar henüz sınırlıdır ve çalışmalar arasında farklılık göstermektedir.

Akut İshal, Antibiyotikler ve Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu

Antibiyotikler, köpek ve kedilerde mikrobiyota dengesinin bozulmasına yol açabilen önemli etkenlerden biridir. Örneğin sağlıklı köpeklerde metronidazol uygulamasının dışkı mikrobiyomunu ve metabolomunu belirgin biçimde değiştirdiği bildirilmiştir (Pilla ve ark., 2020). Akut ishalli köpeklerde fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) ile oral metronidazolün dışkı

mikrobiyal ve metabolik profilleri üzerindeki etkileri karşılaştırılmış ve iki tedavi arasında farklılıklar bildirilmiştir (Chaitman ve ark., 2020). Bu bulgular, beslenme müdahalelerinin yanı sıra antibiyotik kullanımının da mikrobiyom sağlığı açısından değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Gıda Alerjisi ve Atopi

Gİ semptomlarla seyreden gıda alerjileri, özellikle ishal gibi ortak klinik belirtiler nedeniyle sıklıkla İBH ile karıştırılmaktadır. Alerjiler temel olarak bağışıklık sistemi bozukluklarıdır ve Gİ mikrobiyomun, barındırdığı mikroorganizmalara bağlı olarak hem pro-inflamatuar (iltihap artırıcı) hem de anti-inflamatuar (iltihap önleyici) özellikler taşıyabildiği bilinmektedir. Bu nedenle bağırsak mikrobiyomunun, sistemik alerjilerin tedavisinde olası bir hedef olabileceği öne sürülmektedir (Pascal ve ark., 2018). Bir insan çalışmasında atopik hastalığın şiddetinin bağırsak mikrobiyota çeşitliliği ve bütirat üreten bakterilerle ters orantılı olduğu bildirilmiştir (Nylund ve ark., 2015).

Köpek atopik dermatit modelinde *Lactobacillus rhamnosus* GG'ye erken maruziyet alerjene özgül IgE düzeyini azaltmış ve yaşamın ilk 6 ayında atopik dermatiti kısmen önlemiştir (Marsella, 2009); bu etkiler probiyotik kesildikten sonra üç yıl boyunca sürmüştür (Marsella ve ark., 2012).

Kabızlık

Kabızlık ile Gİ mikrobiyom bileşimi arasındaki bağlantı henüz tam olarak ortaya konamamıştır (Mancabelli ve ark., 2017). Literatürdeki kanıtlar ağırlıklı olarak insan çalışmalarına dayanmakta olup mikrobiyom ile dışkı kıvamı ve bağırsak hareketliliği arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (Tigchelaar ve ark., 2016; Vandeputte ve ark., 2016). Bir çalışmada, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Desulfovibrio* ve *Methylobacterium* bolluğundaki azalmanın, serotonin taşıyıcısı üzerindeki etki

aracılığıyla Gİ hareketliliğini yavaşlatabileceği ve böylece kronik kabızlık gelişimine zemin hazırlayabileceği öne sürülmüştür (Cao ve ark., 2017). Bağırsak bakterileri tarafından asetat ve bütirat gibi SCFA'ların üretiminin de ortamdaki serotonin mevcudiyetini değiştirerek bağırsaktaki hareketliliği ve salgı faaliyetlerini etkilediği düşünülmektedir (Spohn ve Mawe, 2017). Kedi ve köpeklerde bu konuya ilişkin veriler sınırlıdır.

Obezite

Evcil hayvanlarda obezite; diyabet, osteoartrit, kardiyovasküler hastalıklar ve genel yaşam süresinin kısalması gibi ciddi sağlık sorunlarıyla yakından ilişkilidir (German, 2006). Obez ve normal kondisyonlu hayvanların Gİ mikrobiyom kompozisyonları farklıdır. Obez köpeklerin bağırsak mikrobiyotasında normal kondisyonlu köpeklere kıyasla *Actinobacteria* filumu ve *Roseburia* cinsi daha yüksek oranda bulunurken (Forster ve ark., 2018); obez ve fazla kilolu kedilerde *Bacteroidetes* ve *Fusobacteria* filumlarının azaldığı, buna karşılık *Enterobacteriaceae* familyasının arttığı saptanmıştır (Kieler ve ark., 2016). Kedilerdeki bu bulgu bir pilot çalışmaya dayanmaktadır.

Üstelik birçok çalışma, farklı diyetlerin (örneğin yüksek protein, farklı protein:karbonhidrat oranları) obez ve normal kondisyonlu hayvanların Gİ mikrobiyomu üzerinde farklı etkilere sahip olduğunu bulmuştur (Coelho ve ark., 2018; Li ve ark., 2017; Xu ve ark., 2017). Örneğin bir çalışma, aşırı kilolu köpeklerin mikrobiyomunun normal kondisyonlu köpeklere kıyasla diyet müdahalesine daha duyarlı olduğunu göstermiştir (Coelho ve ark., 2018). Mikrobiyomun hem bağırsak üzerindeki doğrudan etkileri hem de uzak organlar üzerindeki dolaylı sinyalleşme mekanizmaları aracılığıyla obezite gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Leong ve ark., 2018). Buna karşılık 2014 tarihli AAHA kilo yönetimi kılavuzu Gİ mikrobiyomun rolünü dikkate almamıştır (Brooks ve ark., 2014).

Diyabet

Kedi ve köpeklerde Diabetes Mellitus (DM) prevalansı belirgin bir artış eğilimi göstermektedir. Banfield Hayvan Hastanesi raporlarına göre, 2006 ile 2015 yılları arasında DM görülme sıklığı köpeklerde %79,7 (10.000'de 13,1'den 23,6'ya), kedilerde ise %18,1 (10.000'de 57,2'den 67,6'ya) oranında artmıştır. Köpeklerdeki vakaların büyük çoğunluğu insüline bağımlı olup insandaki tip 1 DM'ye benzerken, kedilerde insandaki tip 2 DM'ye benzer bir tablonun gelişme olasılığı çok daha yüksektir.

Farklı model sistemler üzerinde yürütülen araştırmalar, Gİ mikrobiyomun diyabet ve obezite gibi bağırsak dışı hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Blake ve Suchodolski, 2016). Kedilerde bağırsak mikrobiyota kompozisyonundaki değişimler tip 2 DM ile ilişkilendirilmiştir; DM'li kedilerde, yaş uyumlu sağlıklı kedilere kıyasla bağırsak mikrobiyal çeşitliliğinde anlamlı bir azalma ve bütirat üreten yararlı bakteri popülasyonlarında kayıp bildirilmiştir (Kieler ve ark., 2019). Köpeklerde ise doğal yollarla gelişen insüline bağımlı (tip 1 benzeri) DM'de bağırsak disbiyozu bulunduğu ve dışkıdaki konjuge olmayan safra asidi konsantrasyonlarında, tip 2 DM'li insanlarda bildirilenlere benzer değişimler olduğu saptanmıştır (Jergens ve ark., 2019). Bu çalışmaların çoğu kesitsel tasarımlıdır; bu nedenle bulguların hastalığın nedeni mi yoksa sonucu mu (örneğin diyet, ilaç kullanımı veya metabolik bozukluğun kendisi) olduğu belirlenememektedir.

Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), kedi ve köpeklerde en sık karşılaşılan klinik tablolardan biri olmasına rağmen, bu türlerde Gİ mikrobiyom ile böbrek hastalıkları arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar oldukça sınırlıdır. Bununla birlikte bir araştırmada,

KBH tanısı almış kedilerin dışkı mikrobiyomundaki zenginlik ve çeşitliliğin sağlıklı kedilere kıyasla azaldığı bildirilmiştir; aynı çalışmada Tablo 1'de yer alan üremik toksinlerden indoksil sülfat ve p-krezol sülfatın serum düzeyleri de incelenmiştir (Summers ve ark., 2019). Bu bulgu, KBH'li insan hastaların bağırsak mikrobiyotası üzerine yapılmış çalışmalarla benzerlik göstermektedir (Vaziri ve ark., 2013); ayrıca hemodiyaliz hastalarında probiyotik uygulamasının kanda üremik toksin birikimini azalttığı bildirilmiştir (Hida ve ark., 1996).

Mikrobiyal dengesizlik (disbiyoz) ile böbrek hastalıkları arasındaki neden-sonuç ilişkisini aydınlatmaya yönelik çalışmalar sürmektedir. Konağın mevcut mikrobiyal kompozisyonunun KBH'ye yatkınlığı etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu hipotezi ancak dolaylı olarak destekleyen veriler bulunmaktadır: şiddetli periodontal hastalığı olan hayvanlarda böbrek hastalığına yakalanma riskinin arttığı rapor edilmiştir (Glickman ve ark., 2011; Finch ve ark., 2016); ancak bu bulgu Gİ mikrobiyomla değil, ağız boşluğu mikrobiyotası ve sistemik inflamasyonla ilişkilidir. KBH'li insan hastalarda ise yavaşlamış kolonik geçiş süresi (Wu ve ark., 2004), bozulmuş protein asimilasyonu (Bammens ve ark., 2003) ve azalmış diyet lifi tüketiminin (Krishnamurthy ve ark., 2012) disbiyozun gelişimini kolaylaştırabilecek etkenler olduğu düşünülmektedir; bu etkenlerin kedi ve köpeklerde ne ölçüde geçerli olduğu henüz bilinmemektedir.

Sonuç

Gİ mikrobiyomun fizyolojik ve patolojik süreçlerdeki rolü bilimsel araştırmalar için giderek daha fazla önem taşımakta, veteriner hekimliği pratiğinde de artan bir klinik ilgi odağı olmaktadır. Gİ mikrobiyom, konağın sağlığı ve homeostazisi için gerekli birçok süreçte rol oynayan metabolik bir organ olarak kabul edilmektedir. Mikrobiyota kompozisyonundaki bozuklukların (disbiyoz) hastalık patogenezine katkıda bulunabileceği veya

mevcut bir klinik tablonun şiddetini artırabileceği öne sürülmektedir. Bununla birlikte bu bölümde aktarılan bulguların büyük çoğunluğu ilişkilere dayanmaktadır; mikrobiyomu hedefleyen beslenme müdahalelerinin kedi ve köpeklerde sağlığı iyileştirdiğine dair kanıtlar ise şimdilik sınırlı sayıda çalışmaya (örneğin kronik enteropatilerde hidrolize protein diyeti) dayanmaktadır.

Son yıllarda mikrobiyom araştırmalarının odağı, yalnızca mikrobiyal taksonomi ve kompozisyondaki değişimleri incelemekten, beslenme yoluyla düzenlenen fonksiyonel değişikliklerin hayvan sağlığını nasıl etkileyebileceğini anlamaya doğru kaymıştır. Bu doğrultuda metabolit profili çıkarılması veya meta-transkriptomik analizler gibi yöntemler, evcil hayvan besleme uzmanları ve araştırmacılar için giderek daha önemli hale gelmektedir. Nedensellik ilişkisinin ortaya konabilmesi için özellikle kedilerde ve yetişkin hayvanlarda, standardize edilmiş ve uzun süreli boylamsal müdahale çalışmalarına gereksinim vardır.

Uygulayıcılar için başlıca çıkarımlar şunlardır: (1) Diyetin makro besin profili, özellikle protein:karbonhidrat oranı ve lif içeriği, mikrobiyota kompozisyonunu ve işlevini etkileyen temel etkenlerdir; lif kaynağının etkisi türe ve diyetin bileşimine göre değişir (Tablo 2). (2) Kronik enteropatili köpeklerde hidrolize protein diyeti, klinik iyileşme ve mikrobiyota yapısının normalleşmesiyle ilişkilendirilmiştir. (3) ÇEBD'nin mikrobiyom açısından kesin bir yararı gösterilmemiştir; patojen riski nedeniyle önerilmemektedir. (4) Pro-, pre- ve sinbiyotiklerin etkisine ilişkin kanıtlar sınırlıdır ve çalışmalar arasında farklılık göstermektedir; ürün ve suş özgüllüğü gözetilmelidir. (5) Antibiyotik kullanımı mikrobiyota dengesini bozabilir. (6) Kedilere ilişkin veriler köpeklere kıyasla sınırlıdır ve yavru kedi bulguları yetişkinlere genellenemez.

KAYNAKLAR

Alexander, C., Cross, T. W. L., Devendran, S., Neumer, F., Theis, S., Ridlon, J. M., Suchodolski, J. S., de Godoy, M. R. C. & Swanson, K. S. (2018). Effects of prebiotic inulin-type fructans on blood metabolite and hormone concentrations and faecal microbiota and metabolites in overweight dogs. *British Journal of Nutrition, 120*, 711-720.

Alexeev, E. E., Lanis, J. M., Kao, D. J., Campbell, E. L., Kelly, C. J., Battista, K. D., Gerich, M. E., Jenkins, B. R., Walk, S. T., Kominsky, D. J. & Colgan, S. P. (2018). Microbiota-derived indole metabolites promote human and murine intestinal homeostasis through regulation of interleukin-10 receptor. *American Journal of Pathology, 188*, 1183-1194.

AlShawaqfeh, M. K., Wajid, B., Minamoto, Y., Markel, M., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., Serpedin, E. & Suchodolski, J. S. (2017). A dysbiosis index to assess microbial changes in fecal samples of dogs with chronic inflammation. *FEMS Microbiology Ecology, 93* (11), fix136.

Bäckhed, F., Fraser, C. M., Ringel, Y., Sanders, M. E., Sartor, R. B., Sherman, P. M., Versalovic, J., Young, V. & Finlay, B. B. (2012). Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host & Microbe, 12*, 611-622.

Bammens, B., Verbeke, K., Vanrenterghem, Y. & Evenepoel, P. (2003). Evidence for impaired assimilation of protein in chronic renal failure. *Kidney International, 64* (6), 2196-2203.

Barry, K. A., Middelbos, I. S., Boler, B. M V., Dowd, S. E., Suchodolski, J. S., Henrissat, B., Coutinho, P. M., White, B. A., Fahey, G. C., Jr. & Swanson, K. S. (2012). Effects of dietary fiber on the feline gastrointestinal metagenome. *Journal of Proteome Research, 11* (12), 5924-5933.

Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Vergès, M.-C. C., Charles, T., ... Schloter, M. (2020). Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome, 8*, 103.

Bermingham, E. N., Maclean, P., Thomas, D. G., Cave, N. J. & Young, W. (2017). Key bacterial families (Clostridiaceae, Erysipelotrichaceae and Bacteroidaceae) are related to the digestion of protein and energy in dogs. *PeerJ, 5*, e3019.

Blake, A. B. & Suchodolski, J. S. (2016). Importance of gut microbiota for the health and disease of dogs and cats. *Animal Frontiers, 6* (3), 37-42.

Bordenstein, S. R. & Theis, K. R. (2015). Host biology in light of the microbiome: ten principles of holobionts and hologenomes. *PLoS Biology, 13* (8), e1002226.

Bresciani, F., Minamoto, Y., Suchodolski, J. S., Galiazzo, G., Vecchiato, C. G., Pinna, C., Biagi, G. & Pietra, M. (2018). Effect of an extruded animal protein-free diet on fecal microbiota of dogs with food-responsive enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine, 32* (6), 1903-1910.

Brooks, D., Churchill, J., Fein, K., Linder, D., Michel, K. E., Tudor, K., Ward, E. & Witzel, A. (2014). 2014 AAHA weight management guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association, 50* (1), 1-11.

Butowski, C. F., Thomas, D. G., Young, W., Cave, N. J., McKenzie, C. M., Rosendale, D. I. & Bermingham, E. N. (2019). Addition of plant dietary fibre to a raw red meat high protein, high fat diet, alters the faecal bacteriome and organic acid profiles of the domestic cat (Felis catus). *PLoS ONE, 14* (5), e0216072.

Cao, H., Liu, X., An, Y., Zhou, G., Liu, Y., Xu, M., Dong, W., Wang, S., Yan, F., Jiang, K. & Wang, B. (2017). Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of

serotonin transporter in the intestine. *Scientific Reports, 7* (1), 10322.

Cassmann, E., White, R., Atherly, T., Wang, C., Sun, Y., Khoda, S., Mosher, C., Ackermann, M. & Jergens, A. (2016). Alterations of the ileal and colonic mucosal microbiota in canine chronic enteropathies. *PLoS ONE, 11* (2), e0147321.

Chaitman, J., Ziese, A.-L., Pilla, R., Minamoto, Y., Blake, A. B., Guard, B. C., Isaiah, A., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., Unterer, S. & Suchodolski, J. S. (2020). Fecal microbial and metabolic profiles in dogs with acute diarrhea receiving either fecal microbiota transplantation or oral metronidazole. *Frontiers in Veterinary Science, 7*, 192.

Coelho, L. P., Kultima, J. R., Costea, P. I., Fournier, C., Pan, Y., Czarnecki-Maulden, G., Hayward, M. R., Forslund, S. K., Schmidt, T. S. B., Descombes, P., Jackson, J. R., Li, Q. & Bork, P. (2018). Similarity of the dog and human gut microbiomes in gene content and response to diet. *Microbiome, 6*, 1-11.

David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varma, Y., Fiscbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R. J. & Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature, 505* (7484), 559-563.

Davies, R. H., Lawes, J. R. & Wales, A. D. (2019). Raw diets for dogs and cats: a review, with particular reference to microbiological hazards. *Journal of Small Animal Practice, 60* (6), 329-339.

De Godoy, M. R., Kerr, K. R. & Fahey, G. C., Jr. (2013). Alternative dietary fiber sources in companion animal nutrition. *Nutrients, 5* (8), 3099-3117.

Deng, P. & Swanson, K. S. (2015). Gut microbiota of humans, dogs and cats: current knowledge and future opportunities and challenges. *British Journal of Nutrition, 113* (S1), S6-S17.

Derrien, M. & van Hylckama Vlieg, J. E. (2015). Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota. *Trends in Microbiology, 23* (6), 354-366.

Deusch, O., O'Flynn, C., Colyer, A., Morris, P., Allaway, D., Jones, P. G. & Swanson, K. S. (2014). Deep Illumina-based shotgun sequencing reveals dietary effects on the structure and function of the fecal microbiome of growing kittens. *PLoS ONE, 9* (7), e101021.

Donaldson, G. P., Lee, S. M. & Mazmanian, S. K. (2016). Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nature Reviews Microbiology, 14* (1), 20-32.

Finch, N. C., Syme, H. M. & Elliott, J. (2016). Risk factors for development of chronic kidney disease in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine, 30* (2), 602-610.

Forster, G. M., Stockman, J., Noyes, N., Heuberger, A. L., Broeckling, C. D., Bantle, C. M. & Ryan, E. P. (2018). A comparative study of serum biochemistry, metabolome and microbiome parameters of clinically healthy, normal weight, overweight, and obese companion dogs. *Topics in Companion Animal Medicine, 33* (4), 126-135.

Fredriksson-Ahomaa, M., Heikkilä, T., Pernu, N., Kovanen, S., Hielm-Björkman, A. & Kivistö, R. (2017). Raw meat-based diets in dogs and cats. *Veterinary Sciences, 4* (3), 33.

Freeman, L. M., Chandler, M. L., Hamper, B. A. & Weeth, L. P. (2013). Current knowledge about the risks and benefits of raw meat–based diets for dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association, 243* (11), 1549-1558.

German, A. J. (2006). The growing problem of obesity in dogs and cats. *The Journal of Nutrition, 136* (7), 1940S-1946S.

Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., Scott, K., Stanton, C., Swanson, K. S., Cani, P. D., Verbeke, K. & Reid, G. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 14* (8), 491-502.

Gibson, G. R., Probert, H. M., Van Loo, J., Rastall, R. A. & Roberfroid, M. B. (2004). Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutrition Research Reviews, 17* (2), 259-275.

Gibson, G. R. & Roberfroid, M. B. (1995). Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of Nutrition, 125* (6), 1401-1412.

Gibson, G. R., Scott, K. P., Rastall, R. A., Tuohy, K. M., Hotchkiss, A., Dubert-Ferrandon, A., Gareau, M., Murphy, E. F., Saulnier, D., Loh, G., Macfarlane, S. & Buddington, R. (2010). Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Science and Technology Bulletin: Functional Foods, 7* (1), 1-19.

Glickman, L. T., Glickman, N. W., Moore, G. E., Lund, E. M., Lantz, G. C. & Pressler, B. M. (2011). Association between chronic azotemic kidney disease and the severity of periodontal disease in dogs. *Preventive Veterinary Medicine, 99* (2-4), 193-200.

Grześkowiak, Ł., Endo, A., Beasley, S. & Salminen, S. (2015). Microbiota and probiotics in canine and feline welfare. *Anaerobe, 34*, 14-23.

Hida, M., Aiba, Y., Sawamura, S., Suzuki, N., Satoh, T. & Koga, Y. (1996). Inhibition of the accumulation of uremic toxins in

the blood and their precursors in the feces after oral administration of Lebenin®, a lactic acid bacteria preparation, to uremic patients undergoing hemodialysis. *Nephron, 74* (2), 349-355.

Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C. & Sanders, M. E. (2014). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 11* (8), 506-514.

Holmes, A. J., Chew, Y. V., Colakoglu, F., Cliff, J. B., Klaassens, E., Read, M. N., Solon-Biet, S. M., McMahon, A. C., Cogger, V. C., Ruohonen, K., Raubenheimer, D., Couteur, D. G. L. & Simpson, S. J. (2017). Diet-microbiome interactions in health are controlled by intestinal nitrogen source constraints. *Cell Metabolism, 25* (1), 140-151.

Honneffer, J. B., Steiner, J. M., Lidbury, J. A. & Suchodolski, J. S. (2017). Variation of the microbiota and metabolome along the canine gastrointestinal tract. *Metabolomics, 13*, 1-20.

Hooda, S., Boler, B. M. V., Kerr, K. R., Dowd, S. E. & Swanson, K. S. (2013). The gut microbiome of kittens is affected by dietary protein: carbohydrate ratio and associated with blood metabolite and hormone concentrations. *British Journal of Nutrition, 109* (9), 1637-1646.

Jackson, M. I. & Jewell, D. E. (2018). Balance of saccharolysis and proteolysis underpins improvements in stool quality induced by adding a fiber bundle containing bound polyphenols to either hydrolyzed meat or grain-rich foods. *Gut Microbes, 10* (3), 298-320.

Jergens, A. E., Guard, B. C., Redfern, A., Rossi, G., Mochel, J. P., Pilla, R., Cahndra, L., Seo, Y. J., Steiner, J. M., Linbury, J., Allenspach, K. & Suchodolski, J. S. (2019). Microbiota-related changes in unconjugated fecal bile acids are associated with naturally occurring, insulin-dependent diabetes mellitus in dogs. *Frontiers in Veterinary Science, 6*, 199.

Jha, A. R., Shmalberg, J., Tanprasertsuk, J., Perry, L., Massey, D. & Honaker, R. W. (2020). Characterization of gut microbiomes of household pets in the United States using a direct-to-consumer approach. *PLoS ONE, 15* (2), e0227289.

Kalenyak, K., Isaiah, A., Heilmann, R. M., Suchodolski, J. S. & Burgener, I. A. (2018). Comparison of the intestinal mucosal microbiota in dogs diagnosed with idiopathic inflammatory bowel disease and dogs with food-responsive diarrhea before and after treatment. *FEMS Microbiology Ecology, 94* (2), fix173.

Kieler, I. N., Mølbak, L., Hansen, L. L., Hermann-Bank, M. L. & Bjornvad, C. R. (2016). Overweight and the feline gut microbiome–a pilot study. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition, 100* (3), 478-484.

Kieler, I. N., Osto, M., Hugentobler, L., Puetz, L., Gilbert, M. T. P., Hansen, T., Pedersen, O., Reusch, C. E., Zini, E., Lutz, T. A. & Bjørnvad, C. R. (2019). Diabetic cats have decreased gut microbial diversity and a lack of butyrate-producing bacteria. *Scientific Reports, 9* (1), 4822.

Kim, J., An, J. U., Kim, W., Lee, S. & Cho, S. (2017). Differences in the gut microbiota of dogs (*Canis lupus familiaris*) fed a natural diet or a commercial feed revealed by the Illumina MiSeq platform. *Gut Pathogens, 9*, 1-11.

Krishnamurthy, V. M. R., Wei, G., Baird, B. C., Murtaugh, M., Chonchol, M. B., Raphael, K. L., Greene, T. & Beddhu, S.

(2012). High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney International, 81* (3), 300-306.

Lederberg, J. & McCray, A. T. (2001). Ome SweetOmics--A genealogical treasury of words. *The Scientist, 15* (7), 8.

Leong, K. S., Derraik, J. G., Hofman, P. L. & Cutfield, W. S. (2018). Antibiotics, gut microbiome and obesity. *Clinical Endocrinology, 88* (2), 185-200.

Li, Q., Lauber, C. L., Czarnecki-Maulden, G., Pan, Y. & Hannah, S. S. (2017). Effects of the dietary protein and carbohydrate ratio on gut microbiomes in dogs of different body conditions. *mBio, 8* (1), 10-1128.

Lloyd-Price, J., Mahurkar, A., Rahnavard, G., Crabtree, J., Orvis, J., Hall, A. B., Brady, A., Creasy, H. H., McCracken, C., Giglio, M., McDonald, D., Franzosa, E. A., Knight, R., White, O. & Huttenhower, C. (2017). Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. *Nature, 550* (7674), 61-66.

Mancabelli, L., Milani, C., Lugli, G. A., Turroni, F., Mangifesta, M., Viappiani, A., Ticinesi, A., Nouvenne, A., Meschi, T., van Sinderen, D. & Ventura, M. (2017). Unveiling the gut microbiota composition and functionality associated with constipation through metagenomic analyses. *Scientific Reports, 7* (1), 9879.

Marsella, R. (2009). Evaluation of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG for the prevention of atopic dermatitis in dogs. *American Journal of Veterinary Research, 70* (6), 735-740.

Marsella, R., Santoro, D. & Ahrens, K. (2012). Early exposure to probiotics in a canine model of atopic dermatitis has long-term clinical and immunological effects. *Veterinary Immunology and Immunopathology, 146* (2), 185-189.

Martinez, K. B., Leone, V. & Chang, E. B. (2017). Western diets, gut dysbiosis, and metabolic diseases: Are they linked? *Gut Microbes, 8* (2), 130-142.

Minamoto, Y., Minamoto, T., Isaiah, A., Sattasathuchana, P., Buono, A., Rangachari, V. R., McNeely, I. H., Lidbury, J., Steiner, J. M. & Suchodolski, J. S. (2019). Fecal short-chain fatty acid concentrations and dysbiosis in dogs with chronic enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine, 33* (4), 1608-1618.

Mori, A., Goto, A., Kibe, R., Oda, H., Kataoka, Y. & Sako, T. (2019). Comparison of the effects of four commercially available prescription diet regimens on the fecal microbiome in healthy dogs. *Journal of Veterinary Medical Science, 81* (12), 1783-1790.

Nicholson, J. K., Holmes, E., Kinross, J., Burcelin, R., Gibson, G., Jia, W. & Pettersson, S. (2012). Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science, 336* (6086), 1262-1267.

Nylund, L., Nermes, M., Isolauri, E., Salminen, S., De Vos, W. M. & Satokari, R. (2015). Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria. *Allergy, 70* (2), 241-244.

Panasevich, M. R., Kerr, K. R., Dilger, R. N., Fahey, G. C., Jr., Guérin-Deremaux, L., Lynch, G. L., Wils, D., Suchodolski, J. S., Steiner, J. M., Dowd, S. E. & Swanson, K. S. (2015). Modulation of the faecal microbiome of healthy adult dogs by inclusion of potato fibre in the diet. *British Journal of Nutrition, 113* (1), 125-133.

Pascal, M., Perez-Gordo, M., Caballero, T., Escribese, M. M., Lopez Longo, M. N., Luengo, O., Manso, L., Matheu, V., Seoane, E., Zamorano, M., Labrador, M. & Mayorga, C. (2018). Microbiome and allergic diseases. *Frontiers in Immunology, 9*, 1584.

Pilla, R., Gaschen, F. P., Barr, J. W., Olson, E., Honneffer, J., Guard, B. C., Blake, A. B., Villanueva, D., Khattab, M. R., AlShawaqfeh, M. K., Lidbury, J. A., Steiner, J. M. & Suchodolski, J. S. (2020). Effects of metronidazole on the fecal microbiome and metabolome in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine, 34* (5), 1853-1866.

Pilla, R., Guard, B. C., Steiner, J. M., Gaschen, F. P., Olson, E., Werling, D., Allenspach, K., Schmitz, S. S. & Suchodolski, J. S. (2019). Administration of a synbiotic containing *Enterococcus faecium* does not significantly alter fecal microbiota richness or diversity in dogs with and without food-responsive chronic enteropathy. *Frontiers in Veterinary Science, 6*, 277.

Pilla, R. & Suchodolski, J. S. (2020). The role of the canine gut microbiome and metabolome in health and gastrointestinal disease. *Frontiers in Veterinary Science, 6*, 498.

Pinna, C., Vecchiato, C. G., Bolduan, C., Grandi, M., Stefanelli, C., Windisch, W., Zaghini, G. & Biagi, G. (2018). Influence of dietary protein and fructooligosaccharides on fecal fermentative end-products, fecal bacterial populations and apparent total tract digestibility in dogs. *BMC Veterinary Research, 14*, 1-10.

Possemiers, S., Bolca, S., Verstraete, W. & Heyerick, A. (2011). The intestinal microbiome: a separate organ inside the body with the metabolic potential to influence the bioactivity of botanicals. *Fitoterapia, 82* (1), 53-66.

Salminen, S., Collado, M. C., Endo, A., Hill, C., Lebeer, S., Quigley, E. M. M., Sanders, M. E., Shamir, R., Swann, J. R., Szajewska, H. & Vinderola, G. (2021). The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 18* (9), 649-667.

Sanders, M. E., Merenstein, D. J., Reid, G., Gibson, G. R. & Rastall, R. A. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 16* (10), 605-616.

Schauf, S., de la Fuente, G., Newbold, C. J., Salas-Mani, A., Torre, C., Abecia, L. & Castrillo, C. (2018). Effect of dietary fat to starch content on fecal microbiota composition and activity in dogs. *Journal of Animal Science, 96* (9), 3684-3698.

Schmidt, M., Unterer, S., Suchodolski, J. S., Honneffer, J. B., Guard, B. C., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., Fritz, J. & Kölle, P. (2018). The fecal microbiome and metabolome differs between dogs fed Bones and Raw Food (BARF) diets and dogs fed commercial diets. *PLoS ONE, 13* (8), e0201279.

Shen, W., Gaskins, H. R. & McIntosh, M. K. (2014). Influence of dietary fat on intestinal microbes, inflammation, barrier function and metabolic outcomes. *The Journal of Nutritional Biochemistry, 25* (3), 270-280.

Spohn, S. N. & Mawe, G. M. (2017). Non-conventional features of peripheral serotonin signalling the gut and beyond. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 14* (7), 412-420.

Staley, C., Kaiser, T. & Khoruts, A. (2018). Clinician guide to microbiome testing. *Digestive Diseases and Sciences, 63*, 3167-3177.

Suez, J. & Elinav, E. (2017). The path towards microbiome-based metabolite treatment. *Nature Microbiology, 2* (6), 1-5.

Summers, S. C., Quimby, J. M., Isaiah, A., Suchodolski, J. S., Lunghofer, P. J. & Gustafson, D. L. (2019). The fecal microbiome and serum concentrations of indoxyl sulfate and p-cresol sulfate in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine, 33* (2), 662-669.

Swanson, K. S., Dowd, S. E., Suchodolski, J. S., Middelbos, I. S., Boler B. M. V., Barry, K. A., Nelson, K. E., Torralba, M., Henrissat, B., Coutinho, P. M., Cann, I. K. O., White, B. A. & Fahey, G. C., Jr. (2011). Phylogenetic and gene-centric metagenomics of the canine intestinal microbiome reveals similarities with humans and mice. *The ISME Journal, 5* (4), 639-649.

Swanson, K. S., Gibson, G. R., Hutkins, R., Reimer, R. A., Reid, G., Verbeke, K., Scott, K. P., Holscher, H. D., Azad, M. B., Delzenne, N. M. & Sanders, M. E. (2020). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 17* (11), 687-701.

Swanson, K. S., Grieshop, C. M., Flickinger, E. A., Bauer, L. L., Chow, J., Wolf, B. W., Garleb, K. A. & Fahey, G. C., Jr. (2002). Fructooligosaccharides and *Lactobacillus acidophilus* modify gut microbial populations, total tract nutrient digestibilities and fecal protein catabolite concentrations in healthy adult dogs. *The Journal of Nutrition, 132* (12), 3721-3731.

Tigchelaar, E. F., Bonder, M. J., Jankipersadsing, S. A., Fu, J., Wijmenga, C. & Zhernakova, A. (2016). Gut microbiota composition associated with stool consistency. *Gut, 65* (3), 540-542.

Tizard, I. R. & Jones, S. W. (2018). The microbiota regulates immunity and immunologic diseases in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 48* (2), 307-322.

Vandeputte, D., Falony, G., Vieira-Silva, S., Tito, R. Y., Joossens, M. & Raes, J. (2016). Stool consistency is strongly associated with gut microbiota richness and composition, enterotypes and bacterial growth rates. *Gut, 65* (1), 57-62.

Vaziri, N. D., Wong, J., Pahl, M., Piceno, Y. M., Yuan, J., DeSantis, T. Z., Ni, Z., Nguyen, T. H. & Andersen, G. L. (2013).

Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney International, 83* (2), 308-315.

Vázquez-Baeza, Y., Hyde, E. R., Suchodolski, J. S. & Knight, R. (2016). Dog and human inflammatory bowel disease rely on overlapping yet distinct dysbiosis networks. *Nature Microbiology, 1* (12), 1-5.

Vital, M., Gao, J., Rizzo, M., Harrison, T. & Tiedje, J. M. (2015). Diet is a major factor governing the fecal butyrate-producing community structure across Mammalia, Aves and Reptilia. *The ISME Journal, 9* (4), 832-843.

Wang, S., Martins, R., Sullivan, M. C., Friedman, E. S., Misic, A. M., El-Fahmawi, A., Martinis, E. C. P. D., O'Brien, K., Chen, Y., Bradley, C., Zhang, G., Berry, A. S. F., Hunter, C. A., Baldassano, R. N., Rondeau, M. P. & Beiting, D. P. (2019). Diet-induced remission in chronic enteropathy is associated with altered microbial community structure and synthesis of secondary bile acids. *Microbiome, 7*, 1-20.

Watson, B. & Guyer, M. (2009). The NIH Human Microbiome Project. *Genome Research, 19* (12), 2317-2323.

White, R., Atherly, T., Guard, B., Rossi, G., Wang, C., Mosher, C., Webb, C., Hill, S., Ackermann, M., Sciabarra, P., Allenspach, K., Suchodolski, J. & Jergens, A. E. (2017). Randomized, controlled trial evaluating the effect of multi-strain probiotic on the mucosal microbiota in canine idiopathic inflammatory bowel disease. *Gut Microbes, 8* (5), 451-466.

Wu, M. J., Chang, C. S., Cheng, C. H., Chen, C. H., Lee, W. C., Hsu, Y. H., Shu, K. H. & Tang, M. J. (2004). Colonic transit time in long-term dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases, 44* (2), 322-327.

Xu, J., Verbrugghe, A., Lourenço, M., Cools, A., Liu, D. J., Van de Wiele, T., Marzorati, M., Eeckhaut, V., Immerseel, F. V., Vanhaecke, L., Campos, M. & Hesta, M. (2017). The response of canine faecal microbiota to increased dietary protein is influenced by body condition. *BMC Veterinary Research, 13*, 1-11.

Yamada, M., Takahashi, N., Matsuda, Y., Sato, K., Yokoji, M., Sulijaya, B., Maekawa, T., Ushiki, T., Mikami, Y., Hayatsu, M., Mizutani, Y., Kishino, S., Ogawa, J., Arita, M., Tabeta, K., Maeda, T. & Yamazaki, K. (2018). A bacterial metabolite ameliorates periodontal pathogen-induced gingival epithelial barrier disruption via GPR40 signaling. *Scientific Reports, 8* (1), 9008.

BÖLÜM 3

BUZAĞILARDA SOLUNUM YOLU KOMPLEKSİ (BRDC): VİRAL-BAKTERİYEL ENFEKSİYONLAR VE SÜRÜ DÜZEYİNDE BİYOGÜVENLİK YÖNETİMİ

Kamil ATLI[1], Hasbi Sait SALTIK[2]

1-GİRİŞ

Sığır yetiştiriciliğinde buzağı kayıplarının başlıca nedenlerinden biri olan solunum sistemi hastalıkları, morbidite ve mortalitenin yanı sıra büyüme geriliği ve verim düşüklüğü gibi uzun vadeli olumsuz etkilere yol açmaktadır (Guterbock, 2014). Sığır solunum sistemi hastalığı kompleksi (BRDC), viral ve bakteriyel etkenler ile çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalık tablosudur (Mosier, 2014; Panciera ve Confer, 2010).

Viral etkenler hastalığın başlangıcında primer rol oynamakta ve oluşturdukları immunsupresyon ile sekonder

[1]Dr.Öğr.Üyesi Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, kamilatli@mehmetakif.edu.tr, ORCID: 0000-0002-2266-4372

[2]Doç.Dr., Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Burdur/Türkiye, Orcid: 0000-0002-3283-7062, hssaltik@mehmetakif.edu.tr

bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır (McGill ve Sacco, 2020). BHV-1, BVDV, BRSV, BPIV-3 ve BCoV bu süreçte rol oynayan başlıca viral patojenlerdir (Jones ve Chowdhury, 2007; Saif, 2010; Valarcher ve Taylor, 2007). Türkiye'de yapılan seroepidemiyolojik çalışmalar da bu etkenlerin sığır popülasyonunda yaygın olduğunu göstermektedir (Alkan ve ark., 1997; Çabalar ve Can-Şahna, 2000; Yıldırım ve Burgu, 2005).

Antibiyotik kullanımına dayalı tedavi yaklaşımlarının sınırlı etkinliği ve antibiyotik direnci sorunu, koruyucu hekimlik uygulamalarının önemini artırmaktadır. Biyogüvenlik; havalandırma, aşılama, kolostrum yönetimi, uygun barındırma ve hasta izolasyonu gibi uygulamaları kapsayan, hastalıkların önlenmesinde en etkili ve maliyet-etkin yaklaşımdır (Callan ve Garry, 2002; Gorden ve Plummer, 2010; Karle ve ark., 2019).

2.SIĞIRLARIN SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIĞI KOMPLEKSİ (BRDC)

2.1. Etiyoloji

BRDC içinde yer alan viral etkenler BHV-1, PI-3, BRSV ve BVDV iken (Grissett ve ark., 2015), bakteriyel patojenler *M. haemolytica*, *P. multocida*, *H. somni* ve *M. bovis*'tir (Panciera ve Confer, 2010). BHV-1 solunum yolu enfeksiyonu, abort ve konjuktivite yol açmakta (Jones ve Chowdhury, 2007), BVDV ise bağışıklık baskılanmasıyla birlikte ishal, abort ve persiste enfekte buzağı doğumlarına sebep olmaktadır (Lanyon ve ark., 2014). PI-3 immunsupresif etkisiyle sekonder enfeksiyonlara kapı aralamakta (Ellis, 2010), BRSV ise buzağılarda ciddi alt solunum yolu hastalığı oluşturmaktadır (Jim, 2009). *M. haemolytica* ve *P. multocida* normalde üst solunum yollarında bulunurken, stres sonrası akciğere inerek enfeksiyon başlatmaktadır (Welsh ve ark., 2004). *H. somni* kötü havalandırmalı barınaklarda risk oluştururken (Gagea ve ark., 2006), *M. bovis* kronik pnömoni ve eklem yangılarıyla seyretmektedir (Nicholas ve Ayling, 2003).

2.2. Epidemiyoloji

Yapılan saha taramalarında *P. multocida* %58, *M. haemolytica* %15, *M. bovis* ve *H. somni* ise yaklaşık %10 oranında tespit edilmiştir (Paller ve ark., 2017). Viral ajanlardan BRSV %40, sığır koronavirusu %12, PI-3 %3, BVDV ise %1,5 düzeyinde

saptanmıştır (Paller ve ark., 2017). Türkiye'de yürütülen bir araştırmada BVDV %70, BHV-1 %41 ve BHV-4 %29 oranında belirlenmiştir (Aslan ve ark., 2015). İsviçre'de buzağılarda sığır koronavirüsü %53,5 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur (Studer ve ark., 2021).

2.3. Patogenez

Çoğu bakteriyel etken, hastalık yapmadan sığırların nazofarenksinde barınabilmektedir (McMullen ve ark., 2020). Sağlıklı hayvanlarda mukus tabakası ve silialı epitel hareketleri patojenleri akciğerden uzak tutmaktadır (Bell ve ark., 2021). Stres veya viral enfeksiyon gibi tetikleyicilerle bu koruyucu bariyer bozulduğunda, bakteriler alt solunum yoluna inerek bronkopnömoniyi başlatmaktadır (Bell ve ark., 2021).

2.4. Klinik Bulgular

Akut vakalarda donuk kıl örtüsü, mukoprulent burun-göz akıntısı, hızlı solunum ve kuru-yüksek sesli öksürük dikkat çekmektedir. Oskültasyonda akciğerlerde sertleşmiş sesler duyulmaktadır. Kronik formda belirtiler silikleşmekte, hafif akıntı ve ara sıra öksürük görülmektedir (Joshi ve ark., 2016).

2.5. Tanı

Klinik tanıda Perino ve Apley tarafından geliştirilen depresyon ve halsizlik derecesine dayalı skorlama sistemi kullanılmaktadır (Perino ve Apley, 1998). Kanda lökositoz, nötrofili ve fibrinojen yüksekliği saptanmaktadır (Richeson ve ark., 2013). BVDV, BHV-1, PI-3 ve BRSV antijenleri ELISA veya izolasyon yöntemleriyle belirlenebilmektedir (Autio ve ark., 2007). Ultrasonografide akciğer konsolidasyon alanları ve plevral sıvı tespit edilebilmektedir (Flöck, 2004).

2.6. Tedavi

Antibiyotik tedavisine ağız açık solunum ve siyanoz gelişmeden başlanmalıdır. Uzun etkili tetrasiklinler, tulatromisin ve enrofloksasin en sık tercih edilen antibiyotiklerdir (Joshi ve ark., 2016). Nonsteroid antienflamatuvar olarak fluniksin meglumin, karprofen ve meloksikam kullanılmakta, bronkodilatör olarak atropin ve teofilinden yararlanılmaktadır (Joshi ve ark., 2016).

2.7. Koruma ve Kontrol

BRDC'den korunmada dengeli besleme, düzenli aşılama, stresin azaltılması, biyogüvenlik kurallarına uyulması ve yeterli havalandırma sağlanması temel unsurlardır (Gorden ve Plummer, 2010). Modifiye canlı ve inaktif aşılar yaygın olarak kullanılmaktadır (Theurer ve ark., 2015). Hayvanların tek işletmeden temin edilmesi ve karantina uygulamaları patojen maruziyetini azaltmaktadır. Doğru sürü yönetimi, bağışıklığın korunması ve hastalığın önlenmesinde kilit rol oynamaktadır (Edwards, 2010).

3.BOVINE PARAINFLUENZA VİRUS TİP 3 (BPIV-3) ENFEKSİYONU

3.1.Etiyoloji

Bovine Parainfluenza Virus Tip 3, *Paramyxoviridae* ailesinin *Paramyxovirinae* alt ailesinde yer alan Respirovirus cinsine bağlı bir RNA virusudur (Fauquet ve Mayo, 2005). Genetik materyali segmentsiz, negatif polariteli ve tek iplikli RNA yapısındadır (Fauquet ve Mayo, 2005). Viral genom yaklaşık 15384 nükleotid uzunluğunda olup replikasyon ve transkripsiyon için gerekli tüm bilgiyi taşımaktadır (Fauquet ve Mayo, 2005).

Virionlar pleomorfik yapıda olup yaklaşık 150-300 nm çapındadır. Virus, eter ve kloroform gibi lipid çözücülere duyarlı olup 56°C'de 30 dakikada inaktive olmaktadır. İnsan PIV-3'ü ile sığır PIV-3'ü arasında yaklaşık %25 antijenik benzerlik bulunduğu, çapraz nötralizasyon çalışmalarıyla gösterilmiştir (Fauquet ve Mayo, 2005). İnsan virusundaki HN glikoproteinine ait A, D ve F epitoplarının sığır virusunda da korunduğu belirlenmiştir. Ancak iki virus arasında HN proteininde beş, F proteininde bir ve N proteininde bir epitop farklılığı tespit edilmiştir. BPIV-3'ün insanlar içinpatojen olmadığı bilinmektedir (Fauquet ve Mayo, 2005).

3.2. Epidemiyoloji

BPIV-3 enfeksiyonları dünya genelinde yaygın olarak görülmekte ve sığır yetiştiriciliğinde önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Kanada'da yapılan serolojik araştırmalarda ELISA testi ile BPIV-3 seroprevalansı %70'in üzerinde bulunmuştur. Avrupa'da ise BRSV ile birlikte en sık tespit edilen solunum yolu viral etkenlerinden biri olduğu rapor edilmiştir (Hagglund, 2005).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda BPIV-3 seroprevalansı bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. Kuzeydoğu Anadolu'da nötralizasyon testi ile %61.26 (Yıldırım ve Burgu, 2005), aşı uygulanmamış sığırlarda %55.84 (Yıldırım ve ark., 2009), kamu işletmelerinde ise %52.7 seropozitiflik saptanmıştır (Alkan ve ark., 1997). Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da bu oran %18 olarak bulunmuştur (Çabalar ve Can-Şahna, 2000). Ankara'da mezbahada kesilen sığırlarda yapılan bir tez çalışmasında 146 serum örneğinin 52'si (%35.6) BPIV-3 yönünden pozitif bulunmuş, bu oran Ekim-Kasım döneminde %43.8'e yükselirken Şubat-Mart döneminde %27.3'e düşmüştür (Hacıoğlu, 2011).

BPIV-3 esas olarak sığırları etkilemekle birlikte, koyun ve keçilerde de antikor varlığı tespit edilmiştir. Yabani ruminantlardan karacalarda %17 seropozitiflik saptanmış, ayrıca zebra ve antilop gibi egzotik türlerde de antikorlar belirlenmiştir. Sığırlarla yakın teması olan insanlarda BPIV-3'e karşı antikor gelişebildiği rapor edilmiştir.

Bulaşma esas olarak enfekte hayvanların solunum sekresyonları ile direkt temas veya aerosol yolla gerçekleşmektedir. Hasta hayvanların öksürük ve burun akıntıları en önemli bulaşma kaynağıdır. Kalabalık barındırma, yetersiz havalandırma, nakil ve ani yem değişikliği gibi stres faktörleri enfeksiyon riskini artırmaktadır (Callan ve Garry, 2002; Svensson ve Liberg, 2006). Özellikle 2-6 aylık buzağılar, maternal antikorların azalması nedeniyle en duyarlı yaş grubunu oluşturmaktadır. Sonbahar ve kış aylarında enfeksiyon insidansının arttığı gözlenmektedir (Hacıoğlu, 2011).

3.3. Patogenez

BPIV-3 enfeksiyonu, virusun solunum yolları epiteline girişi ile başlamaktadır. HN proteini aracılığıyla epitel hücrelerindeki sialik asit reseptörlerine bağlanan virus, F proteini sayesinde hücre membranı ile füzyona uğrayarak sitoplazmaya girmektedir. Replikasyon tümüyle sitoplazmada gerçekleşmekte ve konakçı nükleusundan bağımsız olarak ilerlemektedir (Fauquet ve Mayo, 2005).

Virusun ana replikasyon alanı üst ve alt solunum yollarındaki silyalı epitel hücreleridir. Enfekte hücrelerde silya aktivitesi bozulmakta, hücreler yuvarlaklaşarak dökülmekte ve

sinsityal dev hücreleri oluşmaktadır. Nükleus ve sitoplazmada eozinofilik inklüzyon cisimcikleri görülmektedir.

Mukus tabakasındaki glikoproteinler, virusun epitel hücrelerine ulaşmasını engelleyen doğal bir bariyer oluşturmaktadır. Ancak BPIV-3, HN proteininin nöraminidaz aktivitesi ile bu bariyeri aşabilmektedir. BPIV-3 enfeksiyonu, pulmoner makrofajların fagositik kapasitesini baskılayarak akciğerlerin bakteriyel enfeksiyonlara direncini azaltmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda, BPIV-3 ile enfekte buzağılarda P. haemolytica'nın akciğerlerden temizlenme süresinin 7-11 gün uzadığı gösterilmiştir. Bu immunsupresif etki, BPIV-3'ün Shipping Fever patogenezindeki başlatıcı rolünü açıklamaktadır.

3.4. Klinik Bulgular

BPIV-3 enfeksiyonunun klinik seyri, hayvanın yaşına, immun durumuna ve sekonder enfeksiyon varlığına bağlı olarak değişmektedir. İnkübasyon süresi 2-5 gün arasındadır. Komplike olmayan enfeksiyonlarda hafif ateş (39.5-40.5°C), seröz nazal akıntı, kuru öksürük ve hafif depresyon görülmektedir. Bu belirtiler genellikle 3-5 günde kendiliğinden iyileşmektedir.

Genç hayvanlarda klinik bulgular daha belirginken, erişkinlerde kazanılmış immunite sayesinde çok hafif seyretmekte veya hiç görülmemektedir. BPIV-3'ün asıl önemi, Bovine Respiratory Disease Complex (Shipping Fever) patogenezinde üstlendiği başlatıcı rolden kaynaklanmaktadır. Virus, solunum yolları savunmasını zayıflatarak *M. haemolytica* ve *P. multocida* gibi fırsatçı bakterilerin akciğerlere yerleşmesine zemin hazırlamaktadır. Bakteriyel süperenfeksiyon eklendiğinde yüksek ateş (41-42°C), mukopurulent akıntı, takipne, dispne ve ağrılı öksürük ile seyreden şiddetli fibrinöz bronkopnömoni tablosu gelişmektedir.

BPIV-3 ile BoHV-1'in eş zamanlı enfeksiyonu, tek başlarına oluşturduklarından çok daha ağır bir klinik tablo meydana getirmektedir. Hacıoğlu (2011) tarafından yapılan çalışmada 146 serumun 17'sinde (%11.6) her iki virusa karşı antikor birlikte saptanmıştır. Kış aylarında BPIV-3 pozitif hayvanların %60'ının BoHV-1 için de pozitif bulunması dikkat çekicidir (Hacıoğlu, 2011).

3.5. Tanı

BPIV-3 enfeksiyonunun tanısında virus izolasyonu, serolojik testler ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır.

3.5.1. Virus İzolasyonu

BPIV-3, primer embriyonik sığır böbrek (EBK) hücre kültürlerinde başarıyla izole edilmiştir. Virus izolasyonu için derin nazal svaplar ve nazofarengeal sekresyonlar uygun klinik materyallerdir. Hücre kültüründe karakteristik sitopatik etki (CPE) oluşturmakta, sinsitya ve yuvarlaklaşmış hücre kümeleri şeklinde görülmektedir.

3.5.2. Serolojik Testler

Spesifik antikorların tespitinde Virus Nötralizasyon Testi (VNT) ve ELISA yaygın olarak kullanılmaktadır. Hemaglutinasyon (HA) ve hemaglutinasyon inhibisyon (HI) testleri de tanı amaçlı uygulanabilmektedir. Enfeksiyon sonrası spesifik IgM antikorları 7. günde, IgG 8-9. günlerde, IgA ise 12. günden sonra tespit edilebilmektedir (Graham ve ark., 1999). Direkt floresan antikor testi (DFAT) hızlı tanı için kullanılabilmektedir.

3.5.3. Moleküler Yöntemler

RT-PCR, virusun hızlı ve duyarlı tanısında günümüzde tercih edilen yöntemdir. HN ve P gen bölgelerini hedefleyen primerler kullanılmaktadır (Vaucher ve ark., 2008). Hacıoğlu (2011) tarafından yapılan tez çalışmasında P gen bölgesine spesifik primerlerle 742 bp'lik ürün elde edilmiş ve 146 nazal swap örneğinden birinde BPIV-3 RNA'sı pozitif bulunmuştur.

3.6. Tedavi

BPIV-3 enfeksiyonunun spesifik bir antiviral tedavisi bulunmamaktadır. Tedavi semptomatik ve destekleyici niteliktedir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonların kontrolü için geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmaktadır. Ateşin düşürülmesi amacıyla non-steroid antiinflamatuar ilaçlardan faydalanılmaktadır. Hasta hayvanların sıcak, kuru ve iyi havalandırılan bir ortamda izole edilmesi, yeterli yem ve temiz su sağlanması iyileşmeyi hızlandırmaktadır. Dehidrate hayvanlara parenteral sıvı-elektrolit tedavisi uygulanmalıdır.

3.7. Koruma ve Kontrol

3.7.1. Aşılama

BPIV-3 enfeksiyonlarından korunmada modifiye canlı virus (MLV) ve inaktive aşılar kullanılmaktadır. İntranazal MLV aşılar, lokal interferon yanıtını ve mukozal IgA üretimini hızla uyararak kısa sürede koruma sağlamaktadır. Parenteral MLV aşılar da humoral immun yanıt oluşturmada etkilidir (Woolums ve ark., 2004). Aşılama sonrası 2 hafta içerisinde koruyucu antikor titrelerine ulaşılmaktadır. BPIV-3 aşıları genellikle BRSV, BoHV-1 ve BVDV gibi diğer solunum patojenlerini de içeren karma aşılar şeklinde uygulanmaktadır. Aşılı hayvanlarda klinik bulguların şiddeti ve virus saçılımı belirgin şekilde azalmaktadır (Haller ve ark., 2000).

4.BOVINE RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (BRSV) ENFEKSİYONU

4.1. Etiyoloji

BRSV, *Paramyxoviridae* ailesi *Pneumovirinae* alt ailesinde yer alan, zarflı, segmentsiz, negatif polariteli, tek iplikli RNA virusudur (Valarcher ve Taylor, 2007; Larsen, 2000). İnsan RSV'si (HRSV) ile yakın antijenik ve yapısal benzerlik gösterir (Valarcher ve Taylor, 2007). Viral genom yaklaşık 15000 nükleotidden oluşur ve 11 protein kodlar: yapısal olmayan proteinler (NS1, NS2), nükleokapsid proteinleri (N, P, L), matriks proteinleri (M, M2-1, M2-2) ve yüzey glikoproteinleri (F, G, SH) (Valarcher ve Taylor, 2007).

BRSV partikülleri pleomorfik olup yuvarlak formda 150-350 nm, filamentöz formda 5 µm'ye ulaşabilir (Trudel ve ark., 1989). Virus; düşük pH, 56°C'de 30 dakika ısıtma, eter ve kloroforma duyarlıdır; -50°C altında aylarca stabildir (Larsen, 2000). G proteinine göre A, B ve AB olmak üzere üç antijenik alt grubu tanımlanmıştır. Genetik çeşitlilik %15'in altındadır (Valarcher ve ark., 2000).

4.2. Epidemiyoloji

BRSV dünya genelinde yaygındır. Seroprevalans %30-70 arasında değişir. Süt sığırcılığında solunum hastalıklarının %60'ından, besi sığırcılığında %70'inden sorumludur. En sık 1-5 aylık buzağılarda görülür, ancak virusun sürüye ilk girdiği durumlarda her yaştan hayvan etkilenebilir.

Doğal konakçısı sığırlardır; koyun, keçi, bizon ve alpakada da antikor tespit edilmiştir (Rivera ve ark., 1987; Sausker ve Dyer, 2002). Bulaşma direkt temas ve aerosol yolla olur. Ilıman iklimde salgınlar sonbahar ve kış aylarında yoğunlaşır. Morbidite %60-80'e, mortalite %20'ye kadar çıkabilir (Larsen, 2000). Maternal antikorlar kısmi koruma sağlar ancak klinik hastalığı engelleyemez. İnaktive aşılarla aşılanan hayvanlarda doğal enfeksiyon sonrası hastalığın şiddetlenmesi (vaccine-enhanced disease) bildirilmiştir (Antonis ve ark., 2003; Schreiber ve ark., 2000).

4.3. Patogenez

BRSV öncelikle solunum yollarının silyalı epitel hücrelerinde ve tip II pnömositlerde çoğalır. Patoloji büyük ölçüde konakçı immun yanıtından kaynaklanır. Enfeksiyon, IL-12, IFN-γ, TNF-α, IL-6, IL-8, RANTES, MCP-1 gibi pro-inflamatuar sitokin ve kemokinlerin sentezini uyararak nötrofil, makrofaj ve lenfositleri enfeksiyon bölgesine çeker (Valarcher ve Taylor, 2007). NF-κB aktivasyonu bu süreçte merkezi rol oynar (Kurt-Jones ve ark., 2000; Rudd ve ark., 2005).

NS1 ve NS2 proteinleri, tip I interferon (IFN-α/β) yanıtını antagonize ederek konakçı savunmasından kaçışı sağlar (Schlender ve ark., 2000; Bossert ve ark., 2003). F proteini virokinin aracılığıyla bronkokonstriksiyona katkıda bulunur (Valarcher ve ark., 2006). G proteini, salgılanan formuyla nötralizan antikorlar için tuzak görevi görür ve CX3C kemokin benzerliğiyle immun yanıtı modüle eder (Tripp ve ark., 2001; Polack ve ark., 2005).

4.4. Klinik Bulgular

İnkübasyon süresi 2-5 gündür (Valarcher ve Taylor, 2007). Hafif vakalarda öksürük, seromukoid nazal ve oküler akıntı görülür. Şiddetli vakalarda hipertermi, taşipne (dakikada 60'ın üzerinde solunum), dispne, ağız açık solunum, salya akışı ve ekspirasyonda inleme sesi karakteristiktir. Oskültasyonda çıtırtı ve hışıltı sesleri duyulur. Subkütan amfizem gelişebilir. Klinik hastalık

esas olarak 2-6 aylık buzağılarda görülür. Deneysel yeniden enfeksiyonlarda klinik hastalık ya hiç görülmez ya da çok hafif seyreder (Taylor ve ark., 2005).

4.5. Tanı

Tanıda virus izolasyonu, antijen tespiti, moleküler yöntemler ve serolojik testler kullanılır. Virus izolasyonu, BRSV'nin labil yapısı nedeniyle zordur; örneklerin hemen hücre kültürüne ekilmesi gerekir (Larsen, 2000; Pirie ve ark., 1981). İmmunofloresan antikor testi (IF) ve ELISA en yaygın antijen tespit yöntemleridir (Lokensgard ve ark., 1992). RT-PCR canlı virus gerektirmemesi ve antikor varlığından etkilenmemesi nedeniyle avantajlıdır. Eşleştirilmiş serum örneklerinde antikor titre artışının gösterilmesi özellikle 3 aylıktan büyük buzağılarda kullanışlıdır; ELISA, nötralizasyon testi ve kompleman fikzasyon testi kullanılır (Westenbrink ve ark., 1985). Üç aylıktan küçük buzağılarda izotip-spesifik ELISA'lar tercih edilir.

4.6. Tedavi

Spesifik antiviral tedavi yoktur; destekleyici tedavi esastır. Ağır vakalarda yoğun bakım, oral veya intravenöz sıvı uygulaması yapılır (Larsen, 2000). İmmun aracılı patogenez nedeniyle kortikosteroid veya NSAİİ kullanımı faydalı olabilir. Sekonder bakteriyel pnömoni sık görüldüğünden antimikrobiyal tedavi yaygın olarak uygulanır. Hasta hayvanlar stressiz, kuru ve iyi havalandırılan ortamda izole edilmelidir.

4.7. Koruma ve Kontrol

Etkili aşı; maternal antikor varlığında koruma sağlamalı, tüm alt gruplara etkili olmalı ve hastalık şiddetlenmesine yol açmamalıdır. İntranazal modifiye canlı aşılar en etkili korumayı sağlar. İnaktive aşılar “vaccine-enhanced disease” riski taşır (Schreiber ve ark., 2000). Rekombinant aşı adayları umut vericidir: NS2 delesyon mutantı yüksek koruyucu yanıt oluştururken, G proteininin sadece membrana bağlı formunu eksprese eden mutant tam koruma sağlar (Valarcher ve ark., 2003; Valarcher ve Taylor, 2007). SH geni silinmiş ve F proteini furin kesim bölgesi mutantları da atenüe olup koruyucu immun yanıt oluşturur (Karger ve ark., 2001; Valarcher ve ark., 2006). DNA aşıları deneysel aşamadadır.

5.BOVINE RESPIRATORY CORONAVIRUS (BCoV) SOLUNUM ENFEKSİYONU

5.1. Etiyoloji

Bovine Coronavirus (BCoV), *Coronaviridae* ailesinin *Betacoronavirus* cinsinde yer alan, *Nidovirales* takımına mensup zarflı bir RNA virusudur (Saif, 2010). Virus, grup 2a koronavirusları arasında sınıflandırılmakta olup, insan koronavirusu OC43 ve HKU1, domuz hemaglutinating encephalomyelitis virusu ve köpek respiratorik koronavirusu ile yakın akrabalık göstermektedir (Saif, 2010). BCoV, 65-210 nm çapında pleomorfik yapıda olup, yüzeyinde çift katman halinde kısa (hemaglutinin) ve uzun (spike) projeksiyonlar bulundurmaktadır.

Viral genom, 27-32 kb büyüklüğünde pozitif polariteli, tek iplikli RNA'dan oluşmakta ve beş majör yapısal protein kodlamaktadır. Nükleokapsid (N) proteini (50 kDa) suşlar arasında oldukça korunmuş olup, viral RNA tespit testleri için sıklıkla hedef olarak kullanılmaktadır. Grup 2 koronaviruslarına özgü olarak BCoV, yüzeyinde hemaglutinin-esteraz (HE) glikoproteini (120-140 kDa) taşımakta ve bu protein, hemaglutinasyonu tersine çeviren reseptör yıkıcı enzim (esteraz) aktivitesine sahip bulunmaktadır. Spike (S) glikoproteini (190 kDa) ise S1 ve S2 alt birimlerinden oluşmakta; S1 alt birimi dominant nötralizan epitopları içerirken, S2 alt birimi viral membran füzyonundan sorumlu olmaktadır.

BCoV lipid çözücülere (eter, kloroform), deterjanlara, formaldehite ve ısıya duyarlı olup, konvansiyonel dezenfektanlarla kolayca inaktive edilmektedir. Tüm BCoV izolatları incelendiğinde, klinik kökene bakılmaksızın çapraz nötralizasyon testlerinde tek bir serotip olarak davrandıkları belirlenmiştir. Monoklonal antikorlarla yapılan çalışmalar, biyolojik özellikler ve antijenik varyasyon açısından 2-3 alt tip tanımlamış, ancak bu alt tiplerin her biri her üç klinik sendromdan virusları kapsamıştır.

5.2. Epidemiyoloji

BCoV, sığırlarda dünya genelinde yaygın olarak bulunan ve yüksek seroprevalansa sahip bir patojendir. Virus, sığırlarda üç farklı klinik sendroma neden olmaktadır: buzağı ishali, erişkin

sığırlarda kış dizanterisi ve her yaştan sığırdaki solunum yolu enfeksiyonları (Saif, 2010). Solunum BCoV enfeksiyonları, 2-6 aylık buzağılarda hafif solunum hastalığı (öksürük, rinitis) veya pnömoni ile ilişkili bulunmakta ve virus nazal sekresyonlardan, akciğerlerden ve sıklıkla bağırsak ile dışkıdan tespit edilebilmektedir.

İtalya'da süt ve besi sığırlarında yapılan bir çalışmada, diğer yaygın solunum virusları, bakteri ve mikoplazmalar tespit edilmeksizin BCoV enfeksiyonu ile ilişkili dört solunum hastalığı salgını incelenmiştir (Decaro ve ark., 2008). Bu salgınların üçünde 2-3 aylık buzağılarda klasik bovine respiratorik hastalık belirtileri (dispne, ateş, solunum sıkıntısı) görülmüş ve nazal örneklerde qRT-PCR ile BCoV tespit edilmiştir. Dört salgının ikisinde solunum ve enterik hastalık birlikte seyretmiş, BCoV eş zamanlı olarak nazal ve fekal örneklerde saptanmıştır (Decaro ve ark., 2008). Aynı çalışmada, bir sürüde BCoV'nin oküler saçılımı da düşük titrede tespit edilmiş ve virus HRT-18 hücrelerinde izole edilmiştir.

Norveç'te 135 süt sığırcılığı işletmesinde yapılan bir seroprevalans çalışmasında, BCoV-seropozitif buzağı bulunan sürülerdeki 150 günden büyük buzağıların, BCoV-seronegatif buzağı bulunan sürülere göre 3.9 kat daha fazla solunum hastalığı riski taşıdığı belirlenmiştir (Gulliksen ve ark., 2009). Ohio'da süt buzağılarında yapılan çalışmalarda, doğumdan 20 haftalık yaşa kadar nazal ve fekal BCoV saçılımı belgelenmiş, başlangıçtaki enfeksiyonda ishal ön planda iken, sonrasında aynı hayvanda tekrarlayan veya aralıklı nazal saçılım epizodları gözlenmiş ve bu duruma geçici serum antikor titre artışları eşlik etmiştir.

BCoV, 1995 yılından itibaren besi sığırlarında Bovine Respiratory Disease Complex (BRDC) veya shipping fever ile giderek daha fazla ilişkilendirilmektedir (Lathrop ve ark., 2000a; Hasoksuz ve ark., 2002). Besi sığırlarında yapılan çalışmalarda, ELISA ile %45 oranında nazal ve fekal BCoV saçılımı, nested RT-PCR ile ise %84 nazal ve %96 fekal saçılım oranları tespit edilmiştir (Cho ve ark., 2001; Hasoksuz ve ark., 2002). Ölen 26 Teksas besi sığırından 25'inde respiratorik BCoV enfeksiyonu saptamıştır. Lathrop ve arkadaşları (2000a) tarafından 1074 besi sığırında yapılan geniş çaplı bir çalışmada, nazal BCoV saçan ve serokonversiyon gösteren hayvanların, saçmayanlara göre 1.6 kat daha fazla solunum hastalığı ve 2.2 kat daha fazla pulmoner lezyon

riski taşıdığı gösterilmiştir. Hasoksuz ve arkadaşları (2002) ile Thomas ve arkadaşları (2006) da nazal BCoV saçan buzağıların sırasıyla 2.7 ve 1.5 kat daha fazla solunum hastalığı riskine sahip olduğunu bildirmiştir.

BCoV'nin bulaşması esas olarak fekal-oral yolla olmakla birlikte, aerosol yolla bulaşma da mümkündür. Virus, besi sığırlarında besi alanına varıştan 0-4 gün sonra pik saçılım göstermekte ve birçok sığır (%61-74) besi alanına sevk öncesinde alıcı sırasında BCoV saçmaktadır (Thomas ve ark., 2006). Besi sığırlarının %91-95'i, varıştan sonraki 3 hafta içinde BCoV'ye serokonversiyon geliştirmektedir (Cho ve ark., 2001; Lathrop ve ark., 2000b). Yüksek serum antikor titresi ile gelen sığırların daha az BCoV saçtığı, daha az serokonversiyon gösterdiği ve daha az BRDC geliştirdiği belirlenmiştir (Lathrop ve ark., 2000b; Thomas ve ark., 2006; Lin ve ark., 2001).

5.3. Patogenez

BCoV, epitel hücrelerini enfekte ederek hem solunum hem de bağırsak sisteminde çoğalabilen pnömoenterik bir virustur (Saif, 2010). Solunum BCoV enfeksiyonunun patogenezinde, virusun ilk olarak nazal mukozada yoğun replikasyonu, ardından mukus sekresyonlarıyla kaplı büyük miktarlarda virusun yutulması yoluyla gastrointestinal sisteme geçişi önemli bir rol oynamaktadır (Saif, 2010). Bu başlangıç solunum amplifikasyonu ve mukusla korunması, labil ve zarflı olan virusun mide asidinden korunarak bağırsaklara ulaşmasına ve bağırsak enfeksiyonu ile fekal saçılıma yol açmaktadır.

Solunum BCoV enfeksiyonlarının şiddeti, çeşitli kofaktörlerin varlığında artmaktadır. Stres ve transport (shipping fever), yüksek dozda virus maruziyeti, aerosoller ve diğer solunum patojenleriyle (viruslar, bakteriler, bakteriyel lipopolisakkaritler) koenfeksiyonlar, hastalığın şiddetini artıran başlıca faktörlerdir. Kortikosteroidler, immünosupresyona neden olarak CD4 ve CD8 T hücre sayılarını ve belirli sitokin düzeylerini azaltmakta, bu da virus replikasyonunu ve hastalık şiddetini artırabilmektedir (Jung ve ark., 2007). Van Reeth ve arkadaşları (2000), domuz respiratorik CoV ile enfekte domuzlara düşük doz E. coli lipopolisakkariti verildiğinde, enfeksiyonun tek başına oluşturduğundan çok daha şiddetli ateş ve solunum hastalığı geliştiğini göstermiş; bu sinerjistik etkinin proinflamatuar sitokin seviyelerindeki belirgin

artıştan kaynaklandığını ortaya koymuştur.

BCoV solunum enfeksiyonu (nazal saçılım) ile başlayan süreç, BCoV ve solunum bakterileri (Mannheimia haemolytica ve Pasteurella multocida) ile ikili enfeksiyonlara ilerlemekte, bu da pnömoni ve ölümlere yol açmaktadır. Nekropside subakut eksudatif ve nekrotizan lober pnömoni (akciğer hacminin %50-80'inde) görülmekte; histolojik olarak ise fibrinöz, nekrotizan lober pnömoni ile birlikte orta-şiddetli bronşitis ve bronşiyolitis izlenmektedir. BCoV antijeni, solunum epitel hücrelerinde, trakea, bronşlar ve akciğer alveollerinde gösterilmiş; interstisyel amfizem, bronşiyolitis ve alveolitis bakteriyel enfeksiyonla birlikte belgelenmiştir.

5.4. Klinik Bulgular

BCoV, sığırlarda üç farklı klinik sendroma yol açmakta olup, solunum formu özellikle genç buzağılarda ve besi sığırlarında önem taşımaktadır (Saif, 2010). Buzağılarda solunum BCoV enfeksiyonu, 2-6 aylık yaş grubunda hafif solunum hastalığı (öksürük, rinitis) veya pnömoni şeklinde ortaya çıkmaktadır. Klinik belirtiler arasında öksürük, ateş, rinitis ve iştahsızlık bulunmakta, sıklıkla eş zamanlı ishal de gözlenmektedir. Deneysel buzağı challenge çalışmalarında, respiratorik BCoV izolatlarının fekal ve nazal saçılıma (ortalama 5 gün) ve ishale neden olduğu, ancak sadece değişken derecede hafif solunum hastalığı oluşturduğu gösterilmiştir.

İtalya'da yapılan saha çalışmalarında, 2-3 aylık buzağılarda bovine respiratorik hastalığın klasik belirtileri olan dispne, ateş ve solunum sıkıntısı gözlenmiş, bazı salgınlarda solunum hastalığı ile birlikte enterik hastalık da tespit edilmiştir (Decaro ve ark., 2008). Bir sürüde klinik belirtiler buzağılar, düveler ve laktasyondaki süt sığırlarında görülmüş; başka bir sürüde ise eş zamanlı grup A bovine rotavirus enfeksiyonu saptanmıştır (Decaro ve ark., 2008). Aynı çalışmada, bir sürüde BCoV'nin oküler saçılımı da düşük titrede tespit edilmiştir.

Besi sığırlarında respiratorik BCoV enfeksiyonu, BRDC (shipping fever) tablosunun önemli bir bileşenini oluşturmaktadır. BRDC, ateş, dispne, inflamatuar ve nekrotizan akciğer lezyonları ile karakterize olup, bronkopnömoni, kilo kaybı ve ölüme ilerleyebilmektedir (Lathrop ve ark., 2000a). Klinik tablo, besi

alanına varıştan sonraki ilk haftalarda en belirgin haldedir ve bu dönem, yüksek prevalanslı respiratorik viral ve sekonder bakteriyel koenfeksiyonlar ile çevresel ve konakçı stres faktörlerinin yoğun olduğu periyotla örtüşmektedir. Doğal BRDC olgularında klinik belirtiler arasında yüksek ateş ve şiddetli solunum sıkıntısı bulunmakta, sığırlar hastalık başlangıcından sonraki 5-36 gün içinde ölebilmektedir. Kış dizanterisi salgınlarında da değişken derecede solunum hastalığı belirtileri rapor edilmiştir.

5.5. Tanı

BCoV solunum enfeksiyonlarının tanısında virus izolasyonu, antijen tespiti, moleküler yöntemler ve serolojik testlerden yararlanılmaktadır. Antemortem tanı için akut enfeksiyon döneminde toplanan nazal svaplar, trakeobronşiyal aspiratlar ve dışkı örnekleri; postmortem tanı için ise üst solunum yolu, akciğer, ileum ve kolon dokuları kullanılmaktadır (Hasoksuz ve ark., 2008).

Virus izolasyonu için en başarılı ve yaygın olarak kullanılan hücre hattı, insan rektal tümör (HRT-18) hücreleridir (Decaro ve ark., 2008). Bu hücre hattı, solunum ve enterik BCoV suşlarının yanı sıra yabani ruminant ve köpek kökenli bovine-like CoV'lerin izolasyonunda da başarıyla kullanılmaktadır. Ancak bazı BCoV saha suşları hücre kültüründe üremeyebilmekte, bu da tespit duyarlılığını düşürebilmektedir (Hasoksuz ve ark., 2008).

Viral antijen tespiti için, dondurulmuş veya parafine gömülü solunum (trakea, akciğer) veya bağırsak (ileum, kolon) dokularında hiperimmun serum veya monoklonal antikorlar kullanılarak immünofloresan veya immünohistokimyasal boyama yapılmaktadır (Saif, 2010). Nazal sekresyonlarda veya dışkıda BCoV tespiti için immün elektron mikroskopi kullanılabilmekte olup, bu yöntem diğer virusları da tespit edebilme avantajına sahip olmakla birlikte duyarlılığı nispeten düşüktür. BCoV antijenlerinin tespitinde en yaygın kullanılan yöntem, özgüllüğü ve duyarlılığı artırmak için monoklonal antikorların kullanıldığı ELISA'dır (Decaro ve ark., 2008).

Moleküler yöntemler arasında giderek daha yaygın kullanılan RT-PCR, nested RT-PCR ve real-time qPCR, nazal sekresyonlar, akciğer lizatları veya dışkıda BCoV RNA'sını yüksek duyarlılıkla tespit edebilmektedir (Cho ve ark., 2001; Hasoksuz ve

ark., 2002; Decaro ve ark., 2008). Bu testlerin ideal olarak divergent suşları da tespit edebilmek için BCoV genomunun korunmuş bölgelerini (polimeraz veya N proteini) hedeflemesi gerekmektedir (Hasoksuz ve ark., 2008).

Serolojik tanıda, fonksiyonel nötralizan veya hemaglutinasyon inhibisyon (HI) antikorlarını ölçen virus nötralizasyon ve HI testleri kullanılmakta olup, bu antikorlar sıklıkla immünite ile korele bulunmaktadır (Lin ve ark., 2001). ELISA testleri, serum, nazal sekresyonlar veya dışkıda total veya izotip-spesifik antikorları (IgM, IgA, IgG1, IgG2) kantite etmek için kullanılmaktadır (Lin ve ark., 2000). BCoV antikorları sığırlarda yaygın olarak bulunduğundan, BCoV enfeksiyonlarının serolojik tanısı için eşleştirilmiş akut ve konvalesan serum örneklerinin toplanması gerekmektedir (Saif, 2010).

5.6. Tedavi

BCoV solunum enfeksiyonlarının spesifik bir antiviral tedavisi bulunmamaktadır. Tedavi yaklaşımı esas olarak destekleyici nitelikte olup, sekonder bakteriyel enfeksiyonların kontrolüne ve klinik belirtilerin hafifletilmesine odaklanmaktadır. BRDC tablosunda, viral enfeksiyonun predispoze ettiği bakteriyel pnömoniye karşı geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı önem taşımaktadır. Şiddetli yangısal yanıtın kontrolünde non-steroid antiinflamatuar ilaçlar yardımcı olabilir. Kortikosteroid kullanımının virus replikasyonunu ve saçılımını artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Jung ve ark., 2007). Hasta hayvanların stressiz, iyi havalandırılan, kuru ve sıcak bir ortamda izole edilmesi, yeterli beslenme ve temiz suyun sağlanması iyileşme sürecini desteklemektedir.

5.7. Koruma ve Kontrol

BCoV solunum enfeksiyonlarından korunmada aşılama ve iyi sürü yönetimi uygulamaları temel stratejileri oluşturmaktadır. Mevcut ticari BCoV aşıları esas olarak buzağı ishaline karşı geliştirilmiş olup, solunum BCoV enfeksiyonlarını önlemeye yönelik spesifik bir aşı henüz mevcut değildir (Saif, 2010). Bununla birlikte, BCoV'nun tek bir serotip olması ve farklı klinik sendromlardan izolatlar arasında çapraz korumanın gösterilmiş olması, geniş spektrumlu tek bir aşının tüm sendromlar için etkili olabileceğini düşündürmektedir (Cho ve ark., 2001).

Besi sığırlarında yapılan bir çalışmada, besi alanına girişte modifiye canlı BCoV buzağı aşısının intranazal uygulanmasının, BRDC için tedavi gereksinimi riskini azalttığı gösterilmiştir (Plummer ve ark., 2004). Çok sayıda çalışmada, besi alanına varışta yüksek BCoV antikor titresine sahip sığırların daha az BCoV saçtığı, daha az serokonversiyon gösterdiği ve daha az BRDC geliştirdiği belirlenmiştir (Cho ve ark., 2001; Lathrop ve ark., 2000b; Thomas ve ark., 2006; Lin ve ark., 2001). Serum BCoV antikor izotipleri (IgG1, IgG2, IgA), nötralizan ve HI antikor titreleri ve antikor düzeylerinin büyüklüğü, BRDC'ye karşı koruma parametreleri ile korele bulunmuştur (Lin ve ark., 2000; Lin ve ark., 2001). Ayrıca yüksek serum BCoV antikor titreleri, artmış kilo alımı ile de ilişkilendirilmiştir (Thomas ve ark., 2006).

BCoV enfeksiyonları genellikle besi alanına varışta veya hemen sonrasında meydana geldiğinden, buzağıların sevk öncesinde çiftlikte aşılandığı ön koşullandırma programları en faydalı yaklaşım olarak önerilmektedir (Saif, 2010). Aşıların hem solunum hem de bağırsak epitelinde etkili olacak şekilde geliştirilmesi optimal koruma için önem taşımaktadır. BCoV'nun yabani ruminantlarda da bulunabilmesi ve türler arası bulaşma potansiyeli, kontrol programlarında yabani hayvan rezervuarlarının da dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

6.BOVINE VIRAL DIARRHEA VIRUS (BVDV) VE SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

6.1. Etiyoloji

Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV), *Flaviviridae* ailesinin Pestivirus cinsine ait küçük, zarflı bir RNA virusudur. Aynı cins içerisinde domuzların hog cholera virusu ve koyunların border disease virusu da yer almaktadır. Virus, pozitif polariteli tek iplikli RNA genomuna sahip olup, bu genom konakçı hücre sitoplazmasında tek bir poliprotein olarak çevrilmekte ve daha sonra olgun viral proteinlere işlenmektedir. Bu işlem sonucunda 4 yapısal ve 6-7 yapısal olmayan protein üretilmektedir.

BVDV, hücre kültüründe sitopatoloji oluşturma yeteneklerine göre sitopatik (CP) ve non-sitopatik (NCP) olmak üzere iki biyotipe ayrılmaktadır. CP biyotipler, viral genomun belirli bölgelerinde meydana gelen mutasyonel olaylar sonucu NS3

proteininin üretimi ile karakterizedir. Virusun majör nötralizan epitopları, glikoprotein E2 üzerinde bulunmaktadır. Bu bölgenin analizi, farklı BVDV izolatları arasında nükleotid ve amino asit dizilimlerinde önemli farklılıklar olduğunu ortaya koymuş ve bu durum virusun geniş antijenik çeşitliliğini açıklamaktadır.

Son yıllarda BVDV izolatları, viral genomun 5' kodlamayan bölgesindeki önemli nükleotid dizi farklılıklarına dayanarak Tip I ve Tip II olmak üzere iki genotipe ayrılmıştır (Ridpath ve ark., 1994). Bu sınıflandırma ile korele olarak, E2 proteinine karşı geliştirilmiş monoklonal antikor panellerine farklı reaktivite paternleri gösterilmiş, bu da önemli antijenik varyasyona işaret etmektedir. Tip II BVDV, daha yüksek morbidite ve mortalite ile karakterize hastalık salgınlarıyla ilişkilendirilmiştir.

6.2. Epidemiyoloji

BVDV, sığır popülasyonlarında dünya genelinde yaygın olarak bulunan ve önemli ekonomik kayıplara neden olan bir patojendir. Virusun epidemiyolojik açıdan en kritik özelliği, NCP-BVDV ile gebeliğin ilk 125 günü içinde enfekte olan fetüslerde immünotolerans gelişmesi ve bu buzağıların persiste enfekte (PI) olarak doğmasıdır. PI hayvanlar, yaşamları boyunca sürekli olarak yüksek miktarda virus saçarak sürü içerisindeki en önemli bulaşma kaynağını oluşturmaktadır.

Solunum yolu hastalıkları ile BVDV ilişkisi epidemiyolojik çalışmalarda değişken sonuçlar vermiştir. BRD salgınlarında BVDV'ye serokonversiyon oranları %10 ile %51 arasında değişmektedir. Besi sığırlarında BVDV'ye serokonversiyonun BRD gelişimi ile anlamlı derecede ilişkili olduğu ve odds oranının 1.49 olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, BVDV'ye seronegatif genç buzağıların solunum hastalığı geliştirme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Besi alanına girişte BVDV'ye seropozitif olan buzağılarda solunum hastalığına karşı koruyucu bir etki gösterilmiştir. Ayrıca BVDV seropozitif annelerden doğan buzağılarda, kolostral antikorların solunum hastalığına karşı koruyucu etkisi olduğu belirlenmiştir.

Buna karşılık bazı çalışmalar BVDV serokonversiyonu ile BRD riski arasında ilişki bulamamıştır. BRD vakalarında hem de kontrollerde %51 oranında BVDV serokonversiyonu bildirmiştir. Ticari buzağı yetiştirme ünitelerine giren genç süt buzağılarında

yapılan bir çalışmada, BVDV klinik solunum hastalığı gelişimi için bir risk faktörü olarak tanımlanmamıştır. Bu çelişkili sonuçlar, BRD'nin multifaktöriyel doğasını ve birden fazla etkenin hastalık patogenezinde rol oynadığını göstermektedir.

6.3. Patogenez

BVDV'nin bovine respiratory disease (BRD) patogenezindeki rolü, esas olarak virusun immünosupresif etkileriyle ilişkilidir. BVDV, akciğerlerdeki lokal immun sistem fonksiyonlarını baskılayarak patojenik bakterilerin yerleşmesine zemin hazırlamaktadır. Bu immünosupresif mekanizma, immun sistemin çeşitli bileşenlerini etkilemektedir.

Lenfositler ve makrofajlar, BVDV'nin spesifik hedef hücreleridir. Akut BVDV enfeksiyonu, sistemik düzeyde geçici lökopeni ve lenfoid dokularda belirgin tükenme ile sonuçlanmaktadır. CD4+ ve CD8+ T lenfositlerde, B lenfositlerde ve nötrofillerde azalma rapor edilmiştir. İn vitro çalışmalarda, enfekte lenfositlerin mitojen uyarımına yanıt verme yeteneğinde azalma, interferon üretiminde düşüş, monositlerden interlökin-1, interlökin-2 ve tümör nekroz faktör-alfa üretiminde azalma ve monositlerin kemotaktik yanıtlarında düşüş gösterilmiştir. BVDV ile enfekte sığırlardan elde edilen nötrofillerin bakterisidal etkili myeloperoksidaz, halid ve hidrojen peroksit sistemlerinde aktivite azalması tespit edilmiştir. Ayrıca nötrofil aracılı, antikor bağımlı, hücre aracılı sitotoksisite önemli ölçüde bozulabilmektedir. BVDV aracılı immünosupresyonun kısmen, enfekte hücrelerden prostaglandin üretiminin indirekt sonucu olabileceği, prostaglandin sentez inhibitörü indometazinin enfekte hücre kültürü süpernatantının immünosupresif etkilerini tersine çevirmesiyle öne sürülmüştür.

6.4. Klinik Bulgular

BVDV enfeksiyonunun klinik sonuçları, konakçının sağlık ve immun durumu ile virus suşuna bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Duyarlı sığırlarda akut enfeksiyonların büyük çoğunluğu subklinik seyretmektedir. Klinik hastalık geliştiğinde, bovine viral diarrhea (BVD) olarak adlandırılan tabloda ishal, ateş, iştahsızlık, lökopeni ve verim kaybı (süt veya vücut kondisyonu) görülebilmektedir.

Solunum sistemi açısından değerlendirildiğinde, akut BVDV enfeksiyonu geçiren sığırlarda sıklıkla solunum belirtileri de gözlenmektedir. İsveç'te BVDV ve PI-3 virusunun birlikte rol oynadığı şiddetli solunum hastalığı salgınları tanımlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde BVDV, pnömonik akciğerlerden en sık izole edilen virus olarak rapor edilmiş ve BRD salgınlarında yaygın olarak tespit edilmiştir.

Perakut/akut BVD formları, İngiltere, Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde tanımlanmış olup, bu salgınlarda mortalite oranları %20'ye kadar ulaşabilmektedir (Drake ve ark., 1994). Quebec'teki besi buzağılarında 1993 yılında BVDV salgınlarına bağlı mortalite oranı %22 olarak gerçekleşmiş ve bu, normal kayıpların dört katı olarak kaydedilmiştir. Bu salgınlar Tip II BVDV ile ilişkilendirilmiştir. Akut BVDV enfeksiyonu ayrıca trombositopeni ile karakterize, peteşiyal ve ekimotik kanamalar, kanlı ishal ve epistaksis ile seyreden hemorajik bir sendroma da neden olabilmektedir. Hemorajik sendromla sadece Tip II BVDV izolatları ilişkilendirilmiştir.

6.5. Tanı

BVDV enfeksiyonunun tanısında virus izolasyonu, antijen tespiti, moleküler yöntemler ve serolojik testler kullanılmaktadır. Virus, sığır kökenli çeşitli hücre kültürlerinde izole edilebilmektedir. Virus izolasyonunda en kritik nokta, PI hayvanların tespitidir; bu hayvanlarda virus sürekli olarak kanda ve dokularda bulunmaktadır.

Antijen tespiti için immünohistokimya, direkt floresan antikor testi ve antijen capture ELISA yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle deri biyopsilerinin (kulak çentiği) immünohistokimyasal boyanması, PI hayvanların tespitinde pratik bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Moleküler tanıda RT-PCR ve real-time RT-PCR, yüksek duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle giderek daha fazla tercih edilmektedir.

Serolojik tanıda virus nötralizasyon testi ve ELISA kullanılmakta olup, BVDV antikorları sığır popülasyonlarında yaygın olarak bulunduğundan, akut ve konvalesan dönem serum örneklerinin karşılaştırılması gerekmektedir. PI hayvanlar seronegatif olup, bu durum onların tespitinde önemli bir ipucu oluşturmaktadır. Solunum hastalığı salgınlarında, BVDV'nin rolünü

değerlendirmek için diğer solunum patojenleriyle birlikte kapsamlı bir tanısal yaklaşım benimsenmelidir.

6.6. Tedavi

BVDV enfeksiyonunun spesifik bir antiviral tedavisi bulunmamaktadır. Tedavi esas olarak destekleyici nitelikte olup, sekonder bakteriyel enfeksiyonların kontrolü için geniş spektrumlu antibiyotik kullanımını, sıvı-elektrolit tedavisini ve antiinflamatuar ilaçları içermektedir. BRDC tablosunda BVDV'nin immünosupresif etkisi göz önünde bulundurularak, antibiyotik tedavisinin erken başlatılması ve yeterli süre devam ettirilmesi önem taşımaktadır. Hasta hayvanların stressiz, iyi havalandırılan bir ortamda izole edilmesi ve yeterli beslenmenin sağlanması iyileşme sürecini desteklemektedir.

6.7. Koruma ve Kontrol

BVDV enfeksiyonlarının kontrolünde mevcut teknolojilerin uygulanması büyük önem taşımakta olup, bunlar arasında aşılama, biyogüvenlik ve PI hayvanların eliminasyonu yer almaktadır. Aşılama programları, modifiye canlı veya inaktive aşılar kullanılarak sürü immunitesinin oluşturulmasını hedeflemektedir. Aşılar, fetal enfeksiyonu ve PI buzağı doğumunu önleyecek düzeyde koruma sağlamalıdır.

7.BOVINE HERPESVIRUS TİP 1 (BoHV-1) SOLUNUM ENFEKSİYONU

7.1. Etiyoloji

Bovine Herpesvirus Tip 1, *Herpesviridae* ailesinin *Alphaherpesvirinae* alt ailesinde *Varicellovirus* cinsinde sınıflandırılan zarflı bir DNA virusudur (Muylkens ve ark., 2007). Viral genom 135-140 kbp büyüklüğünde çift zincirli DNA'dan oluşmakta ve yaklaşık 70 protein kodlamaktadır (Biswas ve ark., 2013). Virion 120-200 nm çapında pleomorfik yapıda olup, yüzeyinde glikoproteinler bulundurmaktadır.

BoHV-1'in alt tipleri solunum sistemiyle ilişkileri bakımından farklılık göstermektedir: BoHV-1.1 esas olarak solunum sistemi enfeksiyonları ve abortlarla, BoHV-1.2a genital enfeksiyonlar ve abortlarla, BoHV-1.2b ise genital enfeksiyonlarla ilişkilidir (Muylkens ve ark., 2007). Solunum formundan en sık

BoHV-1.1 sorumlu tutulmaktadır. Virus 4°C'de bir ay stabil kalabilmekte, 56°C'de 21 dakikada inaktive olmaktadır. Eter, kloroform ve aseton gibi organik çözücülere duyarlı olup, yaygın dezenfektanlarla kolayca inaktive edilmektedir.

7.2. Epidemiyoloji

BoHV-1 enfeksiyonu dünya genelinde yaygın olarak görülmektedir (Biswas ve ark., 2013). Seroprevalans oranları bölgelere göre %14-86 arasında değişmekte olup (Mahmoud ve ark., 2009), Türkiye'de İç Anadolu'da %15.8 (Bulut ve ark., 2006), Kuzeydoğu Anadolu'da %59-62 (Yıldırım ve Burgu, 2005) ve Doğu-Güneydoğu Anadolu'da %52.4 (Çabalar ve Can-Şahna, 2000) oranlarında seropozitiflik bildirilmiştir.

Bulaşma esas olarak enfekte hayvanların nazal sekresyonları, aerosol damlacıklar ve direkt temas yoluyla gerçekleşmektedir (Kahrs, 2001). Akut solunum enfeksiyonu sırasında virus 10-14 gün süreyle nazal akıntı ile yoğun şekilde saçılmaktadır (Kahrs, 2001). Deneysel koşullarda aerosol yolla 3.85 metre mesafeye bulaşma gösterilmiştir. Sürü büyüklüğü, hayvan nakilleri ve sergilere katılım önemli risk faktörleridir (Boelaert ve ark., 2005). Enfeksiyonun en kritik epidemiyolojik özelliği, virusun latent enfeksiyon oluşturarak taşıyıcı hayvanlarda ömür boyu kalabilmesidir.

7.3. Patogenez

Solunum yoluyla alınan virus, üst solunum yollarının mukozal epitelinde hızla çoğalmaktadır (Muylkens ve ark., 2007). Viral glikoproteinler aracılığıyla epitel hücrelerine tutunan virus, replikasyonunu sitoplazmada başlatmakta ve enfeksiyondan sonraki 8 saat içinde yeni virus partikülleri üretilmektedir. Virus, silyalı epitel hücrelerinde hasara yol açarak mukosilier temizlik mekanizmasını bozmakta ve trakea mikro villuslarında yıkıma neden olmaktadır.

BoHV-1'in solunum hastalığı patogenezindeki en önemli etkisi, güçlü immünosupresif özelliğidir. Virus, makrofaj ve nötrofil fonksiyonlarını bozarak, IL-2 reseptör ekspresyonunu azaltarak ve CD4+ T lenfositleri enfekte ederek konakçı savunmasını zayıflatmaktadır. MHC sınıf I moleküllerinin ekspresyonunu baskılayarak sitotoksik T lenfosit yanıtından kaçmaktadır. Bu immünosupresyon, Mannheimia haemolytica ve

Pasteurella multocida gibi bakterilerin alt solunum yollarına yerleşmesine ve BRDC tablosunun gelişmesine zemin hazırlamaktadır (Leite ve ark., 2002).

Primer replikasyonu takiben virus, sinir uçlarından girerek retrograd aksonal transportla trigeminal gangliyona ulaşmakta ve burada latent enfeksiyon oluşturmaktadır (Jones ve Chowdhury, 2008). Latent genomdan yalnızca latency-related (LR) gen bölgesi transkribe edilmektedir (Jones, 2003). Nakil, doğum ve kortikosteroid uygulaması gibi stres faktörleri reaktivasyonu tetikleyerek virusun tekrar saçılmasına neden olmaktadır.

7.4. Klinik Bulgular

Solunum formu (Infectious Bovine Rhinotracheitis - IBR), 40.5-42°C'ye ulaşan yüksek ateş, iştahsızlık, depresyon, serözden mukopurulente dönüşen nazal akıntı, takipne, dispne ve inatçı kuru öksürük ile karakterizedir (Biswas ve ark., 2013; Murphy ve ark., 1999). Nazal mukoza hiperemik olup üzerinde difterik membranla örtülü nekrotik odaklar bulunur; bu görünüm nedeniyle hastalık "kırmızı burun" olarak adlandırılmaktadır (Murphy ve ark., 1999). Oskültasyonda trakeitise bağlı anormal solunum sesleri duyulur. Morbidite %100'e ulaşabilirken, komplike olmayan vakalarda mortalite %10 civarındadır ve iyileşme 5-10 günde gerçekleşmektedir.

Sekonder bakteriyel enfeksiyonların eklenmesiyle BRDC (shipping fever) tablosu gelişmekte; fibrinöz bronkopnömoni, şiddetli solunum sıkıntısı ve yüksek mortalite görülebilmektedir. BoHV-1.1 ve 1.2a alt tipleri, seronegatif gebe ineklerde gebeliğin 4-8. aylarında aborta neden olabilmektedir. Konjuktival formda unilateral veya bilateral lakrimasyon ve fotofobi görülebilmektedir (Nandi ve ark., 2009).

7.5. Tanı

BoHV-1 tanısında virus izolasyonu, antijen tespiti, moleküler yöntemler ve serolojik testler kullanılmaktadır (Nandi ve ark., 2009). Virus, MDBK gibi sığır kökenli hücre hatlarında karakteristik üzüm salkımı benzeri CPE oluşturarak 3 gün içinde izole edilebilmektedir. Nazal, konjuktival ve trakeal svaplar izolasyon için uygun klinik materyallerdir (Nandi ve ark., 2009).

PCR ve nested PCR, hızlı ve duyarlı moleküler tanı yöntemleridir. Serolojik tanıda Virus Nötralizasyon Testi (VNT) altın standart olarak kabul edilmekte, ELISA ise daha pratik bir alternatif sunmaktadır. gE-bloke edici ELISA, marker aşılarla aşılı hayvanları doğal enfekte olanlardan ayırt etmede kullanılmaktadır (Wellenberg ve ark., 2001).

7.6. Tedavi

BoHV-1 için spesifik antiviral tedavi bulunmamaktadır. Tedavi semptomatik ve destekleyici olup, sekonder bakteriyel bronkopnömonilerin kontrolü için geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmaktadır. NSİİ ilaçlar ateşin kontrolü ve yangının azaltılmasında faydalıdır. Hasta hayvanların stressiz, iyi havalandırılan ve kuru ortamda izole edilmesi önemlidir.

7.7. Koruma ve Kontrol

Aşılama, korunmanın temel stratejisini oluşturmaktadır (Nandi ve ark., 2009). Modifiye canlı (MLV) intranazal aşılar 72 saat içinde lokal koruma sağlamakta, gebe hayvanlarda güvenle kullanılabilmektedir. Marker aşılar (gE delesyonlu) DIVA stratejisine olanak tanımaktadır. Sürü yönetiminde seropozitif hayvanların tespiti, yeni alınan hayvanların karantinası, iyi havalandırma ve nakil stresinin azaltılması önemlidir. Bazı Avrupa ülkeleri başarılı eradikasyon programları ile IBR'den ari statü kazanmıştır (Ackermann ve Engels, 2005).

8.BUZAĞI PNÖMONİLERİNDE BİYOGÜVENLİK UYGULAMALARI

Buzağı pnömonileri, süt ve besi sığırcılığı işletmelerinde önemli ekonomik kayıplara yol açan, multifaktöriyel etiyolojiye sahip bir hastalık kompleksidir (Callan ve Garry, 2002). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ulusal araştırmalar, sütten kesilmiş düve buzağı ölümlerinin %44,8'inin solunum hastalıklarına bağlı olduğunu ve bunun en önde gelen ölüm nedeni olduğunu göstermektedir (Callan ve Garry, 2002). Gorden ve Plummer (2010), 2007 yılı itibarıyla sütten kesilmiş buzağılarda solunum hastalığına bağlı ölüm oranının %46,5'e yükseldiğini bildirmiştir. Kaliforniya'da yapılan bir çalışmada, sütten kesilmemiş buzağılarda BRD prevalansının bölgelere göre %4,51 ile %9,30 arasında değiştiği tespit edilmiştir (Karle ve ark., 2019). Belçika'da 128 salgını kapsayan bir araştırmada ise salgınların %58,6'sında viral

enfeksiyon tespit edilmiş ve en sık izole edilen virüsün bovine coronavirus (BCV) olduğu belirlenmiştir (Pardon ve ark., 2020). Biyogüvenlik, enfeksiyöz ajanların sürüye girişini, maruziyetini ve bulaşmasını azaltan yönetim ve hijyen uygulamaları olarak tanımlanmaktadır (Callan ve Garry, 2002). BRDC'nin multifaktöriyel doğası gereği biyogüvenlik tek başına yeterli olmasa da, hastalık direncini artıran diğer yönetim stratejileriyle birlikte kritik bir rol oynar (Gorden ve Plummer, 2010).

8.1. Stratejik Aşılama

Aşılama, öncelikle hayvanın enfeksiyona karşı direncini artırmayı hedeflese de, biyogüvenlik programının önemli bir parçasıdır. Etkili bir aşı, hastalığı önlemenin yanı sıra, enfekte hayvanlarda patojen saçılımının büyüklüğünü ve süresini azaltabilir. Solunum aşıları, mutlak koruyucu ajanlar olarak değil, hastalık modifiye edici ajanlar olarak değerlendirilmelidir (Callan ve Garry, 2002). Gorden ve Plummer (2010), genç buzağılarda etkili aşı programlarının geliştirilmesinin, olgunlaşmamış bağışıklık sistemi ve maternal antikor varlığı nedeniyle zor olduğunu belirtmektedir. İntranazal aşılar, mukozal yüzeyde IgA üretimini uyararak patojenleri enfeksiyon bölgesinde nötralize eder ve sistemik aşılamaya kıyasla daha etkili koruma sağlayabilir (Gorden ve Plummer, 2010). Kaliforniya'da yapılan çalışmada, buzağılarda ölü aşı kullanımının daha düşük BRD prevalansı ile ilişkili olduğu, ancak bu sonucun yalnızca 3 sürüye dayandığı için dikkatle yorumlanması gerektiği vurgulanmıştır (Karle ve ark., 2019). Biyogüvenlik açısından stratejik bir aşılama programı; aşıların üretici talimatlarına uygun şekilde saklanmasını, tüm duyarlı hayvanların aşılanmasını, aşıların sağlıklı ve stressiz sığırlara uygulanmasını ve yeni hayvanlarla temastan önce bağışıklık yanıtının gelişmesine yetecek süre kalacak şekilde zamanlanmasını içermelidir (Callan ve Garry, 2002).

8.2. Buzağı Biyogüvenliği ve Kolostrum Yönetimi

Yenidoğan buzağıların biyogüvenliği, solunum hastalığı riskini en aza indirmek için hayati önem taşır (Callan ve Garry, 2002). Pasif transfer yetmezliği (FPT), buzağılarda solunum hastalığının gelişimi ve şiddetinde majör bir faktördür (Gorden ve Plummer, 2010). NAHMS 2007 verilerine göre, yeni doğan düve buzağılarının yaklaşık %19,2'sinde FPT tespit edilmiştir (Gorden ve Plummer, 2010, s. 245). Kaliforniya'da yapılan çalışmada, ısıl

işlem görmüş kolostrum ile beslenen buzağılarda BRD prevalansının daha düşük olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada, ilk buzağılayan düvelerden elde edilen kolostrumun kullanılmaması da daha düşük BRD prevalansı ile ilişkili bulunmuştur (Karle ve ark., 2019). Kolostrum, bakteri kontaminasyonunu sınırlayacak şekilde toplanmalı, işlenmeli ve saklanmalıdır; hedef, toplam plak sayısının 1 milyon CFU/mL'den az olmasıdır (Gorden ve Plummer, 2010). Viral solunum patojenleri 4 metreye kadar mesafelerde hava yoluyla bulaşabilse de, uygun şekilde aralıklandırılmış bireysel buzağı kulübeleri aerosol bulaşını etkili bir şekilde sınırlamaktadır (Callan ve Garry, 2002). Hasta hayvanlar derhal sağlıklılardan ayrılmalı ve özel bir izolasyon alanı oluşturulmalıdır (Gorden ve Plummer, 2010). Belçika'da yapılan çalışmada, yeni satın alınan hayvanların aynı hava sahasında barındırılmasının *M. bovis* tespiti için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Pardon ve ark., 2020). Personel hijyeni de kritik önem taşır; bakıcılar günlük rutine sağlıklı hayvanlarla başlayıp hasta hayvanlarla bitirmelidir (Callan ve Garry, 2002).

8.3. Barınak Havalandırması ve Çevre Yönetimi

Havalandırma, solunum sağlığını doğrudan etkileyen en önemli çevresel faktörlerden biridir (Callan ve Garry, 2002). Biyogüvenlik açısından havalandırmanın birincil işlevi, havadaki patojen konsantrasyonunu azaltmaktır (Gorden ve Plummer, 2010). Yetersiz havalandırılan kapalı alanlarda viral ve bakteriyel solunum patojenlerinin yoğunluğu hızla artar (Callan ve Garry, 2002). Stok yoğunluğundaki iki katlık bir artışı dengelemek için havalandırmanın yaklaşık 10 kat artırılması gerekir (Gorden ve Plummer, 2010). Kış aylarında saatte en az 4 hava değişimi, yaz aylarında ise en az 30 kez hava değişimi sağlanmalıdır (Gorden ve Plummer, 2010). Lago ve arkadaşları (2006), buzağılar arasında solid bölmelerin bulunmasının ve yüksek yuvalanma skorunun, havadaki bakteri sayısını artırmasına rağmen, burun buruna teması azalttığı ve buzağının enerji tasarrufu yapmasına yardımcı olduğu için koruyucu olduğunu göstermiştir (Gorden ve Plummer, 2010). Kaliforniya çalışmasında, buzağı barınma alanına bitişik yolların asfalt olmasının daha düşük BRD prevalansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Karle ve ark., 2019). Belçika'da yapılan araştırmada ise, talaş altlık kullanımının Mannheimia haemolytica ve Histophilus somni tespiti için önemli bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (Pardon ve ark., 2020).

8.4. Grup Barındırma ve Hayvan Teması

Farklı kökenlerden gelen hayvanların bir araya getirilmesi, patojenlere maruziyeti ve bulaş riskini dramatik şekilde artırır (Callan ve Garry, 2002). Kaliforniya'da yapılan çalışma, grup halinde barındırılan buzağılarda BRD prevalansının (%15,17), bireysel olarak barındırılanlara (%6,79) kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Grup büyüklüğü 8 veya daha fazla olduğunda BRD prevalansı anlamlı şekilde artmaktadır (Karle ve ark., 2019). Gorden ve Plummer (2010), bilgisayarlı süt besleme istasyonlarının kullanıldığı sistemlerde grup büyüklüğünün 10 veya daha az olmasının daha iyi büyüme ve daha az solunum hastalığı ile sonuçlandığını bildirmiştir. Sürüye yeni katılan tüm hayvanlar en az 14-21 gün süreyle karantinaya alınmalıdır; çoğu viral solunum patojeninin nazal saçılımı bu süre zarfında önemli ölçüde azalır (Callan ve Garry, 2002). Belçika çalışmasında, hayvan satın almanın ve yeni satın alınan hayvanların aynı hava sahasında barındırılmasının *M. bovis* için spesifik risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (Pardon ve ark., 2020). Sütten kesme süreci de oldukça stresli bir dönemdir ve sıklıkla solunum hastalığı salgınlarına yol açar (Gorden ve Plummer, 2010).

KAYNAKLAR

Ackermann, M., & Engels, M. (2005). Pro and contra IBR eradication. Veterinary Microbiology, 113, 293-302.

Adams, E. A., & Buczinski, S. (2016). Short communication: Ultrasonographic assessment of lung consolidation postweaning and survival to the first lactation in dairy heifers. Journal of Dairy Science, 99(2), 1465-1470.

Alkan, F., Özkul, A., Karaoğlu, M. T., Bilge, S., Akça, Y., Burgu, İ., Yeşilbağ, K., & Oğuzoğlu, T. Ç. (1997). Sığırlarda viral nedenli solunum sistemi enfeksiyonlarının seroepidemiyolojisi. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 44, 73-80.

Antonis, A. F., Schrijver, R. S., Daus, F., Steverink, P. J., Stockhofe, N., Hensen, E. J., Langedijk, J. P., & van der Most, R. G. (2003). Vaccine-induced immunopathology during bovine respiratory syncytial virus infection. Journal of Virology, 77, 12067-12073.

Aslan, M. E., Azkur, A. K., & Gazyagci, S. (2015). Epidemiology and genetic characterization of BVDV, BHV-1, BHV-4, BHV-5 and Brucella spp. infections in cattle in Turkey. Journal of Veterinary Medical Science, 77(11), 1371-1377.

Autio, T., Pohjanvirta, T., Holopainen, R., Rikula, U., Pentikäinen, J., Huovilainen, A., Rusanen, H., Soveri, T., Sihvonen, L., & Pelkonen, S. (2007). Etiology of respiratory disease in non-vaccinated, non-medicated calves in rearing herds. Veterinary Microbiology, 119(2-4), 256-265.

Bell, R. L., Turkington, H. L., & Cosby, S. L. (2021). The bacterial and viral agents of BRDC: Immune evasion and vaccine developments. Vaccines, 9(4), 337.

Biswas, S., Bandyopadhyay, S., Dimri, U., & Patra, P. H. (2013). Bovine herpesvirus-1 (BHV-1) - a re-emerging concern in livestock. Veterinary Quarterly, 33(2), 68-81.

Boelaert, F., Speybroeck, N., de Kruif, A., Aerts, M., Burzykowski, T., Molenberghs, G., & Berkvens, D. L. (2005). Risk factors for bovine herpesvirus-1 seropositivity. Preventive Veterinary Medicine, 69, 285-295.

Bossert, B., Marozin, S., & Conzelmann, K. K. (2003).

Nonstructural proteins NS1 and NS2 of bovine respiratory syncytial virus block activation of interferon regulatory factor 3. Journal of Virology, 77, 8661-8668.

Bulut, O., Yavru, S., Yapkıç, O., Kale, M., Avcı, O., & Hasırcıklıoğlu, S. (2006). Sütçü sığırların BHV-1 ve BVDV enfeksiyonları yönünden ELISA ile araştırılması. Hayvancılık Araştırma Dergisi, 16(2), 18-24.

Callan, R. J., & Garry, F. B. (2002). Biosecurity and bovine respiratory disease. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 18(1), 57-77.

Cho, K. O., Hasoksuz, M., Nielsen, P. R., Chang, K. O., Lathrop, S., & Saif, L. J. (2001). Cross-protection studies between respiratory and calf diarrhea and winter dysentery coronavirus strains in calves and RT-PCR and nested PCR for their detection. Archives of Virology, 146, 2401-2419.

Cho, K. O., Hoet, A. E., Loerch, S. C., Wittum, T. E., & Saif, L. J. (2001). Evaluation of concurrent shedding of bovine coronavirus via the respiratory tract and enteric route in feedlot cattle. American Journal of Veterinary Research, 62, 1436-1441.

Çabalar, M., & Can-Şahna, K. (2000). Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde süt sığırlarında parainfluenza virus 3, bovine herpes virus-1 ve respiratory syncytial virus enfeksiyonlarının seroepidemiyolojisi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 11(2), 101-105.

Decaro, N., Campolo, M., Desario, C., Cirone, F., D'Abramo, M., Lorusso, E., Greco, G., Mari, V., Colaianni, M. L., Elia, G., Martella, V., & Buonavoglia, C. (2008). Respiratory disease associated with bovine coronavirus infection in cattle herds in Southern Italy. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 20, 28-32.

Decaro, N., Elia, G., Campolo, M., Desario, C., Mari, V., Radogna, A., Colaianni, M. L., Cirone, F., Tempesta, M., & Buonavoglia, C. (2008). Detection of bovine coronavirus using a TaqMan-based real-time RT-PCR assay. Journal of Virological Methods, 151, 167-171.

Edwards, T. A. (2010). Control methods for bovine respiratory disease for feedlot cattle. Veterinary Clinics of North

America: Food Animal Practice, 26(2), 273-284.

Ellis, J. A. (2010). Bovine parainfluenza-3 virus. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 26(3), 575-593.

Fauquet, C. M., & Mayo, M. A. (2005). The negative sense single stranded RNA viruses. In C. M. Fauquet, M. A. Mayo, J. Maniloff, U. Desselberger, & L. A. Ball (Eds.), Virus taxonomy: Eighth report of the International Committee on the Taxonomy of Viruses (pp. 664-671). Elsevier Academic Press.

Fauquet, C.M., Mayo, M.A. (2005a). The Double Stranded DNA Viruses. In: Virus Taxonomy Classification and Nomenclature of Viruses Eighth Report of the International Committe on the Taxonomy of Viruses. Ed: , C.M.,. Mayo, M.A, Maniloff, J., Desselberger U., Ball, L.A. Elsevier Academic Pres. Hong-Kong. 193-211.

Flöck, M. (2004). Diagnostic ultrasonography in cattle with thoracic disease. The Veterinary Journal, 167(3), 272-280.

Gagea, M. I., Bateman, K. G., van Dreumel, T., McEwen, B. J., Carman, S., Archambault, M., Shanahan, R. A., & Caswell, J. L. (2006). Diseases and pathogens associated with mortality in Ontario beef feedlots. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 18(1), 18-28.

Gorden, P. J., & Plummer, P. (2010). Control, management, and prevention of bovine respiratory disease in dairy calves and cows. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 26(2), 243-259.

Graham, D. A., Mawhinney, K. A., German, A., Foster, J. C., Adair, B. M., & Merza, M. (1999). Isotype- and subclass-specific responses to infection and reinfection with parainfluenza-3 virus: comparison of the diagnostic potential of ELISAs detecting seroconversion and specific IgM and IgA. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 11(2), 127-133.

Grissett, G. P., White, B. J., & Larson, R. L. (2015). Structured literature review of responses of cattle to viral and bacterial pathogens causing bovine respiratory disease complex. Journal of Veterinary Internal Medicine, 29(3), 770-780.

Gulliksen, S. M., Jor, E., Lie, K. I., Hamnes, I. S., Loken, T., Akerstedt, J., & Osteras, O. (2009). Respiratory infections in

Norwegian dairy calves. Journal of Dairy Science, 92, 5139-5146.

Guterbock, W. M. (2014). The impact of BRD: The current dairy experience. Animal Health Research Reviews, 15(2), 130-134.

Hacıoğlu, S. (2011). Sığırların solunum yollarında Bovine Parainfluenza 3 (BPIV-3) ve Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR)'in moleküler ve serolojik tanısı [Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi].

Hagglund, S. (2005). Epidemiology, detection and prevention of respiratory virus infections in Swedish cattle [Doktora Tezi, Swedish University of Agricultural Sciences].

Hagglund, S., Svensson, C., Emanuelson, U., & Valarcher, J. F. (2006). Dynamics of virus infections involved in the bovine respiratory disease complex. Veterinary Journal, 172, 320-328.

Haller, A. A., Miller, T., Mitiku, M., & Coelingh, K. (2000). Expression of the surface glycoproteins of human parainfluenza virus type 3 by bovine parainfluenza virus type 3, a novel attenuated virus vaccine vector. Journal of Virology, 74(24), 11626-11635.

Hasoksuz, M., Hoet, A. E., Loerch, S. C., Wittum, T. E., Nielsen, P. R., & Saif, L. J. (2002). Detection of respiratory and enteric shedding of bovine coronaviruses in cattle in an Ohio feedlot. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 14, 308-313.

Hasoksuz, M., Vlasova, A., & Saif, L. J. (2008). Detection of group 2a coronaviruses with emphasis on bovine and wild ruminant strains: Virus isolation and detection of antibody, antigen, and nucleic acid. Methods in Molecular Biology, 454, 43-59.

Jim, K. (2009). Impact of bovine respiratory disease (BRD) from the perspective of the Canadian beef producer. Animal Health Research Reviews, 10(2), 109-110.

Jones, C. (2003). Herpes simplex virus type 1 and bovine herpesvirus 1 latency. Clinical Microbiology Reviews, 16, 79-95.

Jones, C., & Chowdhury, S. (2007). A review of the biology of bovine herpesvirus type 1 (BHV-1), its role as a cofactor in the bovine respiratory disease complex and development of improved

vaccines. Animal Health Research Reviews, 8(2), 187-205.

Joshi, V., Gupta, V. K., Kumar, O. R. V., Pruthvishree, B. S., Dimri, U., & Alam, S. (2016). Bovine respiratory disease - An updated review. Journal of Immunology and Immunopathology, 18(2), 86-93.

Jung, K., Alekseev, K. P., Zhang, X., Cheon, D. S., Vlasova, A. N., & Saif, L. J. (2007). Altered pathogenesis of porcine respiratory coronavirus in pigs due to immunosuppressive effects of dexamethasone: implications for corticosteroid use in treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus. Journal of Virology, 81, 13681-13693.

Kahrs, R. F. (2001). Infectious bovine rhinotracheitis. In Viral diseases of cattle (2nd ed., pp. 159-170). Iowa State University Press.

Karger, A., Schmidt, U., & Buchholz, U. J. (2001). Recombinant bovine respiratory syncytial virus with deletions of the G or SH genes. Journal of General Virology, 82, 631-640.

Karle, B. M., Maier, G. U., Love, W. J., Dubrovsky, S. A., Williams, D. R., Anderson, R. J., Van Eenennaam, A. L., Lehenbauer, T. W., & Aly, S. S. (2019). Regional management practices and prevalence of bovine respiratory disease in California's preweaned dairy calves. Journal of Dairy Science, 102(8), 7547-7559.

Kurt-Jones, E. A., Popova, L., Kwinn, L., Haynes, L. M., Jones, L. P., Tripp, R. A., Walsh, E. E., Freeman, M. W., Golenbock, D. T., Anderson, L. J., & Finberg, R. W. (2000). Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. Nature Immunology, 1, 398-401.

Lanyon, S. R., Hill, F. I., Reichel, M. P., & Brownlie, J. (2014). Bovine viral diarrhea: Pathogenesis and diagnosis. The Veterinary Journal, 199(2), 201-209.

Larsen, L. E. (2000). Bovine respiratory syncytial virus (BRSV): A review. Acta Veterinaria Scandinavica, 41, 1-24.

Lathrop, S. L., Wittum, T. E., Brock, K. V., Loerch, S. C., Perino, L. J., Bingham, H. R., McCollum, F. T., & Saif, L. J. (2000a). Association between infection of the respiratory tract attributable to bovine coronavirus and health and growth

performance of cattle in feedlots. American Journal of Veterinary Research, 61, 1062-1066.

Lathrop, S. L., Wittum, T. E., Loerch, S. C., Perino, L. J., & Saif, L. J. (2000b). Antibody titers against bovine coronavirus and shedding of the virus via the respiratory tract in feedlot cattle. American Journal of Veterinary Research, 61, 1057-1061.

Leite, F., Sylte, M. J., O'Brien, S., Schultz, R., Peek, S., van Reeth, K., & Czuprynski, C. J. (2002). Effect of experimental infection of cattle with bovine herpesvirus-1 (BHV-1) on the ex vivo interaction of bovine leukocytes with Mannheimia (Pasteurella) haemolytica leukotoxin. Veterinary Immunology and Immunopathology, 84, 97-110.

Lin, X., O'Reilly, K. L., Burrell, M. L., & Storz, J. (2001). Infectivity-neutralizing and hemagglutinin-inhibiting antibody responses to respiratory coronavirus infections of cattle in pathogenesis of shipping fever pneumonia. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, 8, 357-362.

Lin, X. Q., O'Reilly, K. L., Storz, J., Purdy, C. W., & Loan, R. W. (2000). Antibody responses to respiratory coronavirus infections of cattle during shipping fever pathogenesis. Archives of Virology, 145, 2335-2349.

Mahmoud, M. A., Mahmoud, N. A., & Allam, A. M. (2009). Seroprevalence of infectious bovine rhinotracheitis in cattle in Egypt. Veterinary Medical Journal Giza, 57, 65-73.

McGill, J. L., & Sacco, R. E. (2020). The immunology of bovine respiratory disease: Recent advancements. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 36(2), 333-348.

McMullen, C., Alexander, T. W., Léguillette, R., Workentine, M., & Timsit, E. (2020). Topography of the respiratory tract bacterial microbiota in cattle. Microbiome, 8(1), 91.

Mosier, D. (2014). Review of BRD pathogenesis: The old and the new. Animal Health Research Reviews, 15(2), 166-168.

Murphy, F. A., Gibbs, E. P. J., Horzinek, M. C., & Studdert, M. J. (1999). Veterinary virology (3rd ed.). Academic Press.

Muylkens, B., Thiry, J., Kirten, P., Schyns, F., & Thiry, E.

(2007). Bovine herpesvirus 1 infection and infectious bovine rhinotracheitis. Veterinary Research, 38, 181-209.

Nandi, S., Kumar, M., Manohar, M., & Chauhan, R. S. (2009). Bovine herpes virus infections in cattle. Animal Health Research Reviews, 10, 85-98.

Nicholas, R. A., & Ayling, R. D. (2003). Mycoplasma bovis: Disease, diagnosis, and control. Research in Veterinary Science, 74(2), 105-112.

Paller, T., Hostnik, P., Pogačnik, M., & Toplak, I. (2017). The prevalence of ten pathogens detected by a real-time PCR method in nasal swab samples collected from live cattle with respiratory disease. Slovenian Veterinary Research, 54(3), 101-107.

Panciera, R. J., & Confer, A. W. (2010). Pathogenesis and pathology of bovine pneumonia. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 26(2), 191-214.

Pardon, B., Callens, J., Maris, J., Allais, L., Van Praet, W., Deprez, P., & Ribbens, S. (2020). Pathogen-specific risk factors in acute outbreaks of respiratory disease in calves. Journal of Dairy Science, 103(3), 2556-2566.

Perino, L. J., & Apley, M. D. (1998). Clinical trial design in feedlots. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 14(2), 343-365.

Plummer, P. J., Rohrbach, B. W., Daugherty, R. A., Daugherty, R. A., Thomas, K. V., Wilkes, R. P., Duggan, F. E., & Budsberg, S. C. (2004). Effect of intranasal vaccination against bovine enteric coronavirus on the occurrence of respiratory tract disease in a commercial backgrounding feedlot. Journal of the American Veterinary Medical Association, 225, 726-731.

PubMed. (2002). Pathological and immunohistochemical studies of bovine respiratory syncytial virus infection in calves. Retrieved April 29, 2026, from https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12243466/

Richeson, J. T., Pinedo, P. J., Kegley, E. B., Powell, J. G., Gadberry, M. S., Beck, P. A., & Falkenberg, S. M. (2013). Association of hematologic variables and castration status at the time of arrival at a research facility with the risk of bovine respiratory disease in beef calves. Journal of the American

Veterinary Medical Association, 243(7), 1035-1041.

Ridpath, J. F., Bolin, S. R., & Dubovi, E. J. (1994). Segregation of bovine viral diarrhea virus into genotypes. Virology, 205, 66-74.

Saif, L. J. (2010). Bovine respiratory coronavirus. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 26, 349-364.

Schlender, J., Bossert, B., Buchholz, U., & Conzelmann, K. K. (2000). Bovine respiratory syncytial virus nonstructural proteins NS1 and NS2 cooperatively antagonize alpha/beta interferon-induced antiviral response. Journal of Virology, 74, 8234-8242.

Schreiber, P., Matheise, J. P., Dessy, F., Heimann, M., Letesson, J. J., Coppe, P., & Collard, A. (2000). High mortality rate associated with bovine respiratory syncytial virus (BRSV) infection in Belgian white blue calves previously vaccinated with an inactivated BRSV vaccine. Journal of Veterinary Medicine Series B, 47, 535-550.

Studer, E., Schönecker, L., Meylan, M., Stucki, D., Dijkman, R., Holwerda, M., Glaus, A., & Becker, J. (2021). Prevalence of BRD-related viral pathogens in the upper respiratory tract of Swiss veal calves. Animals, 11(7), 1940.

Svensson, C., & Liberg, P. (2006). The effect of group size on health and growth rate of Swedish dairy calves housed in pens with automatic milk-feeders. Preventive Veterinary Medicine, 73, 43-53.

Theurer, M. E., Larson, R. L., & White, B. J. (2015). Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of commercially available vaccines against bovine herpesvirus, bovine viral diarrhea virus, bovine respiratory syncytial virus, and parainfluenza type 3 virus for mitigation of bovine respiratory disease complex in cattle. Journal of the American Veterinary Medical Association, 246(1), 126-142.

Thomas, C. J., Hoet, A. E., Sreevatsan, S., Wittum, T. E., Briggs, R. E., Duff, G. C., & Saif, L. J. (2006). Transmission of bovine coronavirus and serologic responses in feedlot calves under field conditions. American Journal of Veterinary Research, 67, 1412-1420.

Tripp, R. A., Jones, L. P., Haynes, L. M., Zheng, H., Murphy, P. M., & Anderson, L. J. (2001). CX3C chemokine mimicry by respiratory syncytial virus G glycoprotein. Nature Immunology, 2, 732-738.

Valarcher, J. F., Furze, J., Wyld, S., Cook, R., Conzelmann, K. K., & Taylor, G. (2003). Role of alpha/beta interferons in the attenuation and immunogenicity of recombinant bovine respiratory syncytial viruses lacking NS proteins. Journal of Virology, 77, 8426-8439.

Valarcher, J. F., Furze, J. M., Wyld, S. G., Cook, R., Zimmer, G., Herrler, G., & Taylor, G. (2006). Bovine respiratory syncytial virus lacking the virokinin or with a mutation in furin cleavage site RA(R/K)R109 induces less pulmonary inflammation without impeding the induction of clinical protection. Journal of General Virology, 87, 1659-1667.

Valarcher, J. F., Schelcher, F., & Bourhy, H. (2000). Evolution of bovine respiratory syncytial virus. Journal of Virology, 74, 10714-10728.

Valarcher, J. F., & Taylor, G. (2007). Bovine respiratory syncytial virus infection. Veterinary Research, 38, 153-180.

Van Reeth, K., Nauwynck, H., & Pensaert, M. (2000). A potential role for tumour necrosis factor-alpha in synergy between porcine respiratory coronavirus and bacterial lipopolysaccharide in the induction of respiratory disease in pigs. Journal of Medical Microbiology, 49, 613-620.

Vaucher, R. A., Simonetti, A. B., & Roehe, P. M. (2008). RT-PCR for detection of bovine parainfluenza virus type 3 (bPIV-3). Acta Scientiae Veterinariae, 36(3), 215-220.

Wellenberg, G. J., Mars, M. H., & Van Oirschot, J. T. (2001). Antibodies against bovine herpesvirus 5 may be differentiated from bovine herpesvirus 1 in a BHV1 gE-blocking ELISA. Veterinary Microbiology, 78, 79-85.

Welsh, R. D., Dye, L. B., Payton, M. E., & Confer, A. W. (2004). Isolation and antimicrobial susceptibilities of bacterial pathogens from bovine pneumonia: 1994-2002. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 16(5), 426-431.

Woolums, A. R., Brown Jr., C. C., Brown, J. C., Cole, D. J.,

Scott, M. A., Williams, S. M., & Miao, C. (2004). Effect of a single intranasal dose of modified-live bovine respiratory syncytial virus vaccine on resistance to subsequent viral challenge in calves. American Journal of Veterinary Research, 65, 363-372.

Yıldırım, Y., & Burgu, İ. (2005). Kuzey Doğu Anadolu bölgesindeki sığırlarda mavidil (BT), IBR, PI-3, EBL ve BVD enfeksiyonlarının seroprevalansı. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 52, 113-117.

Yıldırım, Y., Yılmaz, V., & Majarashin Faraji, A. R. (2009). Kuzeydoğu Anadolu Bölgesi sınır illerinde bulunan sığırlarda viral solunum sistemi enfeksiyonlarının seroprevalansı. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 15(4), 601-606.

Zhang, X., Hasoksuz, M., Spiro, D., Halpin, R., Wang, S., Stollar, S., Janies, D., Hadya, N., Tang, Y., Ghedin, E., & Saif, L. J. (2007). Complete genomic sequences, a key to understand the quasispecies nature of bovine enteric and respiratory coronaviruses, and genetic changes after tissue culture adaptation. Virology, 363, 1-10.

BÖLÜM 4

KANATLILARDA NEWCASTLE DİSEASE VİRUSUN KONTROLÜNE YÖNELİK GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Hasbi Sait SALTIK[1], Kamil ATLI[2]

1.GİRİŞ

Kümes hayvanlarının en yıkıcı salgın hastalıklarından biri olan Newcastle hastalığı (NH) tüm dünyada yüksek ekonomik kayıplara neden olmaktadır. NH, duyarlı türlerde multisistemik semptomlara neden olabilen çok bulaşıcı bir viral hastalıktır. Bu hastalığa 200'den fazla farklı kuş türünü enfekte edebilen Newcastle disease virus (NDV) neden olmaktadır (Dzogbema ve ark., 2017). Hastalık, ilk kez 1926 yılında İngiltere'nin Newcastle şehrinde tespit edilmesine atfen bu isimle anılmaktadır ve görüldüğü ilk günden beri kanatlı yetiştiriciliğini tehdit eden en önemli hastalıklar arasında yerini korumuştur (Dimitrov ve ark., 2019; Mimbay, 1981). NDV, tavuk embriyolarındaki ortalama ölüm süresine göre genel olarak lentojenik, mezojenik veya

[1]Doç.Dr., Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Burdur/Türkiye, hssaltik@mehmetakif.edu.tr, Orcid: 0000-0002-3283-7062

[2]Dr.Öğr.Üyesi Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, kamilatli@mehmetakif.edu.tr, ORCID: 0000-0002-2266-4372

velojenik suşlar olarak sınıflandırılmaktadır. Velojenik suşlar birçok ülkede evcil kümes hayvanlarında endemik olmasa da, belirli coğrafi bölgelerde yaygındır ve ayrıca yabani kuş rezervuarlarında da tespit edildiği bildirilmiştir (Brown ve Bevins, 2017). Hastalık salgınları, virusun endemik olduğu bölgelerde yıl içinde periyodik olarak görülebilir; bunun yanında küçük çaplı kümeslerde 'mini' salgınlar ve yabani kuş türlerinde sporadik vakalar halinde de ortaya çıkabilir. Salgın şiddeti; konak popülasyonunun bağışıklık durumu, ırk duyarlılığı, çevresel stres faktörleri ve sekonder patojenlerin varlığı gibi pek çok faktörden etkilenmektedir (Alexander and Senne, 2008). Kırsal kümes hayvanı popülasyonlarında bulaşma hızı nispeten yavaşken, entegre tesislerde bulaşma hızı daha yüksektir. Başlıca bulaşma rotası fekal-oral yol olmakla birlikte, aerosol (solunum) yoluyla bulaşma yoğun sürülerde son derece etkilidir (Dzogbema ve ark., 2017). Sindirim ve merkezi sinir sisteminde doku hasarı ile karakterize olan hastalığın spesifik ve hızlı tanısı; erken müdahale ve eradikasyon önlemlerinin derhal devreye sokulması için elzemdir. Tanı stratejileri arasında virus izolasyonu, serolojik analizler ve özellikle son yıllarda altın standart haline gelen moleküler testler yer almaktadır (Cattoli ve ark., 2011). Ancak, dünya genelinde yaygın olarak uygulanan aşılama programlarına rağmen atipik klinik semptomların görülmesi ve yeni genotiplerin (özellikle Genotip VII) ortaya çıkışı, hastalığın moleküler epidemiyolojisinde ve kontrolünde yeni zorluklar doğurmaktadır (Dimitrov ve ark., 2019).

2.Newcastle Hastalığının Biyolojik Temelleri ve Dinamikleri

2.1. Etiyoloji

Avian paramiksovirusları, Paramyxoviridae familyasındaki Orthoavulavirus cinsine aittir. Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi'nin (ICTV) güncel sınıflandırmasına göre, NH'nin etkeni Avian orthoavulavirus 1 (daha önceleri Avian avulavirus 1 veya yaygın adıyla NDV) olarak adlandırılmaktadır (Dimitrov ve ark., 2019). Columbiformes (güvercin ve kumrular) takımında enfeksiyona yol açan ve farklı antijenik özelliklere sahip suşlar ise pigeon paramyxovirus tip 1 (PPMV-1) olarak tanımlanır. NDV; segmentsiz, tek sarmallı ve negatif polariteli bir RNA genomu içerir (de Leeuw ve Peeters, 1999; Ganar ve ark., 2014). Virus, konak hücre plazma zarından tomurcuklanarak kazandığı lipid

yapıda bir çift katmanlı zarfa (envelope) sahiptir (Suarez ve ark., 2019). Viral genom yaklaşık 15.186 nükleotidden oluşur ve altı yapısal proteini kodlar: Nükleokapsid (N), Fosfoprotein (P), Matriks (M), Füzyon (F), Hemaglutinin-Nöraminidaz (HN) ve Büyük RNA polimeraz proteini (L) (Dimitrov ve ark., 2019). L proteini, replikasyon döngüsü sırasında kopyalanan son gen olup, viral RNA sentezi sırasında P kofaktör proteini ile bir kompleks oluşturur. P geni ayrıca, RNA düzenleme (RNA editing) mekanizması aracılığıyla yapısal olmayan V ve W proteinlerinin ekspresyonunu sağlayarak konağın interferon (IFN) yanıtından kaçışta kritik rol oynar (Peeters ve ark., 2004). NDV fiziko-kimyasal etkilere karşı dirençli olabilmekle birlikte, sodyum hipoklorit, glutaraldehit ve klorheksidin gibi dezenfektanlara duyarlıdır. Virus, 56°C'de 3 saat veya 60°C'de 30 dakika ısıtıldığında inaktive olmaktadır (Alexander, 2011; Suarez ve ark., 2020).

Hücresel düzeyde enfeksiyon, HN glikoproteininin konak hücre yüzeyindeki sialik asit reseptörlerine bağlanmasıyla başlar. Bunu, F proteininin aracılık ettiği viral zarf ile hücre membranı füzyonu izler. NDV'nin virulensindeki en temel moleküler belirleyici, F proteininin inaktif öncül formdan (F0) aktif alt birimlere (F1 ve F2) bölünmesidir. Velojenik suşlar, temel amino asitlerce zengin (multibazik) bir bölünme bölgesine sahip oldukları için furin gibi yaygın hücre içi proteazlar tarafından hemen hemen tüm dokularda bölünebilirken; lentojenik suşlar yalnızca solunum ve sindirim kanalındaki tripsin benzeri proteazlarla bölünebilir. Bu hücresel giriş ve membran füzyonu mekanizması, NDV patogenezinin moleküler temelini oluşturur (Ganar ve ark., 2014; Alexander ve Senne, 2008).

2.2. Epidemiyoloji

NDV dünya çapında oldukça geniş bir konakçı spektrumuna sahiptir; en az 236 kuş türünün enfeksiyona duyarlı olduğu bildirilmiştir (Absalón ve ark., 2019). Rutin aşılama programlarına rağmen hastalık, başta Asya, Afrika, Orta Doğu ve Güney Amerika olmak üzere pek çok bölgede endemik olarak seyretmektedir. ABD ve Kanada'da yabani su kuşlarında (özellikle karabataklarda) virulent suşlar tespit edilse de, katı biyogüvenlik önlemleri sayesinde ticari sürüler korunabilmektedir (Brown ve Bevins, 2017). Türkiye'nin de yer aldığı Avrasya coğrafyasında yaban

hayatı ile evcil kanatlılar arasındaki etkileşim, virusun sürveyansını zorunlu kılmaktadır (Amoia ve ark., 2021).

NDV'nin temel bulaşma yolları şunlardır:

a) Doğrudan temas: Enfekte hayvanların solunum salgıları ve dışkılarıyla temas (Puro ve Sen, 2022).

b) Fomit aracılı dolaylı bulaşma: Kontamine ekipman, kıyafet, araç ve personel vasıtasıyla çiftlikler arası yayılım (Dzogbema ve ark., 2017).

c) Aerosol (Hava yoluyla) bulaşma: Yüksek yoğunluklu entegre tesislerde virusun hava akımlarıyla komşu kümeslere yayılması (Absalón ve ark., 2019).

d) Yabani kanatlı rezervuarları: Göçmen kuşların endemik bölgelerden ari bölgelere virusu taşıması (Brown ve Bevins, 2017). Psittacine kuşların bir yıla kadar virus saçabildiği (shedding) bilinmektedir (Blanco-González et al., 2019).

Morbidite ve mortalite oranları türler arasında ve virusun türüne göre değişmektedir. NDV insanları enfekte edebilir, ancak bunun yalnızca özellikle yüksek virus konsantrasyonlarına maruz kaldıktan sonra meydana geldiği bilinmektedir. Enfekte insanlarda; tek taraflı veya iki taraflı kızarıklık, aşırı gözyaşı, göz kapaklarında ödem, konjonktivit ve subkonjonktival kanama ile kendini gösterir (Ul-Rahman et al., 2022).

2.3. Klinik Semptomlar ve Patogenez

Newcastle hastalığının (ND) klinik görünümü, NDV virulansına ve patotipine bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Bunun yanı sıra konağın yaşı, ırkı, bağışıklık durumu, fizyolojik koşulları, çevresel faktörler ve sekonder enfeksiyonların varlığı da hastalığın şiddetini ve klinik seyrini etkileyebilmektedir. Tavuklardaki patojenitelerine göre NDV suşları, geleneksel olarak lentojenik, mezojenik ve velojenik olmak üzere 3 temel patotipe ayrılmaktadır. Bu sınıflandırmada lentojenik suşlar düşük, mezojenik suşlar orta ve velojenik suşlar yüksek virulans göstermektedir (Brown ve Bevins, 2017). Bazı araştırmacılar ayrıca asemptomatik enterik suşları ayrı bir grup olarak tanımlamış olmakla birlikte, bu suşların bazıları diğer araştırmacılar tarafından lentojenik virusların bir grubu olarak değerlendirilmektedir (Cattoli ve ark., 2011). Klinik ve patolojik

özellikler temelinde velojenik suşlar, visserotropik velojenik (VV) ve nörotropik velojenik (NV) olmak üzere iki ana fenotipte değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, bu iki form arasında kesin bir ayrım bulunmamakta ve klinik bulgular ile doku tropizmi açısından örtüşmeler görülebilmektedir (Puro ve Sen, 2022).

Lentojenik suşlar genellikle subklinik enfeksiyonlara veya hafif şiddette solunum yolu hastalığına neden olur. Hapşırma, öksürme, hafif dispne, solunum güçlüğü, hırıltılı solunum ve raller başlıca klinik bulgular arasında yer almaktadır. Bu suşlarla meydana gelen enfeksiyonlarda mortalite genellikle ihmal edilebilir düzeydedir. Bununla birlikte, özellikle solunum sistemini etkileyen diğer patojenlerle eş zamanlı enfeksiyonların bulunması durumunda hastalığın klinik şiddeti artabilmektedir. Mezojenik suşlar ise orta düzeyde virulansa sahip olup akut solunum yolu hastalığına ve bazı durumlarda nörolojik belirtilere neden olabilmektedir. Bu grupta mortalite genellikle düşük olmakla birlikte, sekonder enfeksiyonların varlığı klinik tablonun ağırlaşmasına neden olabilmektedir (Ul-Rahman et al., 2022).

Velojenik suşlar ise özellikle duyarlı tavuklarda ağır sistemik hastalığa ve yüksek mortaliteye yol açmaktadır. Hastalığın başlangıcında depresyon, iştahsızlık, tüylerin kabarması, konjonktival hiperemi, baş ve yüzde ödem ve solunum güçlüğü görülebilir. Hastalık ilerledikçe yeşilimsi veya sarımsı sulu ishal, siyanoz ve çeşitli nörolojik bozukluklar gelişebilmektedir. Koordinasyon bozukluğu, tremor, tortikolis, paraliz ve opisthotonus velojenik enfeksiyonlarda bildirilen başlıca nörolojik bulgular arasındadır (Bello ve ark., 2018; Puro ve Sen, 2022; Wakamatsu ve ark., 2006).

Velojenik NDV enfeksiyonlarının iki temel fenotipi, öncelikle doku tropizmi ve baskın klinik bulguları bakımından farklılık göstermektedir. Visserotropik velojenik suşlar, özellikle gastrointestinal sistem ve lenfoid dokulara belirgin tropizm göstererek şiddetli enteritis, ülseratif ve hemorajik lezyonlar ile yaygın doku nekrozuna neden olabilmektedir (Wakamatsu ve ark., 2006). Makroskobik lezyonlar sıklıkla proventrikulus-taşlık bileşkesinde ve sekum tonsillerinde görülmekte; ayrıca dalak, karaciğer ve bağırsakla ilişkili lenfoid dokularda da nekrotik odaklar meydana gelebilmektedir (Bello ve ark., 2018). Bu enfeksiyonlarda depresyon, dispne, konjonktivit, ishal, tüylerin

kabarması ve hızlı klinik kötüleşme yaygın olarak gözlenmekte ve özellikle duyarlı sürülerde mortalite ve morbidite oranları %100'e yaklaşabilmektedir.

Nörotropik velojenik suşlar ise daha belirgin olarak solunum ve sinir sistemi bulguları ile karakterizedir. Dispne, depresyon, tremor, koordinasyon bozukluğu, tortikolis, paraliz ve opisthotonus başlıca klinik belirtilerdir. Nekropside trakeada mukus birikimi ve konjesyonun yanı sıra özellikle proventrikulus olmak üzere gastrointestinal kanalda hemorajik lezyonlar görülebilmektedir (Kommers ve ark., 2003; Alexander ve Senne, 2008). Bununla birlikte, visserotropik ve nörotropik formlar arasında klinik ve patolojik açıdan tam bir ayrım bulunmadığından, aynı enfeksiyonda hem visseral hem de nörolojik bulgular birlikte ortaya çıkabilmektedir (Zhang et al., 2023)

NDV enfeksiyonlarında klinik ve patolojik bulgular yalnızca virusun virulansı tarafından belirlenmemektedir. Konakçının yaşı, genetik özellikleri, bağışıklık durumu, fizyolojik koşulları, çevresel faktörler ve özellikle sekonder enfeksiyonların varlığı hastalığın şiddetini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Yüksek virulanslı suşların neden olduğu akut enfeksiyonlarda halsizlik, ayakta duramama, hapşırma, anormal solunum sesleri ve burun akıntısı gibi belirtilerin ortaya çıkmasını kısa sürede yüksek oranda mortalite izleyebilmektedir (Bello ve ark., 2018). Gastrointestinal sistemin etkilenmesi sonucunda enteritis, hemorajik lezyonlar ve yeşilimsi veya sarımsı ishal gelişebilirken, sinir sisteminin tutulumu beslenme ve su tüketiminde bozukluk, depresyon, koordinasyon kaybı, tortikolis ve paraliz ile kendini gösterebilmektedir. Göz ve baş bölgesinde konjonktival değişiklikler ile renk değişiklikleri de bildirilmiştir (Zeleke ve ark., 2005).

Hastalığı atlatan hayvanlarda özellikle nörolojik sekeller kalıcı olabilmekte ve üretim performansında belirgin düşüşler meydana gelebilmektedir. Yumurtlayan tavuklarda yumurta veriminde azalma ve yumurta kalitesinde bozulma görülebilir. Bu bozukluklar arasında yumuşak, ince veya şekilsiz kabuk oluşumu, kabuksuz yumurta üretimi ve yumurta akında kıvam değişiklikleri yer almaktadır (Lu et al., 2022; Zeleke ve ark., 2005). Bunun yanında, hastalığın et ve yumurta üretimi üzerindeki olumsuz etkileri, doğrudan doku hasarının yanı sıra sekonder enfeksiyonlara

yatkınlığın artması ve genel sağlık durumunun bozulmasıyla da ilişkilendirilmektedir.

NDV'nin virulansı; doku ve organ tropizmi, replikasyon etkinliği, proteolitik aktivasyon özellikleri ve konağın bağışıklık yanıtını modüle edebilme kapasitesi gibi birbiriyle ilişkili çok sayıda viral ve konak faktörü tarafından belirlenmektedir. Virusun patojenitesinin değerlendirilmesinde embriyonlu tavuk yumurtalarında ortalama ölüm süresi, altı haftalık tavuklarda intravenöz patojenite indeksi (intravenous pathogenicity index, IVPI) ve bir günlük civcivlerde intraserebral patojenite indeksi (intracerebral pathogenicity index, ICPI) gibi biyolojik testler kullanılmaktadır (Lu et al., 2022). Özellikle ICPI değeri, NDV suşlarının virulansının değerlendirilmesinde geleneksel olarak kullanılan önemli göstergelerden biridir (Zhang ve ark., 2023).

NDV patogenezinde viral yüzey glikoproteinleri olan füzyon (F) ve hemaglütinin-nöraminidaz (HN) proteinleri önemli rol oynamaktadır (Ma et al., 2025). F proteini viral membranın konakçı hücre membranı ile füzyonunu ve hücreye girişini kolaylaştırırken, HN proteini hücresel reseptörlere bağlanma ve nöraminidaz aktivitesi aracılığıyla viral giriş ve yayılım süreçlerine katkıda bulunmaktadır (Lu et al., 2022). Bu iki protein arasındaki fonksiyonel etkileşim, viral füzyon, hücreden hücreye yayılım ve dolayısıyla virusun replikasyon kapasitesi ile doku tropizmi ve virulansını etkileyebilmektedir. HN proteininde bulunan altı potansiyel glikozilasyon bölgesinin ise protein katlanması, stabilitesi, antijenik olgunlaşması ve virulansla ilişkili biyolojik özellikler üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir (Rabiei et al., 2021)

F proteininin proteolitik aktivasyonu, NDV'nin patogenezinde özellikle önemli bir aşamadır. Düşük virulanslı suşlarda F proteininin aktivasyonu genellikle belirli dokularda bulunan tripsin benzeri proteazların varlığına bağlıyken, yüksek virulanslı suşlarda F proteininin kesim bölgesindeki özellikler daha geniş doku ve organlarda proteolitik aktivasyona olanak sağlayarak sistemik viral replikasyonu kolaylaştırabilmektedir (Ma et al., 2025). Bununla birlikte, NDV virulansı tek başına F proteininin kesim bölgesi ile açıklanamamakta; HN ve F proteinleri arasındaki etkileşimler ile diğer viral proteinler ve konak faktörleri de

hastalığın ortaya çıkışı ve şiddetinde rol oynamaktadır (Zhao et al., 2018).

NDV'nin patogenezinde lenfoid dokuların hasarı ve immün yanıtın baskılanması da önemli bir rol oynar. Özellikle bursa Fabricius, dalak, timus, sekum tonsilleri ve bağırsakla ilişkili lenfoid doku (GALT) gibi immünolojik açıdan önemli dokularda belirgin lenfoid tükenme meydana gelebilmektedir. Bu hasar, konağın bağışıklık kapasitesinin azalmasına ve sekonder enfeksiyonlara duyarlılığın artmasına katkıda bulunmaktadır (Rabiei ve ark., 2021). Virulent NDV suşlarının neden olduğu enfeksiyonlarda lenfoid dokulardaki hasarın yaygınlığı hastalığın sistemik karakterini desteklemekte ve klinik tablonun ağırlaşmasına katkıda bulunmaktadır. Bunun yanı sıra solunum sistemi, gastrointestinal sistem, hava keseleri ve miyokardiyum gibi dokuların etkilenmesi de solunum bozukluklarının, sistemik lezyonların ve üretim kayıplarının gelişmesinde rol oynayabilmektedir (Wakamatsu ve ark., 2006; Puro ve Sen, 2022).

Hücresel düzeyde NDV enfeksiyonu, konak hücrenin çeşitli stres ve hücre ölüm mekanizmalarıyla karmaşık etkileşimler içerisindedir. Normal koşullarda hücresel homeostazın ve antiviral savunmanın bir parçası olan otofaji ve apoptoz, NDV enfeksiyonu sırasında virus tarafından modüle edilebilmektedir (Rabiei ve ark., 2021). Otofajinin bazı koşullarda viral replikasyonu destekleyebildiği, apoptozun ise enfeksiyonun erken dönemlerinde antiviral bir mekanizma olarak viral çoğalmayı sınırlandırırken, enfeksiyonun ilerleyen aşamalarında farklı mekanizmalar aracılığıyla virusun yayılımına veya doku hasarına katkıda bulunabileceği bildirilmektedir (Zhang ve ark., 2023). Bu nedenle NDV ile konak hücre arasındaki etkileşim yalnızca doğrudan viral sitopatik etkiyle sınırlı olmayıp, apoptotik ve otofajik yolakların yanı sıra diğer düzenlenmiş hücre ölüm mekanizmalarını da içeren karmaşık bir süreç olarak değerlendirilmektedir.

2.4. Tanısal yaklaşım ve örnekleme

Tanısal süreç, klinik ve epidemiyolojik şüphe ile başlatılmalı ve uygun örneklerin laboratuvara ulaştırılmasıyla desteklenmelidir. Aktif virus saçılımının değerlendirilmesinde özellikle orofaringeal ve kloakal sürüntüler önem taşımakta;

virusun doku tropizmine bağlı farklılıklar nedeniyle her iki örnek tipinin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Ölü veya ötenazi edilen hayvanlarda ise ilgili organ ve dokuların incelenmesi tanısal duyarlılığı artırabilir. Örneklerin uygun koşullarda alınması, taşınması ve saklanması, özellikle RNA temelli testlerde tanısal başarının kritik bileşenlerindendir (Mao ve ark., 2022). Güncel tanı yaklaşımında, ilk aşamada yüksek duyarlılığa ve mümkün olduğunca geniş genetik kapsama sahip bir gerçek zamanlı ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (real-time RT-PCR; rRT-PCR) testiyle APMV-1/NDV RNA'sının taranması öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, virusun yüksek genetik çeşitliliği nedeniyle tek bir primer/prob setinin tüm dolaşımdaki varyantları aynı etkinlikle saptayacağı varsayılmamalıdır. Bu nedenle kullanılacak moleküler testlerin bölgesel olarak dolaşan suşlar ve olası yeni varyantlar açısından doğrulanmış olması gerekir. (Getabalew ve ark., 2019).

Moleküler Yöntemler

NDV tanısında hızlı sonuç vermeleri, klinik örneklerden doğrudan uygulanabilmeleri ve yüksek sayıda örneğin kısa sürede değerlendirilebilmesine olanak sağlamaları nedeniyle günümüzde temel tanı araçları arasında yer almaktadır. Konvansiyonel RT-PCR tanısal amaçla kullanılabilmekle birlikte, amplifikasyon sonrası ürünlerin işlenmesi kontaminasyon riskini artırdığından, rutin sürveyans ve salgın araştırmalarında rRT-PCR daha avantajlıdır. Moleküler tanıda iki aşamalı yaklaşım özellikle önemlidir. İlk aşamada, M, L veya polimeraz gibi daha korunmuş genomik bölgeleri hedefleyen geniş kapsamlı bir tarama testi ile APMV-1 RNA'sı araştırılır. Pozitif örneklerde ikinci aşamada F geninin, özellikle F0 proteininin proteolitik parçalanma bölgesinin moleküler olarak incelenmesi, virusun virülens özelliklerinin değerlendirilmesine olanak sağlar. Güncel WOAH yaklaşımında, F genindeki kesim bölgesinin dizilenmesi virülens değerlendirmesi açısından önemli bir doğrulama basamağıdır. Bunun nedeni, F geninin bu bölgesindeki aminoasit motifinin virulent ve avirulent virusların ayrımında temel moleküler göstergelerden biri olmasıdır (Mao ve ark., 2022). Bununla birlikte, F-geni hedefli tek bir PCR testinin bütün NDV varyantlarını güvenilir biçimde yakalaması mümkün olmayabilir. Primer ve prob bağlanma bölgelerindeki genetik değişiklikler yanlış negatif sonuçlara yol açabileceğinden, testlerin güncel epidemiyolojik veriler doğrultusunda periyodik

olarak değerlendirilmesi gereklidir. Nitekim yakın tarihli çalışmalar, bazı dolaşımdaki genotiplerin daha önce kullanılan rRT-PCR testleri tarafından düşük duyarlılıkla veya hiç saptanamayabildiğini göstermiştir. Yeni nesil ve geniş kapsamlı primer/prob tasarımları bu sorunu azaltmayı amaçlamaktadır (Alexander Morris et al., 2025). Moleküler tanının bir diğer önemli avantajı, virusun genetik karakterizasyonuna ve genotiplendirilmesine olanak sağlamasıdır. F geni başta olmak üzere uygun genomik bölgelerin dizilenmesi, salgın suşlarının filogenetik olarak karşılaştırılmasını, virusların coğrafi ve epidemiyolojik ilişkilerinin araştırılmasını ve gerektiğinde aşı suşlarından ayrılmasını mümkün kılar. Daha kapsamlı epidemiyolojik araştırmalarda ise tüm genom dizileme (whole-genome sequencing, WGS), NDV'nin genetik çeşitliliğinin ve viruslar arasındaki evrimsel ilişkilerin daha ayrıntılı değerlendirilmesini sağlamaktadır. Yakın tarihli saha çalışmalarında rRT-PCR ile pozitif örneklerin ardından Oxford Nanopore gibi uzun-okuma dizileme platformları kullanılarak tam genom karakterizasyonunun gerçekleştirilebildiği gösterilmiştir (Molla et al., 2025).

Virus İzolasyonu

Moleküler yöntemlerin rutin tanıda ön plana çıkmasına rağmen, virus izolasyonu NDV tanısında önemini korumaktadır. Virus izolasyonu klasik olarak spesifik patojenden ari (SPF) embriyolu tavuk yumurtalarında gerçekleştirilir ve elde edilen virus daha sonra moleküler veya serolojik yöntemlerle tanımlanır. İzolat elde edilmesi, ileri karakterizasyon, genetik analiz ve gerektiğinde referans laboratuvar incelemeleri için değerli bir biyolojik materyal sağlar. WOAH, moleküler tanının yanı sıra virus izolasyonunu halen önemli bir laboratuvar yöntemi olarak kabul etmektedir (WOAH, 2025a; WOAH, 2025b). Virus izolasyonunun, her şüpheli örnek için ilk ve tek yöntem olarak kullanılması yerine, özellikle moleküler test sonuçlarının doğrulanması, ileri karakterizasyonun gerekli olduğu durumlar veya epidemiyolojik araştırmalar kapsamında değerlendirilmesi daha rasyonel bir yaklaşımdır. Özellikle pozitif rRT-PCR sonuçlarının virusun biyolojik özelliklerinin ayrıntılı olarak araştırılmasını gerektirdiği durumlarda izolasyon ve dizileme birlikte kullanılabilir.

Serolojik Tanı

Serolojik yöntemler, özellikle sürü düzeyinde geçirilmiş enfeksiyonların ve bağışıklık durumunun değerlendirilmesinde yararlıdır. Hemaglütinasyon inhibisyon (HI) testi ve enzim bağlı immünosorbent testi (ELISA) NDV'ye karşı oluşan antikorların belirlenmesinde en yaygın kullanılan yöntemlerdir. HI testi NDV serolojisinde uzun süredir kullanılan standart yöntemlerden biri olmakla birlikte, elde edilen sonuçların yorumlanması sürünün aşılama geçmişi, kullanılan aşı tipi ve örnekleme zamanı dikkate alınarak yapılmalıdır. WOAH da HI testinin tanısal değerinin özellikle sürünün aşılama durumuna ve epidemiyolojik koşullara bağlı olduğunu belirtmektedir (Dzogbema ve ark., 2017; WOAH, 2025a). Serolojik testlerin temel sınırlılığı, enfeksiyon ile aşılama sonucunda gelişen antikor yanıtını güvenilir biçimde ayıramamalarıdır. Bu durum, özellikle canlı veya inaktif NDV aşılarının kullanıldığı sürülerde seropozitifliğin tek başına aktif enfeksiyon kanıtı olarak yorumlanmasını engeller. Ayrıca APMV-1 ile yakın ilişkili diğer avian paramyxovirusler arasında serolojik çapraz reaksiyonlar görülebilir ve bu durum testlerin özgüllüğünü sınırlayabilir. Rekombinant antijenlere dayalı serolojik yaklaşımlar bu sorunu azaltmayı amaçlasa da NDV için enfekte ve aşılı hayvanların ayrımını sağlayan güvenilir ve yaygın olarak kabul edilmiş bir DIVA sisteminin rutin uygulamada yerleştiği söylenemez (Zhao et al., 2018; Mao et al., 2022)

Ayırıcı Tanı

ND'nin klinik ve patolojik bulguları patognomonik değildir. Özellikle akut ve yüksek mortaliteli olgularda yüksek patojeniteli avian influenza (HPAI) ilk sırada değerlendirilmesi gereken ayırıcı tanılardan biridir. Solunum ağırlıklı seyreden olgularda enfeksiyöz bronşitis (IB), enfeksiyöz laringotrakeitis (ILT) ve avian metapneumovirus enfeksiyonları; daha hafif veya kronik seyreden olgularda ise mikoplazmoz, enfeksiyöz koriza ve diğer bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları dikkate alınmalıdır. Sistemik hastalık ve yüksek mortalite ile seyreden olgularda kanatlı kolerası da ayırıcı tanıda yer almalıdır. Serolojik açıdan ise APMV-1 ile diğer avian paramyxovirusler arasındaki çapraz reaksiyon olasılığı dikkate alınmalıdır. Bu nedenle yalnızca serolojik sonuçlara dayanılarak NDV'nin kesin olarak tanımlanması uygun değildir. Özellikle APMV-3 ve APMV-7 gibi yakın ilişkili virusların bulunabileceği durumlarda, virus-spesifik moleküler testler ve gerektiğinde dizileme, etkenin doğru şekilde tanımlanması

açısından önem taşır.

Pratik olarak ND şüphesi bulunan bir sürüde tanısal yaklaşım aşağıdaki sırayla özetlenebilir:

Klinik ve epidemiyolojik şüphe: Ani mortalite, solunum, sindirim veya nörolojik bulgular ve/veya yumurta veriminde düşüş değerlendirilir.

Uygun örnekleme: Özellikle orofaringeal ve kloakal sürüntüler alınır; gerekli durumlarda uygun doku örnekleri eklenir.

Moleküler tarama: Geniş kapsamlı ve valide edilmiş rRT-PCR ile APMV-1/NDV RNA'sı araştırılır.

Virülens değerlendirmesi: Pozitif örneklerde F geninin özellikle proteolitik kesim bölgesi incelenir; mümkün olduğunda dizileme tercih edilir.

İleri moleküler karakterizasyon: F geni veya daha kapsamlı genomik veriler kullanılarak genotiplendirme ve filogenetik analiz yapılır.

Virus izolasyonu: Gerektiğinde SPF embriyolu tavuk yumurtalarında virus izolasyonu gerçekleştirilerek ileri karakterizasyon için izolat elde edilir.

Serolojik değerlendirme: HI veya ELISA, özellikle sürü bağışıklığı ve geçmiş maruziyetin değerlendirilmesinde moleküler bulguları tamamlayıcı olarak kullanılır.

Ayırıcı tanı: Özellikle AI olmak üzere IB, ILT, avian metapneumovirus ve uygun klinik tabloda bakteriyel hastalıklar dışlanır.

Bu yaklaşım, hızlı moleküler tanının avantajlarını virus izolasyonu ve genetik karakterizasyonun sağladığı doğrulama kapasitesiyle birleştirir. Özellikle ilk veya şüpheli salgınlarda, yalnızca tek bir moleküler test sonucuna dayanmak yerine bağımsız tanısal yöntemlerin kombinasyonu daha güvenilir bir doğrulama stratejisi sağlar.

2.5. Koruma ve Kontrol

Hastalığın kontrolü; aşılama, biyogüvenlik, erken tanı, epidemiyolojik izleme ve enfekte hayvanların hareketlerinin kontrolünü kapsayan bütüncül bir yaklaşıma dayanmalıdır. Dünya

Hayvan Sağlığı Örgütü (WOAH), virülan NDV enfeksiyonunu uluslararası bildirime tabi hastalıklar kapsamında değerlendirmekte ve hastalıktan ari statünün gösterilmesinde etkin sürveyans ile biyogüvenlik uygulamalarının önemini vurgulamaktadır (WOAH 2025a). Bazı durumlarda kanatlı hayvanlar belirgin klinik bulgular göstermeden enfeksiyonu taşıyabilir veya virusu saçabilir. Bu durum, özellikle yabani kuşlar ile evcil kanatlıların temas ettiği alanlarda hastalığın tespitini ve kontrolünü güçleştirmektedir (Dimitrov ve ark. 2019). Pozitif örneklerde, uygun moleküler ve virolojik yöntemlerle virülansın değerlendirilmesi ve gerektiğinde genotiplendirme yapılması, salgının kaynağının araştırılması ve kontrol stratejilerinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle klinik şüphe durumunda örneklerin uygun koşullarda alınması, yetkili veteriner tanı laboratuvarlarına gönderilmesi ve sonuçların epidemiyolojik verilerle birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (Dzogbema ve ark., 2019).

Newcastle hastalığının özgül bir antiviral tedavisi bulunmadığından, korunmada aşılama ve biyogüvenlik uygulamaları temel araçlardır (Hu et al., 2022). Aşılama, özellikle duyarlı kanatlı popülasyonlarında klinik hastalığın ve mortalitenin azaltılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, aşılamanın başarısı yalnızca kullanılan aşıya değil; aşının kalitesine, uygulama yöntemine, dozuna, zamanlamasına, sürünün maternal antikor düzeyine, hayvanların sağlık durumuna ve aşılama programının sürekliliğine de bağlıdır. Bu nedenle aşılama, sürü yönetimi ve biyogüvenlik uygulamalarından bağımsız bir kontrol yöntemi olarak değerlendirilmemelidir (Dimitrov ve ark. 2017; Getabalew ve ark., 2019)

Newcastle hastalığının kontrolünde canlı ve inaktif aşılar yaygın olarak kullanılmaktadır. Canlı aşılar genellikle düşük virülanslı (lentojenik) NDV suşlarından hazırlanır. Hitchner B1, LaSota ve Ulster 2C, bu amaçla kullanılan suşlara örnektir (Hu et al., 2022) Bu aşılar, uygun uygulama koşullarında mukozal ve sistemik bağışıklık yanıtını uyararak klinik hastalığa karşı koruma sağlar. Ürünün özelliklerine bağlı olarak içme suyu, göz-burun damlası veya sprey/aerosol gibi uygulama yolları kullanılabilir. Bununla birlikte, canlı aşıların uygulama yolu ve dozu, ruhsatlı ürünün talimatlarına ve sürünün sağlık koşullarına uygun olarak belirlenmelidir. Bazı canlı aşıların uygulanmasını takiben geçici solunum yolu reaksiyonları görülebileceği de göz önünde

bulundurulmalıdır (WOAH 2025a).

İnaktif NDV aşıları çoğunlukla adjuvan içeren preparatlar şeklinde hazırlanır ve bireysel enjeksiyon yoluyla uygulanır (Lu et al., 2022). Özellikle damızlık ve yumurtacı sürülerde, canlı aşılarla oluşturulan bağışıklığın desteklenmesi ve daha uzun süreli humoral bağışıklığın sağlanması amacıyla kullanılabilir. İnaktif aşıların uygulanmasında her hayvanın yeterli doz alması önemlidir. Canlı ve inaktif aşıların birlikte kullanıldığı programlar, işletmenin üretim tipi, hastalık riski, önceki aşılama uygulamaları ve bağışıklık izlemi dikkate alınarak planlanmalıdır. Dolayısıyla tek bir aşılama programının bütün kanatlı işletmeleri için uygun olduğu söylenemez (WOAH 2025a).

Aşılamanın başlıca hedefleri klinik hastalığı ve ölümleri azaltmak, sürü bağışıklığını geliştirmek ve virusun sürü içindeki dolaşımını ve diğer sürülere bulaşmasını mümkün olduğunca sınırlamaktır. Bununla birlikte, klinik koruma ile enfeksiyonun tamamen önlenmesi aynı değildir. Aşılanmış hayvanlar virülan NDV ile karşılaştıklarında klinik belirtiler göstermeseler bile enfekte olabilir ve belirli düzeylerde virus saçabilir. Bu nedenle yalnızca klinik belirtilerin ortadan kalkması veya mortalitenin azalması, işletmede virus dolaşımının sona erdiğini kanıtlamaz.

Aşı etkinliğini ve hastalık kontrolünü iyileştirmek amacıyla aşağıdaki önlemler birlikte uygulanmalıdır:

Uygun aşılama programlarının oluşturulması: Aşılama yaşı, doz aralıkları, uygulama yolu ve tekrar dozları; kanatlı türü, üretim amacı, maternal antikor düzeyi, bölgesel hastalık riski ve kullanılan aşının ürün bilgileri dikkate alınarak belirlenmelidir.

Aşı uygulama kalitesinin güvence altına alınması: Aşıların uygun koşullarda saklanması ve taşınması, doğru dozda uygulanması ve uygulamanın tüm sürüyü kapsaması sağlanmalıdır. İçme suyu veya sprey yoluyla uygulamalarda bütün hayvanların yeterli aşı alması özellikle önemlidir.

Biyogüvenliğin güçlendirilmesi: İşletmeye giriş-çıkışların sınırlandırılması, personel ve araç hareketlerinin kontrolü, ekipmanların temizliği ve dezenfeksiyonu, kemirgen ve böcek kontrolü, ölü hayvanların uygun şekilde uzaklaştırılması ve yabani kuşlarla temasın azaltılması sağlanmalıdır.

Sürveyans ve laboratuvar tanısının bütünleştirilmesi:

Klinik şüphe bulunan sürülerde laboratuvar incelemesi yapılmalı; gerekli durumlarda virusun virülans özellikleri ve genotipi belirlenmelidir. Aşılanmış sürülerde de virus dolaşımını değerlendirmek için risk temelli izleme sürdürülmelidir.

Kayıt ve izlenebilirliğin sağlanması: Aşılama tarihleri, aşıların seri ve son kullanma bilgileri, uygulama yöntemi, sürüdeki hastalık ve ölüm oranları, laboratuvar sonuçları ve hayvan hareketleri düzenli olarak kaydedilmelidir.

Hayvan hareketlerinin kontrol edilmesi: Yeni getirilen kuşlar uygun koşullarda karantinaya alınmalı, sağlık durumları değerlendirilmeden mevcut sürülerle temas ettirilmemelidir. Canlı kuşların, kuluçkalık yumurtaların ve ekipmanların hareketleri ilgili veteriner sağlık mevzuatına uygun biçimde yürütülmelidir.

Personel eğitimi ve farkındalık: Üreticiler, çalışanlar ve veteriner hekimler; hastalığın belirtileri, bulaşma yolları, doğru aşılama uygulamaları ve şüpheli durumlarda izlenecek bildirim prosedürleri hakkında düzenli olarak bilgilendirilmelidir.

3.SONUÇ

Newcastle hastalığı, yüksek bulaşıcılığı, bazı virülan suşların neden olabildiği yüksek mortalite ve üretim kayıpları nedeniyle dünya genelinde kanatlı yetiştiriciliğini etkileyen önemli bir viral enfeksiyondur. Hastalığın kontrolü yalnızca klinik belirtilerin ve ölümlerin azaltılmasıyla sınırlı değerlendirilmemeli; virusun sürülerdeki dolaşımı, bulaşma dinamikleri ve yabani kuşlarla olası temasları da dikkate alınmalıdır. Bu yaklaşım, ticari kanatlı işletmelerinin yanı sıra küçük ölçekli yetiştiricilik sistemleri ve yaban hayatı ile etkileşim bakımından da önem taşımaktadır.

Canlı ve inaktif aşılar, Newcastle hastalığına karşı korunmanın temel bileşenleridir. Bununla birlikte, aşılamanın klinik hastalığa karşı sağladığı koruma, enfeksiyonu ve virusun yayılımını tamamen engelleme kapasitesiyle eşdeğer değildir. Genotip uyumlu aşıların ve yeni aşı teknolojilerinin geliştirilmesi, belirli koşullarda virus dolaşımının azaltılmasına katkıda bulunabilir; ancak bu yaklaşımların etkinliği saha verileriyle doğrulanmalı ve biyogüvenlik uygulamalarıyla desteklenmelidir.

Sonuç olarak Newcastle hastalığının etkili kontrolü; uygun aşılama programları, yüksek standartlı biyogüvenlik, hızlı ve güvenilir laboratuvar tanısı, moleküler epidemiyolojik izleme,

hayvan hareketlerinin kontrolü ve üreticilerin bilinçlendirilmesinin birlikte uygulanmasını gerektirir. Özellikle virusun dolaşımını izlemeye yönelik sürekli ve risk temelli sürveyans, kontrol önlemlerinin başarısının değerlendirilmesinde temel rol oynamaktadır. Bu bütüncül yaklaşım, hastalığın yayılma riskini azaltmak ve kanatlı sağlığının sürdürülebilirliğini desteklemek açısından en uygun stratejidir.

KAYNAKLAR

Absalón, A. E., Cortés-Espinosa, D. V., Lucio E., Miller, P. J., Afonso, C. L. (2019). Epidemiology, control, and prevention of Newcastle disease in endemic regions: Latin America Trop Anim Health Prod. 51(5): 1033–1048.

Alexander DJ (2001). Newcastle disease. British poultry science, 42(1), 5-22.

Alexander DJ (2011). Newcastle disease in the European Union 2000 to 2009. Avian Pathology, 40(6), 547-558.

Alexander DJ, Senne DA (2008). Newcastle Disease, Other Avian Paramyxoviruses, and Pneumovirus Infections," In: Y. M. Saif, A. M. Fadly, J. R. Glisson, L. R. McDougald, L. K. Nolan and D. E. Swayne, Eds., Diseases of Poultry, Blackwell Publishing, Ames, 2008, pp. 75-100.

Alexander Morris, E. R., Schroeder, M. E., Anderson, P. N., Schroeder, L. J., Monday, N., Senties-Cue, G., ... & Dimitrov, K. M. (2025). Optimization and validation of universal real-time RT-PCR assay to detect virulent Newcastle disease viruses. Viruses, 17(5), 670.

Amoia, C. F., Nnadi, P. A., Ezema, C., Couacy-Hymann, E. (2021) Epidemiology of Newcastle disease in Africa with emphasis on Côte d'Ivoire: A review. Vet World. Jul; 14(7): 1727–1740.

Blanco-González, J., López-Rull, I., Cayuela, L., Majó, N., Busquets, N., Montalvo, T., & Senar, J. C. (2024). Native and invasive bird interactions increase the spread of Newcastle disease in urban environments. Biological Invasions, 26(3), 845-855.

Brown, V. R., & Bevins, S. N. (2017). A review of virulent

Newcastle disease viruses in the United States and the role of wild birds in viral persistence and spread. Veterinary research, 48(1), 68.

Bello MB, Yusoff K, Ideris A, Hair-Bejo M, Peeters BP, Omar AR (2018). Diagnostic and vaccination approaches for Newcastle disease virus in poultry: The current and emerging perspectives. BioMed Research International.

Cattoli, G., Susta, L., Terregino, C., Brown, C (2011). Newcastle disease: a review of field recognition and current methods of laboratory detection. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation 23, 4, July, 637-656.

de Leeuw O, Peeters B (1999). Complete nucleotide sequence of Newcastle disease virus: evidence for the existence of a new genus within the subfamily Paramyxoviridae. J. Gen. Virol. 80, 131–136.

Dimitrov, K. M., Afonso, C. L., Yu, Q., Millera, P. J (2017). Newcastle disease vaccines—A solved problem or a continuous challenge? Vet Microbiol. 206: 126–136.

Dimitrov, K. M., Abolnik, C., Afonso, C. L., Albina, E., Bahl, J., Berg, M., ... & Wong, F. Y. (2019). Updated unified phylogenetic classification system and revised nomenclature for Newcastle disease virus. Infection, Genetics and Evolution, 74, 103917.

Dzogbema KF-X, Talaki, E., Bataqui, K. B., Dao, B. B., (2017). Review on Newcastle disease in poultry. International Journal of Biological and Chemical Sciences 15(2):773-789

Ganar K, Das M, Sinha S, Kumar S (2014). Newcastle disease virus: current status and our understanding. Virus research, 184, 71-81.

Getabalew M, Alemneh T, Akeberegn D, Getahun D, Zewdie D (2019). Epidemiology, Diagnosis & Prevention of Newcastle Disease in Poultry. Am J Biomed Sci Res., 3(1): 50–59.

Hu, Z., He, X., Deng, J., Hu, J., & Liu, X. (2022). Current situation and future direction of Newcastle disease vaccines. Veterinary Research, 53(1), 99.

Kommers GD, King DJ, Seal BS, Brown CC (2003). Pathogenesis of chicken-passaged Newcastle disease viruses

isolated from chickens and wild and exotic birds. Avian Dis. 47, 319–329.

Lu, X., Liu, X., Song, Q., Wang, X., Hu, S., & Liu, X. (2022). Amino acid mutations in hemagglutinin-neuraminidase enhance the virulence and pathogenicity of the genotype III Newcastle disease vaccine strain after intravenous inoculation. Frontiers in Veterinary Science, 9, 890657.

Ma, S., Xia, R., Wu, W., & Duan, Z. (2025). Insights into the multifunctionality of viral glycoproteins F and HN in the lifecycle and pathogenesis of Newcastle disease virus: a systematic review. Veterinary research, 56(1), 212.

Mao, Q., Ma, S., Schrickel, P. L., Zhao, P., Wang, J., Zhang, Y., Li, S., Wang, C. (2022) Review detection of Newcastle disease virus. Front Vet Sci. 9: 936251.

Mimbay, A. (1981). Newcastle hastalığının korunma ve kontrolü. Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi, 5(1-2-3), 128-137.

Molla, G., Bitew, M., Alemayehu, D. H., Mohammed, A. A., Ayele, A., Tuki, K., & Guadie, D. (2025). Molecular characterization and genotyping of Newcastle disease viruses using whole-genome sequencing from poultry farms in parts of Amhara Regions, and central Ethiopia. Virology Journal, 22(1), 353.

Peeters P, Verbruggen P, Nelissen F, de Leeuw O (2004). The P gene of Newcastle disease virus does not encode an accessory X protein. J. Gen. Virol. 85, 2375–2378.

Puro, K., Sen, A. (2022) Newcastle Disease in Backyard Poultry Rearing in the Northeastern States of India: Challenges and Control Strategies Front Vet Sci. 9: 799813.

Rabiei, M., Low, W. Y., Ren, Y., Cahyono, M. I., Doan, P. T., Dharmayanti, I., Grande E. D., Hemmatzadeh, F (2021) Indicators of the molecular pathogenesis of virulent Newcastle disease virus in chickens revealed by transcriptomic profiling of spleen. Sci Rep Sep 2;11(1):17570.

Suarez, D. L., Miller, P. J., Koch, G., Mundt, E., & Rautenschlein, S. (2020). Newcastle disease, other avian paramyxoviruses, and avian metapneumovirus infections. Diseases of poultry, 109-166.

Ul-Rahman, A., Ishaq, H. M., Raza, M. A., & Shabbir, M. Z. (2022). Zoonotic potential of Newcastle disease virus: Old and novel perspectives related to public health. Reviews in medical Virology, 32(1), e2246.

Wakamatsu N, King DJ, Seal BS, Samal SK, Brown CC (2006). The pathogenesis of Newcastle disease: a comparison of selected Newcastle disease virus wild-type strains and their infectious clones. Virology, 353(2), 333-343.

World Organisation for Animal Health (WOAH). (2025a). Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals: Newcastle disease (infection with Newcastle disease virus), Chapter 3.3.14. WOAH.

World Organisation for Animal Health (WOAH). (2025b). WOAH Standards: Updated per adopted resolutions at the 2025 General Session. WOAH.

Zeleke A, Sori T, Gelaye E, Ayelet G (2005). Newcastle disease in village chickens in the southern and rift valley districts in Ethiopia. International Journal of Poultry Science, 4(7), 507-510.

Zhang D, Ding Z, Xu X (2023). Pathologic Mechanisms of the Newcastle Disease Virus. Viruses Mar 28;15(4):864.

Zhao, N., Grund, C., Beer, M., & Harder, T. C. (2018). Engineered recombinant protein products of the avian paramyxovirus type-1 nucleocapsid and phosphoprotein genes for serological diagnosis. Virology journal, 15(1), 8.

BÖLÜM 5

SÜT SIĞIRCILIĞI İŞLETMELERİNDE SELEKTİF KURU DÖNEM TEDAVİ UYGULAMALARININ EKONOMİK PERSPEKTİFTEN DEĞERLENDİRİLMESİ

AHMET CUMHUR AKIN[1]
MEHMET SALTUK ARIKAN[2]

Giriş

Hayvancılık alt sektörleri içinde süt sığırcılığı işletmeleri, sahip oldukları çok bileşenli üretim yapısı sayesinde zorlu bir üretim sürecini sürdürmektedir. İşletmelerin kârlı ve sürdürülebilir bir üretim gerçekleştirmeleri, birçok etki faktörünü optimum düzeyde tutmalarına ve kontrol süreçlerini aksatmamalarına bağlıdır. Bu bağlamda, süt sığırcılığının nihai ürünü olan çiğ sütün hedeflenen miktar ve kalitede elde edilmesi için meme sağlığının korunması ve üretim sürecinin işletme açısından ekonomik olarak sürdürülebilir olması büyük önem taşımaktadır.

[1] Prof. Dr., Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Sağlığı Ekonomisi ve İşletmeciliği Anabilim Dalı, Burdur/Türkiye, Orcid: 0000-0003-3732-0529, acumhurakin@mehmetakif.edu.tr
[2] Prof. Dr., Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Sağlığı Ekonomisi ve İşletmeciliği Anabilim Dalı, Elazığ/Türkiye, Orcid: 0000-0003-4862-1706, msarikan@firat.edu.tr

Süt sığırcılığında mastitis önemli bir yer tutar. Bu hastalığı kısaca tarif edecek olursak, mastit meme bezinin yangısıdır ve süt sığırcılığında hem meme sağlığını hem de üretilen sütün miktarını ve niteliğini etkiler. Hastalığın klinik biçiminde süt ve memede gözlenebilir değişiklikler bulunurken, subklinik biçimde görünür belirtiler olmadan süt verimi ve kalitesinde azalma ile somatik hücre sayısında artış görülebilir. Bu nedenle, yalnızca klinik belirti gösteren hayvanların izlenmesi, sürüdeki meme sağlığı sorunlarının tümünün belirlenmesi için yeterli değildir. (Tommasoni et al., 2023). Sütte somatik hücre sayısı (SHS), bu hastalığın takibinde ve meme sağlığının izlenmesinde kullanılan temel göstergelerden biridir. İşletmede yapılacak bakteriyolojik inceleme, meme enfeksiyonunda rol oynayan etkenin belirlenmesine yardımcı olur. SHS ile kültür, işletme yönetimi ve hastalığın kontrolünde aynı bilgiyi sağlamaz. İşletmede kontrollerde elde edilen hücre sayısı yangısal yanıtı değerlendirirken, kültür mikroorganizmanın saptanmasına yöneliktir. Erken tanı ve etkenin belirlenmesi, uygulanacak kontrol ve tedavi yaklaşımının seçilmesini destekler; böylece görünür klinik belirtiler bulunmadığında bile yönetim kararı alınabilir (Tommasoni et al., 2023). Süt sığırcılığı işletmeleri özelinde mastitis hastalığının yol açtığı etkiler çok farklı başlıklarla karşımıza çıkmaktadır. Bu etkilerin bir süt sığırcılığı işletmesi için yalnızca ilaç giderleriyle açıklanabileceği düşünülmemelidir. Bu noktada yapılan pek çok araştırma olmakla birlikte, Kanada'daki 145 süt sığırcılığı işletmesinin 2015 yılı verilerine dayanan bir araştırmada, ekonomik çerçevede bu hastalığın etkileri olarak süt verimindeki azalma, satılamayan süt, sürüden çıkarma, ilaç, tanı, veteriner hizmetleri, işçilik ve korunma giderleri birlikte ele alınmıştır. Gerçekleştirilen bu çalışmada, işletmenin subklinik mastitis maliyetlerinde iki faktörün öne çıktığı ve bunların süt verimindeki azalma ile sürüden çıkarma olduğu görülmüştür. Bu çalışmadan elde edilen bulgular, süt sığırcılığı işletmelerinde görünür bir belirti bulunmamasının o işletme için kayıp olmadığı anlamına gelmediğini göstermektedir

(Aghamohammadi et al., 2018). Ayrıca bu hastalığın işletme ölçeğinde yol açtığı ekonomik kayıpların yanı sıra hayvanların refahıyla ilgili önemli bir sorun teşkil ettiği söylenebilir. Roche ve arkadaşları, mastitisli ineklerde ağrıyla ilişkili fizyolojik değişiklikler ve mekanik basınca karşı artmış duyarlılıkla ilgili çalışmaları değerlendirmiştir. Bu hastalığın önemi, süt miktarının ve kalitesinin yanında hayvanın yaşadığı ağrı ve rahatsızlığı da kapsamaktadır (Roche et al., 2025).

Süt sığırcılığı işletmeciliğinde üretimin sürdürülebilir bir yapıya kavuşturulması birçok faktörün kontrol altında tutulmasına bağlıdır. Bu faktörlerden biri ise kuru dönem olarak adlandırılan laktasyon sonundaki son sağım ile sonraki doğum arasında ineğin sağılmadığı dönemdir. Bu döneme geçişte meme, süt salgılayan durumdan laktasyon dışı duruma dönüşür; involüsyon olarak adlandırılan bu süreç, sonraki laktasyonun üretim kapasitesi ve meme sağlığı açısından önem taşır. Dolayısıyla kuruya çıkarma, yalnızca sağımın durdurulması olarak değil, memenin yeni bir fizyolojik döneme geçişi olarak da değerlendirilmelidir (Vilar & Rajala-Schultz, 2020). Kuru dönem yönetiminin iki temel meme sağlığı hedefi; mevcut meme içi enfeksiyonların tedavisi ve yeni enfeksiyonların önlenmesidir. Bu hedefler birlikte ele alındığında, kuru dönem uygulamalarının önemi yalnızca o günkü sağlık durumuyla sınırlı kalmaz; sonraki laktasyondaki süt üretiminin ve kalitesinin korunmasına da uzanır (Kurt et al., 2019). Kuruya çıkmayı hemen izleyen yeni laktasyon dönemi, yeni meme içi enfeksiyonlar açısından duyarlı bir dönemdir. Özellikle yüksek süt verimiyle kuruya çıkarılan ineklerde süt sızıntısı ve meme başı kanalındaki keratin tıkacının oluşumunda gecikme görülebilir; memede süt birikmesi meme içi basıncı ve ağrıyı artırabilir. Bu nedenle kuruya çıkarma sırasında süt verimi, kullanılan sağımı sonlandırma yöntemi ve hayvanın konforu birlikte değerlendirilmelidir (Vilar & Rajala-Schultz, 2020). Kuru dönemde meme sağlığının korunması, uygun ilaç seçiminin ötesinde bir

yönetim bütünlüğü gerektirir. Beslenme, vücut kondisyonu ve enerji dengesi ile barınak, altlık, su ve yem hijyeni birlikte değerlendirilmelidir. Temiz çevre koşulları ile hayvanın genel sağlık durumunun korunması, yeni enfeksiyonları önlemeye yönelik uygulamaların temelini oluşturmaktadır (Kurt et al., 2019).

İşletmeler, mastitisin kontrolü ve hastalığın önlenmesi için farklı uygulamalar yürütebilir. Bu uygulamalardan biri ise selektif ya da seçici kuru dönem tedavisidir (selective dry cow therapy, SDCT); bu uygulama, kuruya çıkarma sırasında antibiyotik uygulanacak ineklerin veya meme loblarının belirlenmesinde enfeksiyon durumu dikkate alınarak karar verilen bir uygulamadır. Tüm ineklerin bütün meme loblarına antibiyotik uygulanan genel kuru dönem tedavisinden bu seçim basamağıyla ayrılır. Seçimde SHS, bakteriyolojik kültür ve klinik mastitis geçmişinden yararlanılabilir (McCubbin et al., 2022). Burada seçicilik, kuru döneme değil, antibiyotik tedavisine gereksinim duyduğu değerlendirilen hayvanların veya meme loblarının belirlenmesine ilişkindir. (McCubbin et al., 2022).

Antibakteriyel olmayan iç meme başı tıkaçları, kuru dönemde yeni enfeksiyonlara karşı fiziksel koruma sağlamak amacıyla kullanılır; mevcut enfeksiyonları tedavi etmek için tasarlanmamıştır. Huxley ve arkadaşlarının düşük enfeksiyon olasılığına sahip ineklerde yürüttüğü çalışma, antibiyotiksiz koruyucu yaklaşımın değerlendirilmesine temel oluşturan araştırmalardan biridir (Huxley et al., 2002). Dolayısıyla antibiyotik verilmeyen bir hayvanın korunma ve izlem gereksinimi devam eder; tıkaç kullanımı ile enfeksiyon tedavisi birbirinin yerine geçen işlemler olarak görülmemelidir (Huxley et al., 2002).

Kabera ve arkadaşlarının 12 kontrollü denemeyi kapsayan sistematik derleme ve meta-analizi, seçici yaklaşımın uygun koşullarda meme sağlığını koruyabildiğini desteklemektedir. Bu yorum özellikle tank SHS'si 250.000 hücre/mL'nin altında olan sürülerde, antibiyotik verilmeyen sağlıklı ineklerde veya loblarda iç

meme başı tıkacı kullanılmasıyla ilişkilidir. Tıkaç kullanılmaması halinde yeni enfeksiyon riskindeki artış dikkate alınmalıdır. Bulguların yüksek SHS'li veya farklı yönetim koşullarındaki sürülere doğrudan genellenmesi uygun olmayacaktır (Kabera et al., 2021).

Lipkens ve arkadaşlarının 12 Belçika sürüsünde 466 inekle yürüttüğü kontrollü çalışmada, kuruya çıkarmadan sonraki laktasyonun 100. gününe kadar meme sağlığı için ortalama antimikrobiyal kullanım seçici grupta 1,06, bütün ineklerin tedavi edildiği grupta 1,25 tanımlanmış tedavi kürü dozu/inek bulunmuştur. Her iki grupta da iç tıkaç kullanılan bu araştırmada süt verimi, SHS, klinik mastitis ve sürüden çıkarılma tehlikesi bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuç, iyi yönetilen sürülerde antibiyotik kullanımının azaltılabileceğini desteklemekle birlikte tüm işletmelerde eşdeğer bir sonuç veya kesin bir parasal kazanç anlamına gelmez (Lipkens et al., 2023).

Seçici uygulamanın başarısı, güvenilir kayıtlar, uygun sürü seçimi, hijyenik kuruya çıkarma, veteriner hekim desteği ve sonuçların izlenmesine bağlıdır. Ekonomik değerlendirmede azalan antibiyotik gideri; seçim, test ve işçilik giderleri ile sonraki mastitis, süt kaybı ve sürüden çıkarma sonuçlarıyla birlikte ele alınmalıdır (McCubbin et al., 2022). Bu nedenle işletme için doğru hedef, antibiyotik miktarını tek başına en aza indirmekten ziyade, meme sağlığını koruyarak gereksiz uygulamaları azaltan bir karar düzeni kurmaktır (McCubbin et al., 2022).

Mastitisin kontrolünde, kuru dönemin doğru yönetimi ve selektif tedavi yöntemi birbirini destekleyen süreçler oldukları söylenebilir. Mastitisin görünmeyen üretim kayıplarını tanımak, kuru dönemi sonraki laktasyonun hazırlık aşaması olarak değerlendirmek ve antibiyotik kararını güvenilir bilgiye dayandırmak ortak bir yönetim anlayışı oluşturur. Literatürün işaret ettiği yarar, her sürüde aynı tedavi oranına ulaşmak değil; sürünün meme sağlığı koşullarına uygun koruma ve tedaviyi birlikte

uygulayabilmektir (Tommasoni et al., 2023; Vilar & Rajala-Schultz, 2020; Kabera et al., 2021).

Mastitis, Kuru Dönem Yönetimi ve Selektif Kuru Dönem Tedavisinin Kısa Ekonomik Değerlendirilmesi

Mastitisin ekonomik yükü değerlendirilirken hastalık kayıpları ile korunma ve kontrol harcamalarının ayrı ayrı değerlendirilmesi uygun olacaktır. Kaybın parasal karşılığı, üretim ve pazarlama koşullarından da etkilenir. Aghamohammadi ve arkadaşlarının Kanada modelinde, süt kotasını karşılamak için ek inek bulundurulduğu varsayılmış; üretilemeyen ve satılamayan süt, satış fiyatından ziyade bu sütün başka ineklerle üretilmesinin maliyeti üzerinden değerlenmiştir. Bu yaklaşım, aynı biyolojik kaybın farklı ekonomik koşullarda farklı tutarlara karşılık gelebileceğini ortaya koymuştur (Aghamohammadi et al., 2018).

Klinik vaka başına bildirilen maliyetin kapsamı da önem taşımaktadır. Leite de Campos ve arkadaşları, Wisconsin'deki 37 sürüde 20.625 klinik mastitis olayını incelemiştir. Eylül–Aralık 2017'de toplanan kayıtlar geriye dönük bir yılı kapsamıştır. İlaçlar, satın alma kayıtlarıyla; süt ise Eylül 2016–Ekim 2017 fiyatlarıyla değerlendirilmiştir. İşletme ortalamaları üzerinden hesaplanan vaka başına kısmi doğrudan maliyet 192,36 ABD dolarıdır ve yalnızca ilaçla satılamayan sütü içermektedir. Antimikrobiyal uygulanmayan olaylar da hesaba dahil olmakla birlikte işçilik, tanı ve dolaylı kayıplar dışarıda bırakılmıştır (Leite de Campos et al., 2023).

Aynı araştırmada işletmelerin vaka başına ortalama kısmi maliyetleri 118,13–337,25 ABD doları arasında değişmiştir. Laktasyon sırası, hastalığın tekrarı, laktasyon günü ve tedavi protokolü maliyet farklılıklarıyla ilişkili bulunmakla birlikte satılamayan süt başlıca maliyet bileşenidir. Dolayısıyla tedavi kararının ekonomik sonucu, kullanılan ilaç bedelinin yanı sıra sütün ne kadar süre pazarlanamadığına da bağlıdır (Leite de Campos et al., 2023).

Bu bulgulardan hareketle, mevcut hastalık yükünün tamamının bir koruyucu uygulamanın kazancı sayılmaması uygun bir yaklaşım olacaktır. İşletmenin almış olduğu karar, yapılacak uygulamanın önlemesi beklenen kayıp ile gerektirdiği ek gider karşılaştırılarak verilmelidir. Başlangıçtaki hastalık sıklığı, süt fiyatı ve uygulama maliyeti değiştiğinde beklenen ekonomik katkı da yeniden hesaplanmalıdır (Aghamohammadi et al., 2018; Leite de Campos et al., 2023).

Kuru dönem, ilgili inekten süt geliri elde edilmediği, ancak bakım ve koruma gereksiniminin devam ettiği bir evredir. Bu nedenle yönetim harcamalarının karşılığı, sonraki laktasyonda korunması beklenen üretim ve sağlıkla birlikte değerlendirilmelidir. Kuru dönem süresini değiştirmek, mevcut laktasyondaki ek sağım günleri ile sonraki laktasyonun üretimi arasında bir ekonomik tercih yaratmaktadır" (Kurt et al., 2019; Kok et al., 2017).

Santschi ve arkadaşlarının Quebec'te 13 sürüden 850 ineğe dayanan çalışması, 35 ve 60 günlük kuru dönemleri karşılaştırmıştır. Kısa kuru dönem grubunda yıllık süt üretimi yükselirken, daha pahalı rasyonların daha uzun süre kullanılması yem giderini yaklaşık 200 Kanada doları/inek/yıl artırmıştır. Süt kotası sabit tutulup inek sayısı azaltıldığı örnek sürü hesabında yıllık 2.677 Kanada doları net gelir artışı elde edilmiştir. Ancak bu, 2008 süt ve kota fiyatları esas alınarak hazırlanmış kısmi bütçenin sonucudur; yeterince ölçülemeyen işçilik giderleri hesaba alınmamıştır (Santschi et al., 2011).

Kok ve arkadaşlarının 100 inek kapasiteli Hollanda sürü modelinde ise 56 gün yerine 28 günlük kuru dönem veya kuru dönemin kaldırılması, beş yıl ortalamasında kısmi nakit akımını sırasıyla 1.249 ve 1.632 Avro/sürü/yıl azaltmıştır. İlk yıldaki artış sonraki yıllarda sürmemiştir. Yapılan hesap, süt ve hayvan satışlarını, yem ve damızlık yenileme giderlerini içerir; veteriner hizmetleri ve hastalık nedeniyle atılan süt maliyetlerini dışlar. Süt ve

hayvan değerleri 2008–2016 ortalamalarından, yem girdileri ise 2014–2015 yıllarından alınmıştır (Kok et al., 2017).

Bu sonuçlar, kısa kuru dönemin her işletmede aynı ekonomik etkiyi yaratmadığını göstermektedir. Karşılaştırılan süreler, süt tepkisi, yem gideri, satış kısıtları ve hesap dönemi birlikte açıklanmalıdır. Özellikle ilk yılın ek süt geliri, sonraki yılların kayıplarını örtebilir. Sağlık giderlerini dışlayan hesaplar, koruyucu kuru dönem yönetiminin tüm ekonomik değerini temsil etmez (Santschi et al., 2011; Kok et al., 2017).

Selektif tedavinin ekonomik başarısı, antibiyotik tasarrufunun seçim ve örnekleme, kültür, işçilik ve koruyucu uygulama giderleriyle birlikte değerlendirilmesine bağlıdır. Sonraki laktasyonda değişen hastalık ve üretim sonuçları da dikkate alınmalıdır. Böylece ilaç harcamasındaki azalma, kısmi bütçede hesaplanan ek getiri ve işletmenin bütün giderlerinden sonra kalan net kâr birbirinden ayrılır (Patel et al., 2017; Heikkilä et al., 2022).

Patel ve arkadaşlarının tek sürüde, 52 ineğin analiz edildiği kültüre dayalı pilot çalışmasında, kuruya çıkarılan inek başına 9,50 ABD doları ilaç tasarrufundan 6,73 dolar ek gider çıkarılarak 2,77 dolar kısmi bütçe getirisi hesaplanmıştır. Her iki grupta da iç tıkaç kullanılmıştır. İnkübatör maliyeti yılda 800 kuruya çıkarma ve 200 mastitis kültürüne, beş yıllık kullanım üzerinden paylaştırılmıştır. Ancak ortak fiyat yılı belirtilmediğinden, bu tutar güncel bir fiyat ölçütünü yansıtmamaktadır (Patel et al., 2017).

Leite de Campos ve arkadaşlarının 37 Wisconsin sürüsündeki 35.691 kuruya çıkarma kaydını değerlendirdiği çalışmada, mevcut ortalama ilaç gideri 19,57 ABD doları/inek iken, kayıt temelli varsayımsal seçici uygulamada 14,20 ABD doları/inek olarak hesaplanmıştır. Çalışmada belirlenen 5,37 ABD dolarlık fark, gerçekleşmiş bir kazanç değildir. Hesap yalnızca antibiyotik ve tıkaç giderlerini içermektedir ve bu hesapta işçilik hesaba dahil edilmemektedir. Ayrıca çalışmada olumsuz bir sağlık sonucu oluşmayacağı varsayılmıştır. Makale 2024'te yayımlansa da, kayıtlar

2017 ziyaretlerinden önceki yıla dayanmaktadır; ilaç fiyatları işletme faturalarına dayanmaktadır (Leite de Campos et al., 2024).

Le Page ve arkadaşlarının Kanada modelinde, SHS eşiğinin 200.000 hücre/mL olduğu ve bütün ineklere iç tıkaç uygulandığı seçici protokol için, tıkaçsız genel uygulamaya göre kuruya çıkarılan inek başına 12,13 Kanada doları daha yüksek brüt marj hesaplanmıştır. Sabit giderler ve zaten mevcut kabul edilen rutin SHS programının giderleri hariç tutulmuştur. Fiyat girdileri farklı kaynaklara dayanır; süt fiyatı ve üreticinin saatlik emek bedeli için 2023 yılı kaynakları kullanılmıştır (Le Page et al., 2024).

Ekonomik sonuçlar her modelde seçici uygulamanın lehine değildir. Heikkilä ve arkadaşlarının Finlandiya koşullarındaki stokastik hesabında, temel senaryonun medyan marjı tüm ineklerin tedavisi lehine 23–29 Avro/inek/yıl daha yüksektir. Aynı sürü büyüklüğü ve sağım sistemi içinde yapılan karşılaştırma, 2020 fiyat düzeyini kullanır; sonuç, enfeksiyon olasılıklarına ilişkin varsayımlara bağlıdır. Bildirilen ölçüt net işletme kârı değil, iki yaklaşımda ortak olan giderleri karşılamaya kalan marjdır (Heikkilä et al., 2022).

Bu çalışmaların birlikte okunması, işletmeye uygun kararın kayıt altyapısı, işlem hacmi, yerel fiyatlar ve meme sağlığı riski dikkate alınarak alınması gerektiğini gösterir. Tıkaç kullanımı ve maliyet kapsamı eşitlenmeden yalnızca parasal tutarları sıralamak yanıltıcıdır. Ekonomik değerlendirmede, hastalık riski ve fiyatların değişimine dayalı senaryolar da incelenmeli; diğer ülkelere ait geçmiş dönem verileri, Türkiye'nin güncel koşullarında elde edilecek kazancı doğrudan yansıtan değerler olarak kullanılmamalıdır. (Patel et al., 2017; Heikkilä et al., 2022; Leite de Campos et al., 2024; Le Page et al., 2024).

Süt Sığırcılığında Selektif Kuru Dönem Tedavisinin Ekonomik Değerlendirilmesi: Maliyet Bileşenleri, Kârlılığı Belirleyen Faktörler ve Belirsizlikler

Önceki bölümlerde açıklanan biyolojik süreçler ve temel ekonomik bulgular, burada işletmenin tedavi kararı açısından daha öncelikli olarak ele alınmaktadır. Bu aşamada, maliyet kapsamı, kârlılığı belirleyen koşullar ve belirsizlikler ele alınmaktadır. Klinik deneyler, ekonomik modeller ve üretici görüşleri yanıtladıkları soruların sınırları korunarak değerlendirilmiştir.

Süt sığırcılığı işletmelerinin mastitis kontrolünde ekonomik amaç, hastalık kayıpları ile kontrol harcamalarının toplamını azaltmaktır. Kontrole ayrılan kaynak arttıkça önlenebilen kaybın aynı oranda artması beklenmez. Bu nedenle biyolojik bakımdan en yoğun müdahale, ekonomik bakımdan en uygun seçenek olmayabilir. Hogeveen ve arkadaşları bu durumu şöyle belirlemiştir: karar, ek kontrol harcamasının sağladığı ek kayıp azalması üzerinden kurulmaktadır. Seçici kuru dönem tedavisinin değerlendirilmesi de bu marjinal karşılaştırmaya dayanmalıdır (Hogeveen et al., 2011).

Karşılaştırmanın başlangıcında, antibiyotiğin hangi ineklere veya meme loblarına verileceği kadar iç tıkacın hangi gruplara uygulanacağı da belirtilmelidir. Tıkaçsız genel uygulamadan tıkaçlı seçici uygulamaya geçiş, iki bileşenin birlikte değiştiği bir müdahaledir. Sonucun tamamını yalnızca antibiyotik seçimine bağlamak uygun değildir (Le Page et al., 2024).

Bu nedenle, değerlendirmede işletmenin mevcut uygulaması açık bir başlangıç noktası olarak tanımlanmalıdır. İncelenecek seçenek; seçim ölçütü, tedavi birimi, kullanılan ilaçlar ve izlem süresiyle birlikte tarif edilmelidir. Böyle bir tanım, ekonomik farkın hangi işlemden kaynaklandığını izlemeyi ve işletmenin gerçekte değiştirebileceği kararları ayırmayı sağlar; bu sayede işletmenin ekonomik olarak avantajlı yöntemi belirlemesi kolaylaşır (Scherpenzeel et al., 2016).

İlaç tasarrufunun net ekonomik kazanca dönüşüp dönüşmediği, klinik sonuçlardaki değişimin ekonomik etkileriyle birlikte değerlendirilmelidir. Rowe ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri'nde 7 süt sığırcılığı işletmesinde randomize bir araştırmasında, kültür ve kayıt algoritmasıyla yapılan seçim, meme bölmesi düzeyinde antibiyotik kullanımını yaklaşık %55 azaltmıştır. Bu çalışmada tüm gruplarda iç tıkaç kullanılmıştır. Mevcut enfeksiyonların iyileşmesinde önceden belirlenen yüzde 10'luk aşağı kalmama sınırı karşılanmıştır; diğer enfeksiyon sonuçlarına aynı istatistiksel sınama uygulanmamıştır. Tank SHS'si 250.000 hücre/mL'nin altında olan sürülerde, eğitimli personelle elde edilen sonuçlar yüksek riskli tüm sürülere doğrudan genellenmemelidir (Rowe et al., 2020).

Winder ve arkadaşlarının dokuz çalışmayı birleştiren meta-analizinde, tıkaç kullanılan alt grupta doğumdaki meme içi enfeksiyon riski açısından anlamlı bir fark bulunmazken, tıkaçsız alt grupta seçici uygulamanın riski daha yüksektir. Bununla birlikte, alt gruplama sonradan yapılmış ve tıkaç kullanılan üç çalışma da en güncel çalışmalar arasında yer almıştır. Yönetim ve dönem farklılıkları, tıkacın etkisinden tam olarak ayrıştırılamamıştır. Dolayısıyla meta-analizin ortalama sonucu, işletmeye özgü risk hesabının yerine geçmemelidir (Winder et al., 2019).

Ekonomik modele aktarılırken bu kanıt tek bir "başarılı veya başarısız" sınıflamasına indirgenmemelidir. Yeni enfeksiyon, mevcut enfeksiyonun iyileşmesi, klinik mastitis ve süt üretimi ayrı sonuçlardır. Birindeki farkın gösterilememesi, diğerlerinin maliyetinin sıfır olduğu anlamına gelmez. Örneklem büyüklüğü ve izlem süresi, beklenen kazancın ne kadar güvenle tahmin edilebildiğini belirlemede önemlidir (Winder et al., 2019).

Süt sığırcılığı işletmelerinde tanısal seçim ve bilginin ekonomik değeri önem arz etmektedir. Seçim için kullanılan bilginin üretim biçimi, uygulamanın kaynak gereksinimini değiştirir. Rowe ve arkadaşları kültüre dayalı yaklaşımın daha karmaşık saha

işlemleri, algoritmanın ise güvenilir SHS ve klinik mastitis kayıtları gerektirdiğini belirtmişlerdir. Bu ayrım, iki yöntemin aynı sayıda antibiyotik uygulamasını önlese bile aynı tanı ve işçilik giderine sahip olmadığını gösterir (Rowe et al., 2020).

Tanının değeri, yalnızca tedavi edilecek hayvanı seçmekle sınırlı olmayabilir. Navaei ve arkadaşları, kültür pozitif ve SHS'si yüksek 291 inekte antibiyograma göre ilaç seçimini rutin ilaçlarla karşılaştırmıştır. İyileşme sırasıyla %75 ve %54,96; ilk 30 gündeki klinik mastitis ise %7,8 ve %17,2 olarak bulunmuştur. Ancak her iki grupta da antibiyotik ve iç tıkaç kullanılmıştır. Bu çalışma, enfekte inekte ilacın hedeflenmesini araştırır; sağlıklı ineklerde antibiyotik uygulanmamasını sınamaz. Ayrıca ekonomik analiz yapılmadığından, klinik farktan doğrudan tanı testinin parasal getirisi hesaplanmamaktadır (Navaei et al., 2025).

İşletmede yapılacak tanısal kararın ekonomik değeri, yanlış sınıflandırmanın iki yönü birlikte ele alındığında anlaşılır. Enfekte hayvanı tedavisiz bırakmak beklenen hastalık kaybını artırabilir; enfekte olmayanı tedavi etmek ise önlenebilecek ilaç giderini sürdürür. Uygun eşik, yalnızca testin doğruluğuna değil, sürüdeki enfeksiyon sıklığına ve bu iki hatanın işletmeye yüküne de bağlıdır (Vissio et al., 2023).

Bu nedenle işletmelerde bir testin kullanılması başlı başına ekonomik başarı ölçütü değildir. Test sonucunun tedavi kararını ne sıklıkla değiştirdiği, değişen kararın sağlık sonucuna etkisi ve bilgi edinmenin toplam maliyeti birlikte değerlendirilmelidir. Antibiyogram araştırmasındaki klinik yararın ekonomik değerlendirmesi de ancak bu ek bilgi ve işlem giderleriyle yapılabilir. Daha ayrıntılı tanının bedeli, yalnızca ilaç tasarrufu üzerinden değerlendirilirse, tedavi başarısındaki olası katkı gözden kaçabilir (Navaei et al., 2025).

Süt sığırcılığı işletmelerinde maliyet kapsamı ve kısmi bütçenin kurulması aşaması kısaca ortaya konmalıdır. Kısmi bütçe, yalnızca uygulama değiştiğinde artan veya azalan gelir ve giderleri

kapsayacak şekilde oluşturulabilir. Antibiyotik ve uygulama tasarrufu, ek örnekleme, laboratuvar, tıkaç ve danışmanlık giderleriyle karşılaştırılır. Sağlık sonuçları değişiyorsa, tedavi, satılamayan süt ve sürüden çıkarma farkları da hesaba eklenir. Bunun için her kalemin mevcut ve önerilen protokoldeki miktarı ile birim fiyatı ayrı ayrı gösterilmelidir (Hommels et al., 2021).

Bu yapıda beklenen net katkı, önlenen giderler ve ek gelirlerin toplamından ek giderler ile vazgeçilen gelirlerin çıkarılmasıdır. Bu tutar yalnızca incelenen değişikliğin katkısını gösterir. Binanın, arazinin veya işletme yönetiminin ortak giderlerini içermeyen bir hesap, tüm işletmenin net kârını yansıtmayabilir. Buna karşılık mevcut kaynağın başka bir işte kullanılabilmesi, nakit çıkışı yaratmasa da kararın ekonomik değerini değiştirebilmektedir (Hogeveen et al., 2011).

Paydanın da açık tutulması gerekir: tedavi edilen hayvan, kuruya çıkarılan hayvan ve sürüdeki yıllık ortalama inek sayısı aynı değildir. Özellikle seçici uygulamada yalnız tedavi edilen inek başına gideri karşılaştırmak, antibiyotik almayan hayvanların yarattığı tasarrufu görünmez kılabilir. İşletme kararı için kuruya çıkarma başına sonuç ile yıllık sürü toplamını birlikte raporlamak daha açıklayıcı olacaktır (Leite de Campos et al., 2024).

Süt sığırcılığı işletmelerinde sağlık ürünleri (ilaç, tıkaç vb.) giderleri, işçilik ve kayıt altyapısı düzenli olarak kaydedilmelidir. Özellikle işletmelerde antibiyotik ve tıkaç miktarları ayrı ayrı kayıt altına alınarak izlenmelidir. İki protokolde ortak kullanılan tıkacın gideri, antibiyotik azaldığında ortadan kalkmaz. Daha geniş tıkaç kullanımı gerekiyorsa, fark bütçeye eklenmelidir (Le Page et al., 2024).

İşçilikte ödenen ücret ile ekonomik maliyet aynı olmayabilir. İşletme sahibinin zamanına ücret yazılmaması, bu zamanın değersiz olduğu anlamına gelmez; başka bir üretim faaliyetinden vazgeçilmesi fırsat maliyeti doğurur. Bu nedenle toplam çalışma

süresindeki değişim nakit giderinden ayrıca raporlanmalıdır (Hogeveen et al., 2011).

Langhorne ve arkadaşlarının Avustralya'da 10 üretici ve 5 uzmanla yaptığı görüşmelerde, bireysel süt kayıt hizmetlerine erişim, ücret ve iş yükü sorunları bildirilmiştir. Bu bulgular, kayıt temelli seçimin yalnızca bir eşik belirlemekten ibaret olmadığını düşündürür. Mevcut bir kayıt sistemini kullanmak ile bu sistemi ilk kez kurmak farklı başlangıç gereksinimleri yaratabilir. Bununla birlikte, görüşmelerde ifade edilen iş yükü ölçülmüş dakika veya parasal gider olarak kabul edilmemelidir (Langhorne et al., 2024).

İnkübatör örneğinde olduğu gibi, sabit yatırımın birim maliyeti işlem hacmi ve kullanım süresine bağlıdır. Aynı cihaz bedeli her işletmede aynı test giderini oluşturmamaktadır (Patel et al., 2017).

Süt kayıpları, sürüden çıkarma ve değerlendirme süresi işletme için önemli hususlardır. Kuruya çıkarma anında ödenen bedeller hemen görünürken, sağlık sonuçlarının ekonomik karşılığı doğum sonrasında ortaya çıkabilir. Bu nedenle yalnızca uygulama gününün ilaç giderini karşılaştırmak, sonraki laktasyona taşınan riski göz ardı eder. Belçika araştırmasındaki gibi süt, klinik mastitis ve sürüden çıkarma sonuçlarının birlikte izlenmesi, ekonomik değerlendirmeye daha geniş bir sonuç kümesi sağlar; ancak fark bulunmaması bütün risklerin eşitliğini kanıtlamaz (Lipkens et al., 2023).

İşletmede üretilemeyen süt ile tedavi nedeniyle pazarlanamayan süt ayrılmalıdır. Aynı miktarın iki kalemde sayılması toplam kaybı şişirir; üretim, tedavi ve satış kayıtları birlikte değerlendirilmelidir (Tommasoni et al., 2023).

Kuru dönem süresi modelinde ilk yıl ile sonraki yılların nakit akımlarının farklılaşması, erken kazancın kalıcı yıllık kazanç sayılmaması gerektiğini hatırlatır (Kok et al., 2017).

Sürüden çıkarma maliyetinin hesabı, yalnızca satılan hayvan ile yerine alınanın fiyat farkından ibaret değildir. Hogeveen ve

arkadaşları, gelecekteki üretim ve enfeksiyon sonuçları nedeniyle bu kararın karmaşık olduğunu belirtir. Dolayısıyla, hesapta hastalıkla ilişkili çıkarma olasılığı ve kararın sonraki dönem üzerindeki etkileri açıklanmalıdır (Hogeveen et al., 2011).

Bu konuya ilişkin yapılan bir çok çalışma bulunmaktadır. Bu ekonomik çalışmaların karşılaştırmalı değerlendirilmesi konunun anlaşılmasına katkı sunacaktır. Scherpenzeel ve arkadaşlarının yılda 100 buzağılamayı esas alan Hollanda modelinde, kuru dönem ve ilk 100 laktasyon günüyle ilişkili toplam maliyet genel uygulamada 5.070 avro, seçici senaryo 5'te ise 4.893 avrodur. Antibiyotiği en fazla azaltan senaryo 8'in maliyeti ise 5.383 avroya çıkmıştır. Model daha düşük antibiyotik kullanımının her zaman en düşük toplam maliyetle örtüşmediğini göstermektedir. Bunlar deterministik senaryo sonuçlarıdır; aralarındaki farklara istatistiksel anlamlılık yüklenemez. Girdi fiyatları farklı tarihli kaynaklara dayanır; bazı girdiler 2008–2009 verilerine dayanmaktadır (Scherpenzeel et al., 2016).

Hommels ve arkadaşlarının Kaliforniya koşullarını temsil eden doğrusal optimizasyonunda, orta tank-SHS düzeyindeki 1.000 ineklik sanal sürünün kuru dönemle ilişkili yıllık mastitis maliyeti, en uygun seçici çözümde 38.085, genel uygulamada ise 38.781 ABD dolarıdır. İki yaklaşımda da iç tıkaç vardır. İlaç ve tıkaç fiyatları Ocak 2020'ye, süt fiyatı ise 2015–2019 ortalamasına dayanır. Hayvan seçiminin otomatik yapılacağı varsayıldığından ilave seçim işçiliği dışlanmıştır. Dolayısıyla modelin küçük maliyet avantajı, kayıt ve seçim altyapısı için ek işçilik gereken işletmeye aynı tutarla taşınamaz (Hommels et al., 2021).

Aynı modelde süt fiyatının yükselmesi veya antibiyotik bedelinin düşmesi, en uygun çözümde daha fazla ineğin antibiyotik almasıyla sonuçlanmıştır. Bunun ekonomik anlamı, korunması beklenen sütün değeri arttığında tedavi giderinden kaçınmanın göreli çekiciliğinin azalabilmesidir. Yine de bu ilişki, modelin enfeksiyon

ve tedavi etkisi varsayımları altında geçerlidir; süt fiyatı yükselen her işletmede otomatik olarak daha fazla tedavi gerektiği şeklinde okunması uygun olmayacaktır (Hommels et al., 2021).

Arjantin koşullarında Vissio ve arkadaşları, 86 ineğin tanısal verisini kullanarak yılda 150 kuruya çıkarma için stokastik bir değerlendirme yapmıştır. SHS eşiği 200.000 hücre/mL olduğunda, seçici eksi genel uygulama medyan maliyet farkı düşük ve yüksek enfeksiyon prevalansında sırasıyla −634,4 ve −455,7 ABD dolarıdır. Negatif fark seçici uygulama lehinedir. Hesap, Aralık 2020 fiyatlarını kullanır; tıkaç kapsamı iki yaklaşımda da aynıdır. Sonuç, tek bir işletmede doğrudan gözlenen bir tasarruf değil; tanı ve sağlık olasılıklarıyla üretilen bir model çıktısıdır (Vissio et al., 2023).

Ut ve arkadaşlarının 2026 araştırmasında, Romanya'daki iki sürüde düşük riskli 62 iç tıkaç kullanılan ineği, geçmiş dönemin 37 antibiyotik kullanan ineğiyle karşılaştırılmıştır. Kuruya çıkarmadan ilk 100 laktasyon gününe kadar tanımlanan maliyet sırasıyla 25,76 ve 26,83 Avro/inektir. Ancak işçilik, seçim testi ve mastitise bağlı üretim kaybı ana maliyet karşılaştırmasına dahil değildir. Eşzamanlı randomize kontrol bulunmaması ve küçük örneklem nedeniyle bu betimsel fark seçici uygulamanın ekonomik üstünlüğünü kanıtlamamaktadır (Ut et al., 2026).

Bu çalışmalar, önceki bölümdeki Finlandiya sonucuyla birlikte değerlendirildiğinde, seçici tedavinin her koşulda gelir artışı sağlayacağı sonucunu desteklemez. Klinik olasılıklar ve maliyet kapsamı değiştikçe ekonomik sıralama da değişebilir (Heikkilä et al., 2022).

Süt sığırcılığı işletmelerinde kârlılığı belirleyen sürü ve uygulama koşulları, her işletme özelinde dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Tedavi biriminin inek veya meme lobu olması, klinik riski de değiştirebilir. Silva Boloña ve arkadaşlarının S. aureus'un baskın olduğu üç İrlanda araştırma sürüsündeki 96 ineklik deneyinde, yalnızca bir lobu enfekte veya yüksek SHS'li ineklerde tek loba antibiyotik uygulanması, dört lobun tedavisine göre sonraki

laktasyonda daha yüksek SHS ile ilişkili bulunmuştur. Her iki grupta da tüm loblara iç tıkaç uygulanmıştır. Doğum sonrası sağlıklı lob olma sonucu, negatif kültür ile düşük SHS'yi birlikte tanımlamıştır. Bu özel örneklemden elde edilen sonuç, tüm meme lobları sağlıklı olan bir ineğe antibiyotik uygulanmaması kararıyla eşdeğer değildir. (Silva Boloña et al., 2025).

Beckmann ve arkadaşları, önceden seçici uygulama deneyimi olan 16 Alman işletmesinde patojen temelli bölme seçimini izlemiştir. Analize dahil meme bölmelerinin %8,1'ine antibiyotik uygulanmış; doğum sonrası majör patojen enfeksiyonlarının %95,4'ü yeni enfeksiyonlardan oluşmuştur. Bu gözlem, mevcut enfeksiyonun tedavisine kadar kuru dönemde yeni enfeksiyonun önlenmesine de dikkat çeker. Bununla birlikte, eşzamanlı genel tedavi kontrolü yoktur; yüksek bulaşıcı patojen yükü bulunan bir sürü dışlanmış ve kuru dönem kayıtlarının %21,9'u analiz dışında kalmıştır. Bulgular, bütün işletmelerde aynı tasarrufun güvenle elde edileceğini göstermemektedir (Beckmann et al., 2025).

Tijs ve arkadaşlarının Hollanda saha çalışmasındaki 245 ana örneklem işletmesinin %98,8'i seçici uygulama kullanmış; kuruya çıkarılan ineklerde antibiyotik uygulama oranının medyanı %48,5 olmuştur. Saha ölçeğinde uygulanabilirliğe ilişkin bu gözlem, ekonomik başarıyı tek başına göstermemektedir. Gönüllü katılım, kayıt eksikleri ve aynı dönemdeki sürü küçültme uygulamaları sonuçların yorumunu sınırlamaktadır (Tijs et al., 2022).

İşletmelerde belirsizlik, kaynakların ortalama sonuçlarını sıralayarak ortadan kaldırılamamaktadır. Klinik riskin sürüden sürüye değişmesi, testin sınıflandırma hatası ve kısa izlem hesaplanan getirinin dağılımını etkilemektedir. Özellikle az sayıda vaka görülen çalışmalarda istatistiksel fark saptanmamasını sıfır ekonomik risk olarak kullanmak, bütçeyi gereğinden iyimser yapabilmektedir (Winder et al., 2019).

Vissio ve arkadaşlarının yüksek prevalans ve 100.000 hücre/mL eşiği senaryosunda maliyet farkının 95. yüzdeliği +63,1

ABD dolarıdır. Bu sonuç, simülasyonların tamamının seçici uygulama lehine olmadığını göstermektedir. (Vissio et al., 2023).

İşletme için başabaş değerlendirme, protokolün hastalık sonuçları değişmeden sağlayacağı net tasarrufu olası ek hastalık kaybıyla karşılaştırabilir. Tasarruf küçükse, az sayıdaki ek klinik olay ekonomik sıralamayı değiştirebilir. Bu yaklaşım bir güvenli hastalık eşiği ilan etmez; maliyet avantajının hangi risk artışında kaybolacağını araştıran ekonomik bir senaryodur (Silva Boloña et al., 2025).

Duyarlılık analizinde klinik mastitis varsayımları değiştirilerek temel senaryonun seçtiği protokolün daha olumsuz sağlık koşullarında da ekonomik açıdan uygun kalıp kalmadığı araştırılabilir. Sonuç, yalnızca tek bir kazanç tutarıyla değil, tercihin değiştiği koşullarla da raporlanmalıdır (Scherpenzeel et al., 2016).

İşletmelerin benimseme üretici davranışı ve danışmanlık noktasında dikkat etmesi gereken bazı noktalar bulunmaktadır. İşletmede ekonomik olarak uygun görünen bir protokolün uygulanması, üreticinin belirsizliği nasıl değerlendirdiğine de bağlıdır. Huey ve arkadaşlarının 19 İrlandalı üreticiyle yaptıkları görüşmelerde mastitis korkusu, barınak ve işgücü koşulları ile antibiyotiğin güvence sağladığı düşüncesi öne çıkmıştır. Katılımcıların ekonomik yarara ilişkin görüşleri aynı değildir. Olumlu veteriner danışmanlığı, iyi kayıtlar ve kademeli geçiş kolaylaştırıcı olarak bildirilmiştir. Ancak bu bulgular ulusal benimseme oranı veya danışmanlığın hesaplanmış getirisi değildir; küçük ve gönüllü bir grubun deneyimlerini yansıtır (Huey et al., 2021).

Farrell ve arkadaşlarının İrlanda'da 240 üreticiyle yaptığı anket, antibiyotik kullanım davranışını yeterlik, fırsat ve motivasyon bileşenleri açısından incelemiştir. Genel antibiyotik uygulamasını bırakmaya ilişkin öz bildirim, direnç farkındalığı, sosyal baskı ve olumlu duygularla ilişkili bulunmuştur. Nesnel bilgi puanı, bildirilen

sorumlu kullanım davranışıyla ilişkili bulunmamıştır. Bununla birlikte, kesitsel ilişki eğitimin etkisiz olduğunu veya belirli bir tutumun uygulama değişikliğine neden olduğunu göstermez. Sonuç ölçütü, doğrulanmış tedavi kayıtlarından hesaplanan seçici kullanım oranı değildir (Farrell et al., 2023).

Bu nedenle bir uygulama programının değerlendirilmesinde bilgi kazanımı ile davranış değişimi ayrı ayrı ölçülmelidir. Üreticinin protokolü doğru açıklayabilmesi, uygun hayvanı seçtiğini veya uygulamayı sürekli sürdürdüğünü tek başına göstermez. Ekonomik analiz, eğitim için harcanan kaynakların yanı sıra gerçek kullanım ve izleme kayıtlarını da içermelidir. Böylece programa katılma isteği ile sahada ortaya çıkan ekonomik sonuç arasındaki boşluk araştırılabilir (Farrell et al., 2023).

Bu bulgular, geçiş bütçesinde eğitim ve danışmanlığa yer verilmesinin yanı sıra uygulamanın izlenmesini de gerektirir. Örnek almayı öğrenmek, kayıtları yorumlamak ve sonuçları değerlendirmek zaman alır. Kademeli uygulama, üreticinin kendi sürüsünde sonuç görmesini sağlayabilecek bir düzenleme olarak düşünülebilir; ancak bunun risk veya maliyet azaltıcı etkisi ayrıca değerlendirilmelidir (Huey et al., 2021).

İşletmelerde iç faktörler ile birlikte antimikrobiyal kullanımının işletme dışındaki ekonomik boyutunuda göz ardı etmemek gerekir. McCubbin ve arkadaşlarının 2022 derlemesi, seçici kuru dönem uygulamasının antimikrobiyal direnç üzerindeki doğrudan etkisinin yeterince açıklığa kavuşmamış bir alan olarak değerlendirildiğini belirtmiştir. Bu nedenle daha az antibiyotik uygulanması, aynı büyüklükte direnç azalması veya hesaplanmış toplumsal parasal kazanç anlamına gelmez. İşletmedeki ilaç tasarrufu ile direnç yönetiminin olası toplumsal yararı ayrı sonuçlardır (McCubbin et al., 2022).

Xiong ve arkadaşlarının Çin'de 13 büyük süt grubundan 15 yöneticiyle yaptığı araştırmada, seçici uygulama için süt kayıtlarının yorumlanması, sonuçların zamanında alınması, iç tıkaç maliyeti ve

hijyen becerileri ele alınmıştır. Yöneticilerin antibiyotik kullanımı ve direnç konusundaki görüşleri, uygulamanın teknik gereksinimleri kadar örgütsel gereksinimleri de bulunduğunu göstermektedir. Ancak çalışma, seçici tedavi sonrasında gerçek antibiyotik tüketimini veya dirençteki değişimi ölçmemiştir (Xiong et al., 2024).

Bu ayrım ekonomik değerlendirmede iki ayrı soruyu açık tutar ve bunlar sırasıyla, işletmenin katlandığı gider karşılığında beklenen özel katkı nedir ve daha sorumlu kullanım için hangi ortak hizmetler gerekir? Laboratuvar, kayıt ve danışmanlık desteğinin tasarlanması ikinci soruya dahildir. Ancak bu hizmetlere verilecek desteğin toplumsal getirisini belirlemek, yalnızca üretici görüşlerinden daha kapsamlı veri gerektirir (Xiong et al., 2024).

Bu alana ilişkin gerçekleştirilecek çalışmaların ulusal ölçekte ve bölgesel boyutlu gerçekleştirilmesi işletme yönetimi ve ekonomik çıktıların geçerliliği noktasında önem taşımaktadır. Yabancı bir çalışmadaki parasal farkı güncel kurla çevirmek, Türkiye için ekonomik değerlendirme yapmaya yetmez. İlk adım, mevcut protokolü ve işletmenin kayıt kapasitesini tanımlamaktır. Örnekleme, kültür, ilaç, veteriner hizmeti ve işçilik için yerel miktarlar ve fiyatlar birlikte derlenmelidir. Kayıt hizmetinin bulunmadığı bir işletmede kuruluş ve öğrenme giderleri, bu hizmeti zaten kullanan bir işletmenin rutin giderlerinden ayrılmalıdır (Langhorne et al., 2024).

Yerel araştırma, yalnızca antibiyotik alan hayvanların sayısını değil, seçimin doğruluğunu ve izleyen sağlık sonuçlarını da kaydetmelidir. Süt verimi, SHS, klinik olay ve sürüden çıkarma kayıtlarının birbirine bağlanması, gözlenen tasarrufun sağlık riskindeki değişimle birlikte değerlendirilmesini sağlar. Gözlemsel karşılaştırmada sağım sistemi, başlangıç meme sağlığı ve işletmelerin uygulamaya gönüllü katılımı gibi farklılıklar dikkate alınmalıdır (Tijs et al., 2022).

Uygulamayı değerlendiren bir pilot çalışmada, sonuçlar önce benzer başlangıç koşullarına sahip hayvanlar veya sürüler arasında

karşılaştırılmalıdır. Geçmiş dönemin kontrol olarak kullanılması, yemleme, fiyat, mevsim veya yönetim değişikliklerinin etkisini tedavi etkisine karıştırabilir. Bu nedenle yakın parasal sonuçlar, güçlü bir tasarım ve yeterli izlem olmadan eşdeğerlik kanıtı sayılmamalıdır (Ut et al., 2026).

İzlemde sorun saptandığında, yalnızca seçim eşiğini değiştirmek yerine yeni enfeksiyonun kaynağını ve uygulama koşullarını da araştırmak gerekir. Sürü düzeyindeki koruyucu yönetim ile hayvan düzeyindeki tedavi seçimi birlikte değerlendirildiğinde, ekonomik sonucun neden değiştiği daha iyi açıklanabilir (Beckmann et al., 2025).

Sonuç

Selektif kuru dönem tedavisinin başarısının yalnızca antibiyotik kullanımındaki azalmayla değil, meme sağlığının korunması ve toplam ekonomik sonucun birlikte değerlendirilmesiyle de belirlenebileceğini göstermektedir. Uygulamanın sağlayabileceği yarar; sürünün başlangıçtaki meme sağlığı durumu, patojen yapısı, hayvan veya meme lobu düzeyindeki seçim ölçütleri ve koruyucu yönetim koşullarına bağlıdır. Bu nedenle antibiyotik kullanımındaki azalma, tek başına klinik başarı ya da ekonomik kazanç göstergesi olarak kabul edilmemeli; tedavi birimi, enfeksiyon özellikleri ve sonraki laktasyondaki sağlık sonuçları arasındaki ilişki açık biçimde değerlendirilmelidir (Silva Boloña et al., 2025).

Derlemenin literatüre katkısı, selektif kuru dönem tedavisini klinik etkinlik, maliyet bileşenleri, ekonomik belirsizlikler ve üreticinin uygulamayı benimseme koşullarını bir araya getiren bir işletme yönetimi çerçevesinde ele almasıdır. Antibiyotik giderlerindeki tasarrufun ekonomik karşılığı; tanı, işçilik, koruyucu uygulamalar, eğitim ve danışmanlık giderleri ile mastitis, süt kaybı ve sürüden çıkarma sonuçları birlikte değerlendirildiğinde ortaya konulabilir. Bununla birlikte, ekonomik açıdan uygun görünen bir protokolün sahada sürdürülebilmesi, güvenilir kayıt altyapısına,

üreticinin uygulamaya güvenine ve veteriner hekimle kurulan danışmanlık ilişkisine bağlıdır. Dolayısıyla uygulamaya geçiş, teknik ve ekonomik değerlendirmelerin yanı sıra üreticinin bilgi, beceri ve izleme kapasitesini geliştiren bir süreç olarak tasarlanmalıdır (Huey et al., 2021).

Türkiye'de gelecekte yürütülecek araştırmalarda, farklı işletme ölçeklerini ve bölgesel üretim koşullarını kapsayan, karşılaştırmalı ve yeterli izlem süresine sahip saha çalışmalarına öncelik verilmelidir. Bu çalışmalarda yerel fiyatlar ve uygulama giderleri; antibiyotik tüketimi, somatik hücre sayısı, klinik mastitis, süt verimi ve sürüden çıkarma kayıtlarıyla ilişkilendirilmelidir. Ekonomik sonuçlar yalnızca ortalama kazanç tutarıyla sunulmamalı; duyarlılık ve senaryo analizleriyle hangi sürü ve piyasa koşullarında uygulamanın avantajını koruduğu veya kaybettiği de açıklanmalıdır. Uygulayıcılar açısından ise sürüye özgü seçim ölçütlerinin belirlenmesi, koruyucu yönetimin güçlendirilmesi ve sağlık ile maliyet sonuçlarının düzenli izlenmesi temel öncelikler olmalıdır. Sonuç olarak, selektif kuru dönem tedavisinin sürdürülebilir değeri, meme sağlığını ve hayvan refahını koruyan, gereksiz antibiyotik kullanımını azaltan ve ekonomik geçerliliği işletmenin kendi koşullarında gösterilmiş bir karar sisteminin kurulmasına bağlıdır.

KAYNAKLAR

Aghamohammadi, M., Haine, D., Kelton, D. F., Barkema, H. W., Hogeveen, H., Keefe, G. P., & Dufour, S. (2018). Herd-Level Mastitis-Associated Costs on Canadian Dairy Farms. Frontiers in Veterinary Science, 5, 100. https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00100

Beckmann, A., Barth, K., & Knappstein, K. (2025). Investigation of quarter-selective dry cow therapy based on bacteriological outcomes on dairy farms. Journal of Dairy Research, 92(2), 194–200. https://doi.org/10.1017/S0022029925101234

Farrell, S., Benson, T., McKernan, C., Regan, Á., Burrell, A. M. G., & Dean, M. (2023). Factors influencing dairy farmers' antibiotic use: An application of the COM-B model. Journal of Dairy Science, 106(6), 4059–4071. https://doi.org/10.3168/jds.2022-22263

Heikkilä, A.-M., Niemi, R. E., & Rajala-Schultz, P. J. (2022). Economic perspectives on blanket and selective dry cow therapy. Agricultural and Food Science, 31(4), 297-306. https://doi.org/10.23986/afsci.119927

Hogeveen, H., Huijps, K., & Lam, T. J. G. M. (2011). Economic aspects of mastitis: New developments. New Zealand Veterinary Journal, 59(1), 16–23. https://doi.org/10.1080/00480169.2011.547165

Hommels, N. M. C., Ferreira, F. C., van den Borne, B. H. P., & Hogeveen, H. T. (2021). Antibiotic use and potential economic impact of implementing selective dry cow therapy in large US dairies. Journal of Dairy Science, 104(8), 8931–8946. https://doi.org/10.3168/jds.2020-20016

Huey, S., Kavanagh, M., Regan, A., Dean, M., McKernan, C., McCoy, F., Ryan, E. G., Caballero-Villalobos, J., & McAloon, C. I. (2021). Engaging with selective dry cow therapy: understanding the barriers and facilitators perceived by Irish farmers. Irish Veterinary Journal, 74, 28. https://doi.org/10.1186/s13620-021-00207-0

Huxley, J. N., Green, M. J., Green, L. E., & Bradley, A. J. (2002). Evaluation of the efficacy of an internal teat sealer during the dry period. Journal of Dairy Science, 85(3), 551-561. https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74108-8

Kabera, F., Roy, J.-P., Afifi, M., Godden, S., Stryhn, H., Sanchez, J., & Dufour, S. (2021). Comparing blanket vs. selective dry cow treatment approaches for elimination and prevention of intramammary infections during the dry period: A systematic review and meta-analysis. Frontiers in Veterinary Science, 8, 688450. https://doi.org/10.3389/fvets.2021.688450

Kok, A., van Middelaar, C. E., Mostert, P. F., van Knegsel, A. T. M., Kemp, B., de Boer, I. J. M., & Hogeveen, H. (2017). Effects of dry period length on production, cash flows and greenhouse gas emissions of the dairy herd: A dynamic stochastic simulation model. PLOS ONE, 12(10), e0187101. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187101

Kurt, S., Çolakoğlu, H. E., Yazlık, M. O., Vural, M. R., & Küplülü, Ş. (2019). Sütçü ineklerde mastitis yönünden kuru ve geçiş dönemlerinin önemi. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 14(1), 107-113. https://doi.org/10.17094/ataunivbd.407022

Langhorne, C., Wood, B. J., Wood, C., Henning, J., McGowan, M., Schull, D., Ranjbar, S., & Gibson, J. S. (2024). Understanding barriers to reducing antimicrobials on Australian dairy farms: A qualitative analysis. Australian Veterinary Journal, 102(6), 285–292. https://doi.org/10.1111/avj.13322

Leite de Campos, J., Gonçalves, J. L., Kates, A., Steinberger, A., Sethi, A., Suen, G., Shutske, J., Safdar, N., Goldberg, T., & Ruegg, P. L. (2023). Variation in partial direct costs of treating clinical mastitis among 37 Wisconsin dairy farms. Journal of Dairy Science, 106(12), 9276–9286. https://doi.org/10.3168/jds.2023-23388

Leite de Campos, J., Kates, A., Steinberger, A., Sethi, A., Suen, G., Shutske, J., Safdar, N., Goldberg, T., & Ruegg, P. L.

(2024). Variation in partial direct costs of dry cow therapy on 37 large dairy herds. JDS Communications, 5(6), 639-643. https://doi.org/10.3168/jdsc.2024-0568

Le Page, T., Ferchiou, A., Dufour, S., Kabera, F., Dubuc, J., Lhermie, G., Raboisson, D., & Roy, J.-P. (2024). Dairy farmer income, working time, and antimicrobial use under different dry cow therapy protocols. Journal of Dairy Science, 107(10), 8115-8129. https://doi.org/10.3168/jds.2023-24407

Lipkens, Z., Piepers, S., & De Vliegher, S. (2023). Impact of selective dry cow therapy on antimicrobial consumption, udder health, milk yield, and culling hazard in commercial dairy herds. Antibiotics, 12(5), 901. https://doi.org/10.3390/antibiotics12050901

McCubbin, K. D., de Jong, E., Lam, T. J. G. M., Kelton, D. F., Middleton, J. R., McDougall, S., De Vliegher, S., Godden, S., Rajala-Schultz, P. J., Rowe, S., Speksnijder, D. C., Kastelic, J. P., & Barkema, H. W. (2022). Invited review: Selective use of antimicrobials in dairy cattle at drying-off. Journal of Dairy Science, 105(9), 7161-7189. https://doi.org/10.3168/jds.2021-21455

Navaei, H., Vodjgani, M., Khoramian, B., Akbarinejad, V., Gharagozloo, F., Talebkhan Garoussi, M., & Momeni, A. (2025). Evaluation of a new method of selective dry cow treatment using microbiological culture and antibiogram results. BMC Veterinary Research, 21, 322. https://doi.org/10.1186/s12917-025-04767-z

Patel, K., Godden, S. M., Royster, E. E., Timmerman, J. A., Crooker, B. A., & McDonald, N. (2017). Pilot study: Impact of using a culture-guided selective dry cow therapy program targeting quarter-level treatment on udder health and antibiotic use. The Bovine Practitioner, 51(1), 48-57. https://doi.org/10.21423/bovine-vol51no1p48-57

Roche, S., Saraceni, J., Zehr, L., & Renaud, D. (2025). Pain in Dairy Cattle: A Narrative Review of the Need for Pain Control, Industry Practices and Stakeholder Expectations, and Opportunities. Animals, 15(6), 877. https://doi.org/10.3390/ani15060877

Rowe, S. M., Godden, S. M., Nydam, D. V., Gorden, P. J., Lago, A., Vasquez, A. K., Royster, E., Timmerman, J., & Thomas, M. J. (2020). Randomized controlled non-inferiority trial investigating the effect of 2 selective dry-cow therapy protocols on antibiotic use at dry-off and dry period intramammary infection dynamics. Journal of Dairy Science, 103(7), 6473–6492. https://doi.org/10.3168/jds.2019-17728

Santschi, D. E., Lefebvre, D. M., Cue, R. I., Girard, C. L., & Pellerin, D. (2011). Economic effect of short (35-d) compared with conventional (60-d) dry period management in commercial Canadian Holstein herds. Journal of Dairy Science, 94(9), 4734-4743. https://doi.org/10.3168/jds.2010-3596

Scherpenzeel, C. G. M., den Uijl, I. E. M., van Schaik, G., Olde Riekerink, R. G. M., Hogeveen, H., & Lam, T. J. G. M. (2016). Effect of different scenarios for selective dry-cow therapy on udder health, antimicrobial usage, and economics. Journal of Dairy Science, 99(5), 3753–3764. https://doi.org/10.3168/jds.2015-9963

Silva Boloña, P., Valldecabres, A., Clabby, C., & Dillon, P. (2025). Comparing antibiotic treatment at dry-off on one quarter versus all quarters in cows with only one quarter affected with a high somatic cell count or an intramammary infection. JDS Communications, 6(3), 356–361. https://doi.org/10.3168/jdsc.2024-0674

Tijs, S. H. W., Holstege, M. M. C., Scherpenzeel, C. G. M., Santman-Berends, I. M. G. A., Velthuis, A. G. J., & Lam, T. J. G. M. (2022). Effect of selective dry cow treatment on udder health and antimicrobial usage on Dutch dairy farms. Journal of Dairy Science, 105(6), 5381–5392. https://doi.org/10.3168/jds.2021-21026

Tommasoni, C., Fiore, E., Lisuzzo, A., & Gianesella, M. (2023). Mastitis in dairy cattle: On-farm diagnostics and future perspectives. Animals, 13(15), 2538. https://doi.org/10.3390/ani13152538

Ut, I. D., Berean, D. I., Bogdan, L. M., Ciupe, S., & Gog-Bogdan, S. (2026). Internal teat sealant as an alternative to intramammary antibiotics at dry-off in low-risk dairy cows: Effects on udder health, milk yield, antimicrobial use, and economic outcomes. Animals, 16(12), 1772. https://doi.org/10.3390/ani16121772

Vilar, M. J., & Rajala-Schultz, P. J. (2020). Dry-off and dairy cow udder health and welfare: Effects of different milk cessation methods. The Veterinary Journal, 262, 105503. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2020.105503

Vissio, C., Richardet, M., Issaly, L. C., & Larriestra, A. J. (2023). Decision making on dry cow therapy: Economic evaluation using field data under Argentinian production conditions. Ciência e Agrotecnologia, 47, e016322. https://doi.org/10.1590/1413-7054202347016322

Winder, C. B., Sargeant, J. M., Kelton, D. F., LeBlanc, S. J., Duffield, T. F., Glanville, J., Wood, H., Churchill, K. J., Dunn, J., de Bergevin, M., Dawkins, K., Meadows, S., & O'Connor, A. M. (2019). Comparative efficacy of blanket versus selective dry-cow therapy: A systematic review and pairwise meta-analysis. Animal Health Research Reviews, 20(2), 217–228. https://doi.org/10.1017/S1466252319000306

Xiong, Y., Barkema, H. W., Yang, J., Kastelic, J. P., Nobrega, D. B., Li, X., Tong, X., Fan, Z., & Gao, J. (2024). Antimicrobial Resistance and Use on Chinese Dairy Farms: Awareness and Opinions Regarding Selective Treatments of Farm Managers. Antibiotics, 13(9), 854. https://doi.org/10.3390/antibiotics13090854

BÖLÜM 6

ŞAP HASTALIĞININ EKONOMİK BOYUTU: ÜRETİCİ BİLGİ, TUTUM VE UYGULAMALARININ SÜRDÜRÜLEBİLİR HAYVANCILIKTAKİ ROLÜ

MEHMET SALTUK ARIKAN[1]
AHMET CUMHUR AKIN[2]

Giriş

Hayvancılık işletmelerinde bulaşıcı hastalıklar yalnızca klinik bir sorun değil, aynı zamanda üretim planlamasını, gelir akışını, kaynak kullanımını ve işletmenin uzun vadede sürdürülebilirliğini etkileyen önemli ekonomik risk unsurlarıdır. Hayvancılık işletmelerinde şap hastalığı (foot-and-mouth disease; FMD), bu ilişkinin en belirgin örneklerinden biridir. Hastalık sığır, koyun, keçi, domuz ve diğer çift tırnaklı hayvanları etkileyen, son derece bulaşıcı, sınır aşan bir viral hastalıktır. Erişkin hayvanlarda mortalite çoğu zaman düşük olsa da morbiditenin çok yüksek olması

[1] Prof. Dr., Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Sağlığı Ekonomisi ve İşletmeciliği Anabilim Dalı, Elazığ/Türkiye, Orcid: 0000-0003-4862-1706, msarikan@firat.edu.tr

[2] Prof. Dr., Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Sağlığı Ekonomisi ve İşletmeciliği Anabilim Dalı, Burdur/Türkiye, Orcid: 0000-0003-3732-0529, acumhurakin@mehmetakif.edu.tr

nedeniyle; süt veriminde düşüş, canlı ağırlık kaybı, büyümenin yavaşlaması, fertilite sorunları, genç hayvan ölümleri ve sürü yönetimindeki aksaklıklar nedeniyle işletme düzeyinde ciddi ekonomik kayıplar ortaya çıkabilmektedir. Buna hayvan hareketlerinin kısıtlanması, pazar erişiminin bozulması, aşılama ve biyogüvenlik maliyetleri ile kamu kontrol harcamaları eklendiğinde şap hastalığı, bireysel işletme sınırlarını aşan bir ekonomik problem niteliği kazanmaktadır (Knight-Jones & Rushton, 2013; WOAH, 2026).

Şap hastalığının ekonomik etkisi iki ana düzeyde ele alınabilir. Birinci düzey, hastalığın hayvanın biyolojik performansında meydana getirdiği değişikliklerden kaynaklanan doğrudan üretim kayıplarıdır. İkinci düzey ise hastalığı önlemek, sınırlamak veya ortadan kaldırmak için katlanılan kontrol maliyetleri ile ticaret ve pazar erişimindeki kayıpları içeren dolaylı etkilerdir. Endemik bölgelerde görünür üretim kayıpları ve aşılama giderlerinin yıllık küresel etkisinin milyarlarca dolar düzeyinde olduğu; hastalıktan ari ülke ve bölgelerde meydana gelen salgınların ise kısa sürede çok yüksek ekonomik maliyetler oluşturabildiği bildirilmektedir (Knight-Jones & Rushton, 2013). Bu nedenle şap hastalığından kaynaklanan ekonomik kayıplar, yalnızca tedavi giderlerinin toplanmasıyla sınırlı değildir; hastalığın üretim sistemi, değer zinciri, kamu bütçesi ve dış ticaret üzerindeki etkilerini birlikte değerlendirmeyi gerektirir.

Bununla birlikte, hastalık kontrol programlarının başarısı yalnızca aşı uygulamasına, mevzuatın varlığına veya veteriner hizmetlerinin teknik kapasitesine bağlı değildir. Üreticinin hastalığı tanıması, bulaşma yollarını bilmesi, riski nasıl algıladığı, aşılamaya ve biyogüvenliğe yaklaşımı, şüpheli vakayı bildirme isteği, yeni hayvan alımında gösterdiği özen ve hastalık görüldüğünde uyguladığı davranışlar salgının yönünü doğrudan etkileyebilir. Bu nedenle bilgi, tutum ve uygulama (Knowledge, Attitude and Practice; KAP) yaklaşımı, şap hastalığının kontrolünde üretici

davranışlarının anlaşılması için işlevsel bir çerçeve sunmaktadır. Afganistan, Kazakistan, Etiyopya ve Pakistan gibi farklı üretim sistemlerinde yürütülen çalışmalar, üreticilerin hastalığın adını veya bazı klinik belirtileri bilmesinin her zaman yeterli koruyucu uygulamaya dönüşmediğini; karantina, hayvan hareketleri, düzenli aşılama ve biyogüvenlik alanlarında önemli uygulama boşlukları bulunabildiğini göstermektedir (Osmani et al., 2021; Bayantassova et al., 2023; Kabir et al., 2025).

KAP yaklaşımının ekonomik açıdan önemi, bilgi ve davranışın hastalık riskini ve dolayısıyla beklenen ekonomik kaybı değiştirebilmesidir. Örneğin üreticinin aşı yararına ilişkin bilgisi, aşıya ödeme isteğini ve programa katılımını artırabilir; buna karşılık aşı maliyetinin yüksek algılanması veya aşının hayvanlara zarar verdiği düşüncesi katılım niyetini azaltabilir. Etiyopya'da yapılan çalışmalar, hastalığın etkisini daha yüksek algılayan ve aşı hakkında daha fazla bilgi sahibi olan üreticilerin şap aşısına ödeme isteğinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (Jemberu et al., 2015; Jemberu et al., 2020; Layessa et al., 2024). Bu bulgular, hastalıktan kaynaklanan ekonomik kayıpların yalnızca biyolojik kayıplarla değil, üreticinin algısı, kararları ve kaynak kısıtlarıyla da şekillendiğini göstermektedir.

Sürdürülebilir hayvancılık açısından temel amaç, yalnızca bugünkü üretimi sürdürmek değil; hayvan sağlığını koruyarak üretim kapasitesini, işletme gelirini, gıda arzını ve kırsal geçim kaynaklarını geleceğe taşıyabilmektir. Şap hastalığı gibi tekrarlayan salgınlar işletmenin sermayesine ekonomik anlamda zarar verebilir, üreticinin risk alma kapasitesini azaltabilir, koruyucu sağlık harcamalarını ertelemesine neden olabilir ve hastalık-düşük kârla çalışma döngüsünü güçlendirebilir. Bu nedenle hastalık kontrolü, hayvan sağlığı yatırımı olmanın yanı sıra ekonomik istikrar ve sürdürülebilirlik yatırımıdır; hayvan hastalıklarının geçim kaynakları ve yoksulluk üzerindeki etkileri de bu daha geniş ekonomik çerçevede değerlendirilmelidir (Rich & Perry, 2011). Bu

bölümde şap hastalığının temel özellikleri kısaca ele alınacak; doğrudan ve dolaylı ekonomik etkileri incelenecek, üreticilerin bilgi, tutum ve uygulamalarının hastalık kontrolü ve ekonomik sonuçlarla ilişkisi açıklanacak; son olarak sürdürülebilir hayvancılık için ekonomik ve yönetimsel politika seçenekleri tartışılacaktır.

Şap Hastalığına Genel Bakış

Şap hastalığının etkeni Picornaviridae ailesinin Aphthovirus cinsinde yer alan şap virusudur. Antijenik olarak birbirinden farklı serotiplerin bulunması, bağışıklık ve aşılama stratejileri açısından önem taşır; bir serotipe karşı gelişen bağışıklık diğer serotiplere karşı güvenilir çapraz koruma sağlamamaktadır. WOAH, A, O, C, SAT1, SAT2, SAT3 ve Asia1 olmak üzere yedi serotipi tanımlamakta; serotip C'nin uzun süredir saha dolaşımında saptanmadığını belirtilmektedir. Virusun patogenezi, konak içindeki yayılım yolları ve antijenik çeşitliliği; tanı, aşı suşu seçimi, aşı eşleşmesi, sürü bağışıklığının izlenmesi ve bölgesel kontrol programlarının tasarımında epidemiyolojik verinin önemini artırmaktadır (Alexandersen et al., 2003; Grubman & Baxt, 2004; Arzt et al., 2011; Brito et al., 2017; WOAH, 2026).

Hastalığın epidemiyolojik öneminin temelinde yüksek bulaşıcılık yer almaktadır. Enfekte hayvanların salgı ve sekresyonları, aerosol, doğrudan temas, kontamine araç ve ekipman, yem, su, kıyafet ve hayvansal ürünler bulaşmada rol oynayabilir. Hayvanların işletmeler, pazarlar ve bölgeler arasında hareketi, özellikle biyogüvenlik ve izlenebilirlik zayıf olduğunda virusun kısa sürede geniş alanlara taşınmasına yol açabilmektedir. Bu özellik, tek bir işletmenin aldığı veya almadığı önlemlerin diğer işletmelerin riskini de etkilemesine neden olmaktadır. Büyük ölçekli salgınların epidemiyolojik incelemeleri de hayvan hareketleri ve temas ağlarının hızlı yayılım açısından önemini göstermektedir (Yoon et al., 2015). Ekonomi literatüründe bu durum negatif dışsallık olarak değerlendirilebilir: bir üreticinin yetersiz biyogüvenliği yalnızca

kendi sürüsünün değil, çevredeki sürülerin de hastalık riskini artırabilir.

Küresel kontrol yaklaşımı, epidemiyolojik durum ve ülkenin hastalık statüsüne göre farklılaşmaktadır. Aşılama, hareket kontrolü, sürveyans, erken bildirim, biyogüvenlik, temasların izlenmesi ve belirli koşullarda itlaf gibi araçlar birlikte kullanılabilmektedir. FAO ve EuFMD tarafından geliştirilen ve WOAH tarafından desteklenen Progressive Control Pathway for Foot-and-Mouth Disease (PCP-FMD), endemik ülkelerin riskleri aşamalı olarak anlamasını, kontrol seçeneklerini uygulamasını ve hastalık etkisini azaltmasını hedefleyen kanıta dayalı bir çerçevedir. Bu yaklaşımın önemli yönlerinden biri, yalnızca teknik müdahaleyi değil, paydaş katılımını ve kontrol önlemlerinin üreticiler üzerindeki etkisinin izlenmesini de öne çıkarmasıdır; kontrol seçeneklerinin epidemiyolojik kapasite ve politika bağlamıyla birlikte ele alınması gerektiği de literatürde vurgulanmaktadır (Paton et al., 2009; FAO/EuFMD, 2018; FAO, 2026).

Türkiye'de Şap Hastalığı ve Kontrolün Ekonomik Önemi

Türkiye, coğrafi konumu, yoğun hayvan hareketleri, sınır ticareti, farklı üretim sistemlerinin bir arada bulunması ve hayvan pazarlarının yapısı nedeniyle şap hastalığı bakımından sürekli risk yönetimi gerektiren bir ülkedir. Türkiye’de sınır aşan hayvan hastalıklarının yönetimi ve şap hastalığının Anadolu’daki tarihsel endemikliği daha eski ulusal değerlendirmelerde de vurgulanmıştır (Tufan, 2006); güncel ülke bilgileri ve kontrol stratejilerine ilişkin değerlendirmeler bu risk yönetiminin sürekliliğini göstermektedir (Polat & Fındık Pakrooh, 2025; WRLFMD, 2026). WOAH'ın 2026 yılı resmi statü bilgilerinde Türkiye'de aşılamanın uygulandığı hastalıktan ari bölgeler tanımlanmış durumdadır. Bu statü, bölgesel kontrolün ekonomik değerini de göstermektedir; çünkü hastalık statüsü yalnızca epidemiyolojik bir gösterge değil, aynı zamanda

hayvan ve hayvansal ürün hareketleri ile ticaret koşullarını etkileyen ekonomik bir varlıktır (WOAH, 2026).

Türkiye'de aşılama stratejilerinin ekonomik değerlendirilmesine yönelik çalışmalar, kontrol sıklığının üretim sistemi ve risk düzeyi dikkate alınarak ele alınması gerektiğini göstermektedir. Öztürk ve ark., (2020) sınır illerindeki besi sığırları için yaptığı kısmi bütçeleme analizinde, yılda iki kez kitlesel aşılama temel senaryo olarak alınmış ve dört ayda bir aşılama alternatifi değerlendirilmiştir. Çalışmada daha sık aşılama stratejisinin net ekonomik yarar oluşturabileceği, sonucun özellikle canlı ağırlık ve enfeksiyon sonrası ağırlık kaybı varsayımlarına duyarlı olduğu bildirilmiştir (Öztürk et al., 2020). Bu örnek, kontrol kararlarının yalnızca epidemiyolojik etkinlik değil, marjinal maliyet ve marjinal fayda açısından da incelenmesi gerektiğini göstermektedir.

Türkiye açısından üretici davranışlarının ekonomik önemi de yüksektir. Aşılama ücretsiz veya kamu tarafından destekleniyor olsa bile aşının uygulanması için zaman ayırma, hayvanları hazır bulundurma, geçici verim düşüşü veya yan etki algısı, veteriner hekimlik hizmetine erişim ve geçmiş deneyimler üreticinin programa katılımını etkilemektedir. Bu nedenle kontrol programlarında 'aşı mevcut mu?' sorusunun yanında 'üretici aşıya güveniyor mu, programı zamanında uyguluyor mu ve yararını ekonomik olarak kavrıyor mu?' soruları da sorulmalıdır. Teknik kapasite ile davranışsal uyum arasındaki boşluk, programın gerçek saha etkinliğini azaltabilmektedir.

Aşı programlarının başarısı yalnızca kapsama oranına değil, dolaşımdaki suşlarla antijenik uyuma ve saha etkinliğine de bağlıdır. Türkiye'de Asia-1 salgınlarında yapılan retrospektif saha değerlendirmeleri aşı etkinliğinin gerçek salgın koşullarında izlenmesinin önemini ortaya koymuş (Knight-Jones et al., 2014), serotip A G-VII soyunun evrimi sırasında yürütülen çalışmalar ise aşı suşunun antijenik değişime göre güncellenmesinin kontrol başarısındaki rolünü göstermiştir (Tuncer-Göktuna et al., 2021). Bu

nedenle ekonomik analizlerde 'aşılı/aşısız' ayrımı kadar aşının zamanlaması, kapsamı, saha etkinliği ve dolaşımdaki suşla uyumu da dikkate alınmalıdır.

Türkiye'de kontrol politikalarının ekonomik değerlendirilmesine ilişkin çalışmalar doğrudan karar desteği sağlamaktadır. Şentürk ve Yalçın'ın Türkiye için yürüttüğü Delphi temelli çalışmalar, ekonomik analiz için veri eksikliğinin uzman görüşüyle kısmen giderilebileceğini göstermiş (Şentürk & Yalçın, 2005); devam eden çalışmada endemik şap hastalığının süt ineği, düve ve besi sığırlarında hayvan başına kayıplar oluşturduğu ve kaybın ırk, yaş, cinsiyet ve üretim yönüne göre değiştiği ortaya konmuştur (Şentürk & Yalçın, 2008). Öztürk et al. (2020) ise sınır illerinde iki yılda bir yerine dört ayda bir aşılama senaryosunu kısmi bütçeleme ile karşılaştırmış ve yüksek riskli koşullarda daha yoğun aşılama stratejisinin ekonomik avantaj sağlayabileceğini bildirmiştir. Güncel Türkiye derlemesi de süt ve et verimi kaybı, genç hayvan ölümleri, üreme performansındaki bozulma, tedavi-bakım giderleri ve ticaret kısıtlamalarını hastalığın temel ekonomik etki kanalları arasında değerlendirmektedir (Bayram & Aksoy, 2026).

Türkiye'de hayvan hareket ağlarının yapısı da ekonomik riskin anlaşılması açısından önemlidir. Ayrıntılı sığır sevk kayıtlarının analizinde, çok sayıda sevk alan ve ağ içinde daha merkezi konumda bulunan işletme/epidemiyolojik birimlerin şap salgınıyla ilişkili riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Chaters et al., 2022). Bu bulgu, hareket kontrolü ve risk temelli sürveyansın yalnızca epidemiyolojik değil, kaynakların yüksek riskli düğümlere yönlendirilmesi bakımından ekonomik bir araç olduğunu da düşündürmektedir. Türkiye'ye ilişkin daha eski mekânsal çalışmalar da hastalık varlığının hayvan yoğunluğu, komşu bölgelerdeki enfeksiyon ve canlı hayvanın uzun mesafeli taşınmasını teşvik eden üretim-talep dengesizlikleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir (Gilbert et al., 2005).

Türkiye literatürü, şap hastalığının yalnızca dönemsel salgınlar biçiminde değil, hayvan hareketleri, serotip girişleri, aşı stratejileri ve bölgesel üretim-tüketim dengeleriyle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Türkiye'de 2010-2019 döneminde bildirilen 7.796 salgının mekânsal-zamansal analizinde sığırların olguların büyük bölümünü oluşturduğu, serotip O'nun en sık saptanan serotip olduğu ve yüksek risk kümelerinin dönem ve serotipe göre değiştiği bildirilmiştir (İnce et al., 2024). Daha uzun dönemli 2005-2025 değerlendirmesi ise salgınların 2010-2016 arasında yüksek seyrettiğini, sonrasında azaldığını; buna karşın yeni serotip/soy girişlerinin ve yoğun hayvan hareketlerinin süreklilik gösteren bir risk yarattığını ortaya koymaktadır (Pedro Mil-Homens et al., 2025).

Şap Hastalığının Ekonomik Boyutu

Hayvan hastalıklarının ekonomik etkisini ölçerken 'kayıp', 'maliyet' ve 'harcama' kavramlarının ayrılması gerekir. Kayıp, hastalık nedeniyle gerçekleşemeyen üretim veya gelir değerini; maliyet, belirli bir sonuca ulaşmak için kullanılan kaynakların ekonomik değerini; harcama ise fiilen yapılan parasal ödemeyi ifade eder. Örneğin süt verimindeki düşüş bir gelir kaybı, aşı için yapılan ödeme bir kontrol harcaması, üreticinin hastalık nedeniyle ayırdığı ek işgücü ise nakit ödeme yaratmasa bile fırsat maliyetidir. Bu ayrım yapılmadığında hastalığın ekonomik yükü eksik veya çift sayılmış olabilir.

Şap hastalığının ekonomik etkileri işletme düzeyinde doğrudan üretim kayıpları, hastalıkla mücadele için yapılan ek giderler ve işletmenin gelecekteki üretim kapasitesindeki değişiklikler şeklinde ortaya çıkar. Sektör ve toplum düzeyinde ise pazar hareketlerinin kısıtlanması, fiyat değişimleri, ticaret kayıpları, kamu kontrol bütçeleri ve refah etkileri devreye girer. Knight-Jones ve Rushton (2013), şap hastalığının ekonomik etkilerini üretim kayıpları ve sürü yapısındaki değişikliklerden kaynaklanan

doğrudan etkiler ile kontrol maliyetleri ve pazar erişimi kayıplarını içeren dolaylı etkiler şeklinde sınıflandırmıştır. Daha sonraki sistematik incelemeler, endemik şap hastalığına ilişkin ekonomik çalışmaların önemli bir bölümünün yalnızca seçilmiş doğrudan maliyetleri hesapladığını ve kamu-özel maliyet ayrımını yeterince yapmadığını göstermiştir (Compston et al., 2022).

Ekonomik değerlendirmede zaman boyutu da önemlidir. Akut salgın sırasında ortaya çıkan süt kaybı veya tedavi gideri kısa dönem etkidir; döl tutma gecikmesi, buzağılama aralığının uzaması, büyümenin yavaşlaması ve sürüden erken çıkarma ise sonraki üretim dönemlerine taşınan etkiler yaratabilir. Bu nedenle yalnızca salgın haftasında yapılan nakit harcamaları toplamak, gerçek ekonomik etkiyi küçümseyebilir. Özellikle damızlık ve süt sığırcılığı işletmelerinde üreme performansındaki bozulmanın değeri, gelecekteki süt ve buzağı gelirleri üzerinden değerlendirilmelidir.

Doğrudan Ekonomik Kayıplar

Süt sığırcılığında en görünür kayıp süt verimindeki düşüştür. Ateş, iştahsızlık, ağız lezyonları, ağrı, meme başı lezyonları ve genel sistemik etkiler yem tüketimini ve süt sentezini azaltabilir. Ekonomik kayıp, hastalık öncesi beklenen süt üretimi ile hastalık ve iyileşme döneminde gerçekleşen üretim arasındaki farkın süt fiyatıyla çarpılmasıyla tahmin edilebilir. Ancak yalnızca günlük süt düşüşünü değil, verimin eski düzeyine dönüp dönmediğini ve laktasyon eğrisinde kalıcı bir kayma oluşup oluşmadığını dikkate almak gerekir. Süt fiyatının yüksek olduğu veya işletmenin nakit akışının büyük ölçüde günlük süt satışına bağlı olduğu sistemlerde aynı biyolojik kayıp daha ağır finansal sonuç doğurur. Saha verilerine dayalı çalışmalar, şap hastalığının süt üretiminde ölçülebilir düşüşlere yol açabildiğini ve kaybın zaman içindeki seyrinin ekonomik değerlendirmede dikkate alınması gerektiğini göstermektedir (Lyons et al., 2015).

Besi ve büyütme işletmelerinde canlı ağırlık artışının yavaşlaması ve kilo kaybı temel ekonomik bileşenlerdir. Hastalık sırasında yem tüketiminin azalması, topallık ve sistemik etkiler günlük canlı ağırlık artışını düşürür. Hayvan iyileşse bile hedef kesim ağırlığına ulaşma süresi uzayabilir. Bu durumda ekonomik kayıp yalnızca kaybedilen kilogramların değeri değildir; ek bakım ve yem günleri, ahır kapasitesinin daha uzun süre işgal edilmesi ve sermayenin geri dönüşünün gecikmesi de hesaba katılmalıdır. Türkiye'de sınır illerindeki aşılama sıklığını değerlendiren kısmi bütçeleme çalışmasında canlı ağırlık kaybı ekonomik sonuca en fazla etki eden değişkenlerden biri olmuştur (Öztürk et al., 2020).

Tedavi, bakım ve ek işgücü de doğrudan işletme maliyetlerini artırır. Şap hastalığında spesifik antiviral tedavi bulunmamakla birlikte destekleyici bakım, sekonder enfeksiyonların yönetimi, yara bakımı, veteriner hizmeti, ilaç ve dezenfeksiyon giderleri oluşabilir; Türkiye odaklı çalışmalar destekleyici bakım ve sekonder enfeksiyon kontrolünü saha yönetiminin bileşenleri arasında ele almaktadır (Demir & Hakan, 2025). Hasta hayvanların ayrılması, yem ve suyun ayrı verilmesi, sağım düzeninin değiştirilmesi ve temizlik sıklığının artırılması ek işgücü gerektirir. Aile işgücünün ücretsiz görünmesi ekonomik maliyet olmadığı anlamına gelmez; bu zamanın alternatif kullanımından vazgeçilmesi fırsat maliyetidir.

Dolaylı Ekonomik Kayıplar ve Dışsallıklar

Şap hastalığının dolaylı etkileri çoğu zaman işletme muhasebesinde ayrı bir kalem olarak görünmez. Hayvan satışının ertelenmesi, pazarların kapanması, hareket kısıtlamaları, damızlık materyal teminindeki güçlükler, süt toplama veya nakliye düzenindeki değişiklikler ve ticaret sınırlamaları gelir akışını bozabilir. Hastalıktan ari bölgelerde tek bir salgın dahi ihracat pazarlarına erişimi etkileyebilirken, endemik bölgelerde hastalık riski üreticinin yüksek verimli genetik materyale yatırım yapma isteğini azaltabilir. Bu nedenle hastalığın maliyeti yalnızca

gerçekleşen salgınlardan değil, sürekli risk altında olmanın yatırım davranışı üzerindeki etkisinden de doğabilir (Knight-Jones & Rushton, 2013).

Dışsallık kavramı şap hastalığı ekonomisinin merkezindedir. Bir üreticinin enfekte hayvanı bildirmemesi, karantina uygulamaması veya kontrolsüz hayvan hareketine izin vermesi, komşu işletmelerin riskini artırır. Buna karşılık yüksek aşılama kapsaması ve iyi biyogüvenlik yalnızca uygulayan işletmeyi değil, çevredeki sürüleri de koruyabilir. Bu nedenle şap kontrolü önemli ölçüde kamusal mal özelliği taşır ve yalnızca bireysel üreticinin özel faydasına bırakıldığında toplum açısından arzu edilen düzeyin altında yatırım yapılması mümkündür. Kamu finansmanı, düzenleme, gözetim ve koordinasyonun ekonomik gerekçesi bu noktada ortaya çıkar.

Hastalık bildirimi de ekonomik teşviklerle ilişkilidir. Üretici, bildirim sonucunda hayvan hareketlerinin kısıtlanacağını, satış yapamayacağını veya gelir kaybı yaşayacağını düşünüyorsa hastalığı gizleme eğilimi gösterebilir. Buna karşılık güvenilir tazminat, hızlı veteriner müdahalesi ve açık iletişim, erken bildirimin özel maliyetini azaltabilir. Davranışsal ekonomi açısından kontrol politikası, yalnızca 'doğru davranışın ne olduğunu' söylemekle kalmamalı; üreticinin karşılaştığı desteklemeleri/teşvikleri doğru davranışı destekleyecek biçimde düzenlemelidir.

Şap hastalığında ortaya çıkan ekonomik kayıplar Tablo-1'de sunulmuştur (Knight-Jones ve Rushton., 2013; Compston ve ark. 2022).

Tablo 1. Şap hastalığında başlıca ekonomik etkiler

Etki alanı	Örnek kayıp/maliyet	Ekonomik değerlendirme yaklaşımı
Süt üretimi	Akut ve uzamış süt verim kaybı	Beklenen ve gerçekleşen süt miktarı farkı × birim süt değeri
Besi/büyüme	Canlı ağırlık kaybı, kesim yaşının gecikmesi	Kaybedilen canlı ağırlık değeri + ek besleme/bakım günleri
Üreme	Açık gün, ek tohumlama, abortus, buzağılama aralığı	Ek servis maliyeti + gecikme maliyeti + buzağı değeri
Mortalite	Özellikle genç hayvan ölümleri	Piyasa/değiştirme değeri + gelecekteki üretim kaybı
Kontrol	Aşılama, dezenfeksiyon, karantina, işgücü	Program maliyeti ve önlenen kayıplarla karşılaştırma
Pazar ve ticaret	Hareket kısıtı, satış gecikmesi, pazar kaybı	Fiyat, miktar ve gelir değişimleri; refah analizi
Kamu maliyeti	Sürveyans, laboratuvar, personel, acil müdahale	Bütçe etkisi ve maliyet-etkililik analizi

Hastalık Kontrolünün Ekonomik Maliyetleri ve Ekonomik Değerlendirme Araçları

Kontrol programlarının maliyeti aşı bedeliyle sınırlı değildir. Aşının satın alınması veya üretilmesi, soğuk zincir, lojistik, uygulama personeli, hayvanların toplanması, kayıt, sürü bağışıklığının izlenmesi, sürveyans, laboratuvar tanısı, dezenfeksiyon, hareket kontrolü ve iletişim faaliyetleri toplam program maliyetinin parçalarıdır. Üretici açısından ise hayvanı aşılamaya hazırlamak için harcanan zaman, üretim düzenindeki kesinti ve algılanan yan etkiler de katılım kararını etkileyen maliyetlerdir. Bu nedenle aşılama programlarının ekonomik analizi kamu ve özel maliyetleri ayrı göstermeli, ardından toplum düzeyinde birleştirmelidir.

Kısmi bütçeleme, mevcut işletme uygulamasında sınırlı bir değişikliğin ekonomik sonucunu değerlendirmek için uygun bir araçtır. Yeni uygulamanın oluşturduğu ek gelirler ve azalan giderler pozitif; azalan gelirler ve ek giderler negatif tarafta değerlendirilir. Örneğin aşılama sıklığının artırılması ek aşı ve uygulama maliyeti yaratırken, önlenen hastalık vakaları sayesinde canlı ağırlık veya süt

kaybını azaltabilir. Net değişim pozitifse önerilen strateji mevcut senaryoya göre ekonomik avantaj sağlar. Türkiye örneğinde dört ayda bir aşılama senaryosunun değerlendirilmesi bu yaklaşımın uygulamasıdır (Öztürk et al., 2020).

Maliyet-fayda analizi, müdahalenin tüm önemli maliyet ve faydalarını parasal değere dönüştürerek karşılaştırır. Net bugünkü değer, fayda-maliyet oranı ve iç kârlılık oranı gibi göstergeler kullanılabilir. Uzun dönemli kontrol programlarında gelecekteki maliyet ve faydaların iskonto edilmesi gerekir. Maliyet-etkililik analizi ise faydanın parasallaştırılmasının güç olduğu durumlarda 'önlenen vaka başına maliyet', 'korunan hayvan başına maliyet' veya 'bağışıklık düzeyindeki artış başına maliyet' gibi sonuçlarla alternatifleri karşılaştırabilir.

Ekonomik değerlendirmelerde belirsizlik açık biçimde ele alınmalıdır. Hastalık insidansı, aşı etkinliği, süt fiyatı, canlı ağırlık kaybı, tedavi maliyeti ve üretici uyumu gibi parametreler değişebilir. Duyarlılık analizi, sonuçların hangi değişkenlere daha fazla bağımlı olduğunu gösterir. Daha ileri modellerde olasılıksal duyarlılık analizi, epidemiyolojik-ekonomik modelleme veya stokastik simülasyon kullanılabilir. Endemik şap hastalığına ilişkin ekonomik çalışmaların yöntemsel kalitesini inceleyen sistematik derleme, varsayımların, zaman ufkunun ve maliyet bileşenlerinin şeffaf raporlanmasının önemini vurgulamaktadır (Compston et al., 2022).

Şap Hastalığında Üretici Bilgisi (Knowledge)

KAP çerçevesinde bilgi, üreticinin hastalığın varlığı, etkeni, duyarlı türler, klinik belirtiler, bulaşma yolları, korunma yöntemleri, aşılama ve bildirim süreçleri hakkındaki doğru bilgilerini ifade eder. Ancak 'hastalığın adını duymuş olmak' ile hastalığı doğru yönetebilecek bilgi düzeyi aynı değildir. Bir üretici şap hastalığını tanıdığını söyleyebilir, fakat bulaşmada yeni hayvan girişinin, ortak mera ve sulama alanlarının, araç-ekipman hareketlerinin veya pazar temasının rolünü yeterince bilmeyebilir. Bu nedenle bilgi ölçümünde

tek bir farkındalık sorusu yerine farklı boyutların birlikte değerlendirilmesi gerekir.

Kazakistan'da 543 küçük ölçekli üreticiyle yapılan çalışmada katılımcıların büyük bölümü hastalığın adını bilmekle birlikte klinik belirti bilgisi ve kontrol uygulamalarında değişkenlik saptanmış; üreticilerin çoğunun daha fazla bilgi almak istediği bildirilmiştir. Veteriner ve hayvan sağlığı çalışanları önemli bilgi kaynakları arasında yer almıştır (Bayantassova et al., 2023). Afganistan'da yürütülen KAP çalışmasında da köy veterineri veya paraprofesyonellerin başlıca bilgi kaynağı olduğu, üreticilerin önemli bölümünün klinik belirtileri tanıyabildiği ancak kontrol programlarında karantina ve düzenli aşılama gibi yapısal sorunların bulunduğu belirtilmiştir (Osmani et al., 2021). Bu bulgular, bilgi aktarımında güvenilir saha aktörlerinin önemini göstermektedir.

Bilginin ekonomik değeri, karar kalitesini artırma potansiyelinden kaynaklanır. Hastalığın erken belirtilerini tanıyan üretici daha erken veteriner desteği alabilir; bulaşma yollarını bilen üretici yeni hayvanı karantinaya alabilir; aşının koruyucu değerini anlayan üretici programa daha düzenli katılabilir. Böylece bilgi, hastalık olasılığını veya salgının büyüklüğünü azaltarak beklenen ekonomik kaybı düşürebilir. Bununla birlikte bilgi tek başına yeterli değildir. Üretici doğru davranışı biliyor olsa bile maliyet, zaman, altyapı yetersizliği, aşıya erişim, sosyal normlar veya düşük güven nedeniyle uygulamayabilir.

Bu nedenle üretici eğitim programlarında yalnızca hastalık bilgisinin artırılması değil, ekonomik anlamlandırma da önemlidir. 'Aşı olun' mesajı yerine aşının hangi üretim kayıplarını önleyebileceği, biyogüvenlik harcamasının hangi riskleri azalttığı ve erken bildirimin sürü düzeyinde nasıl daha büyük kayıpları önleyebileceği açıklanmalıdır. Ekonomik sonuçların somutlaştırılması, özellikle küçük işletmelerde koruyucu sağlık harcamasının 'ek gider' değil 'risk azaltıcı yatırım' olarak görülmesini destekleyebilir.

Şap Hastalığına Yönelik Üretici Tutumları (Attitude)

Tutum, üreticinin şap hastalığının ciddiyeti, kendi işletmesinin duyarlılığı, kontrol önlemlerinin yararı, aşı güvenliği, resmi veteriner hizmetleri ve bildirim davranışı hakkındaki değerlendirmelerini kapsar. Aynı bilgi düzeyine sahip iki üretici, riski farklı algıladığı için farklı davranabilir. Hastalığı 'kaçınılmaz' gören bir üretici biyogüvenliğe yatırım yapmayabilir; buna karşılık hastalığın önlenebilir olduğuna ve önlemlerin ekonomik fayda sağlayacağına inanan üretici daha yüksek uyum gösterebilir.

Risk algısı genellikle iki bileşenle şekillenir: hastalığın gerçekleşme olasılığına ilişkin algı ve gerçekleştiğinde ortaya çıkacak sonucun ciddiyetine ilişkin algı. Şap hastalığını daha önce yaşamış bir üretici, süt veya canlı ağırlık kaybını doğrudan deneyimlediği için hastalığın ekonomik ciddiyetini daha yüksek değerlendirebilir. Buna karşılık uzun süredir vaka görmeyen bir üreticide 'risk artık yok' düşüncesi gelişebilir. Bu durum, kontrol programlarının başarısı arttıkça ortaya çıkabilen paradoksal bir sorundur: hastalık görünürlüğü azaldıkça koruyucu davranışın gerekliliği daha az hissedilebilir.

Aşıya yönelik tutumlar özellikle önemlidir. Aşı etkinliğine güven, yan etki algısı, geçmiş aşılama deneyimi, kamu veteriner hizmetlerine güven ve aşılama maliyeti katılımı etkileyebilir. Etiyopya'da üreticilerin şap kontrol önlemlerini uygulama niyetlerini inceleyen çalışmada, aşılama maliyetinin yüksek algılanması ücretli aşılamaya yönelik niyeti belirgin biçimde azaltmıştır (Jemberu et al., 2015). Buna karşılık hastalık etkisini ve aşının yararını daha yüksek algılayan üreticilerde ödeme isteğinin arttığı gösterilmiştir (Jemberu et al., 2020; Layessa et al., 2024).

Tutumların ekonomik analizinde davranışsal ekonomi yaklaşımı yararlıdır. Üreticiler her zaman tam bilgiyle, yalnızca beklenen parasal getiriyi maksimize eden karar vericiler değildir. Yakın geçmişte yaşanan salgınlar riski olduğundan yüksek; uzun

süre salgın görülmemesi ise olduğundan düşük algılamaya yol açabilir. Kısa vadeli nakit maliyetler, gelecekteki olası kayıplardan daha ağır değerlendirilebilir. Sosyal çevrenin aşıya veya bildirime yaklaşımı da bireysel kararı etkileyebilir. Bu nedenle kontrol programları, fiyat teşvikleri ile güven, iletişim, kolay erişim ve sosyal normları birlikte dikkate almalıdır.

Şap Hastalığına Yönelik Üretici Uygulamaları (Practice)

Uygulama boyutu, üreticinin gerçekte ne yaptığıyla ilgilidir. Düzenli aşılama, yeni hayvanların karantinaya alınması, işletmeye giriş-çıkışların kontrolü, araç ve ekipmanın temizliği ve dezenfeksiyonu, hasta hayvanların ayrılması, ortak ekipman kullanımının sınırlandırılması, şüpheli vakaların bildirilmesi ve hayvan hareket kayıtlarının tutulması başlıca uygulamalardır. KAP çalışmalarında öz-bildirim yanlılığı olabileceğinden, mümkün olduğunda beyan edilen uygulamaların saha gözlemleri veya kayıtlarla desteklenmesi yararlıdır.

Aşılama uygulaması yalnızca 'aşı yaptırdı/yaptırmadı' biçiminde değerlendirilmemelidir. Aşının zamanında uygulanması, hedef hayvanların tamamının kapsanması, rapel dozların tamamlanması, uygun aşı suşunun kullanılması ve soğuk zincirin korunması program etkinliğini belirler. Lao PDR'deki geniş ölçekli aşılama programı deneyimi, küçük üreticilerin aşılamaya olumlu yaklaşabileceğini ancak düzenli kapsama, lojistik ve sürdürülebilir finansmanın program başarısı açısından kritik olduğunu göstermiştir (Nampanya et al., 2018).

Biyogüvenlik uygulamalarının ekonomik mantığı, hastalığın işletmeye giriş olasılığını ve işletme içinde yayılımını azaltmaktır. Yeni hayvan alımında kaynak kontrolü ve karantina, özellikle hayvan ticaretinin yoğun olduğu sistemlerde yüksek öneme sahiptir. Kazakistan, Afganistan ve Pakistan'daki KAP çalışmalarında üreticiler yeni hayvan girişini önemli risklerden biri olarak tanımlamış ve bilinmeyen kaynaklardan hayvan satın almamayı

koruyucu bir davranış olarak belirtmiştir (Osmani et al., 2021; Bayantassova et al., 2023; Kabir et al., 2025). Ancak bilinç ile uygulama arasındaki fark; karantina alanının bulunmaması, pazar baskısı, nakit ihtiyacı veya küçük işletme yapısı gibi nedenlerle devam edebilir.

Bildirim uygulaması şap kontrolünde toplumsal faydası yüksek bir davranıştır. Erken bildirim, veteriner hizmetlerinin sürveyans, tanı, hareket kontrolü ve aşılama gibi müdahaleleri zamanında başlatmasını sağlar. Fakat bildirim üretici için kısa vadeli özel maliyetler yaratıyorsa uyum azalabilir. Bu nedenle cezalandırıcı yaklaşımın tek başına yeterli olmadığı; güvenilir iletişim, hızlı hizmet, makul tazminat mekanizmaları ve üreticinin süreçte nasıl etkileneceğinin açık biçimde anlatılmasının gerekli olduğu kabul edilmelidir.

Uygulamaların değerlendirilmesinde işletme ölçeği ve üretim amacı da dikkate alınmalıdır. Büyük ve ticari işletmeler biyogüvenlik altyapısına daha fazla kaynak ayırabilirken küçük aile işletmelerinde nakit, alan ve işgücü kısıtları belirgin olabilir. Buna karşılık küçük işletmelerde tek bir değerli hayvanın kaybı hane geliri üzerinde oransal olarak daha ağır etki yaratabilir. Bu nedenle tek tip biyogüvenlik önerileri yerine uygulanabilirlik ve maliyet açısından kademeli önlemler geliştirilmelidir.

Şap hastalığına yönelik KAP boyutlarının ekonomik karşılıkları Tablo-2'de sunulmuştur (Jemberu ve ark., 2015; Jemberu ve ark., 2020; Osmani ve ark., 2021; Bayantassova ve ark., 2023; Kabir ve ark., 2025).

Tablo 2. Şap hastalığına yönelik KAP boyutlarının ekonomik karşılıkları

KAP boyutu	Örnek gösterge	Ekonomik bağlantı

Bilgi	Belirti ve bulaşma yollarını tanıma	Erken fark etme, risk azaltıcı karar, bilgi maliyetinin düşmesi
Bilgi	Aşının amacı ve zamanlamasını bilme	Aşılama uyumu ve beklenen kaybın azalması
Tutum	Hastalığı ciddi ekonomik risk görme	Koruyucu harcamaya ve bildirime isteklilik
Tutum	Aşı etkinliğine güven	Programa katılım ve ödeme isteği
Uygulama	Karantina ve kontrollü hayvan alımı	Hastalığın işletmeye giriş olasılığının azalması
Uygulama	Düzenli aşılama	Morbidite ve üretim kaybı riskinin azalması
Uygulama	Erken bildirim ve izolasyon	Salgın büyüklüğü ve dışsallıkların azaltılması

Bilgiden Ekonomik Sonuca: KAP-Ekonomi İlişkisi

KAP yaklaşımının hayvan sağlığı ekonomisi açısından temel değeri, üretici davranışının epidemiyolojik risk ile ekonomik sonuç arasındaki ara mekanizmalardan biri olduğunu göstermesidir. Basitleştirilmiş bir zincirde doğru bilgi risk algısını ve tutumu etkileyebilir; olumlu tutum koruyucu uygulamaya dönüşebilir; koruyucu uygulama enfeksiyon olasılığını veya salgının büyüklüğünü azaltabilir; daha düşük hastalık yükü ise üretim kaybını ve kontrol maliyetini düşürebilir. Ancak bu zincir deterministik değildir. Bilgi yüksek olduğu halde uygulama düşük olabilir veya üretici olumlu tutuma sahip olmasına rağmen maliyet ve erişim engelleri nedeniyle davranışı gerçekleştiremeyebilir.

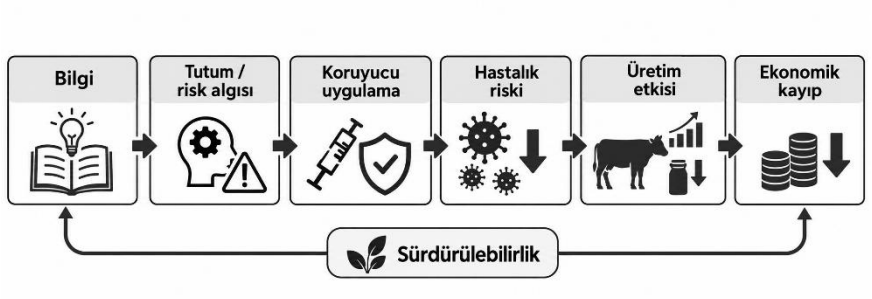
Bu nedenle KAP verileri ekonomik modellemeye doğrudan 'yüksek bilgi = düşük kayıp' şeklinde aktarılmamalıdır. Bunun yerine aracı değişkenler tanımlanmalıdır. Örneğin aşı bilgisi ile aşı yaptırma olasılığı arasındaki ilişki; aşı yaptırma ile enfeksiyon olasılığı arasındaki ilişki; enfeksiyon ile süt/canlı ağırlık kaybı arasındaki ilişki ayrı parametreler olarak ele alınabilir. Böyle bir yapı, KAP bulgularını epidemiyolojik-ekonomik modele bağlamayı mümkün kılar ve hangi davranış değişikliğinin en yüksek ekonomik getiriyi sağlayabileceğini göstermeye yardımcı olur.

Üretici davranışının ekonomik analizi beklenen kayıp yaklaşımıyla da açıklanabilir. Basit biçimde beklenen hastalık kaybı,

hastalığın gerçekleşme olasılığı ile gerçekleştiğinde oluşacak ekonomik kaybın çarpımı olarak düşünülebilir. Biyogüvenlik veya aşılama bu olasılığı ve/veya kaybın şiddetini azaltır. Üretici koruyucu önlemin maliyetini, önlem sayesinde azalacağını düşündüğü beklenen kayıpla karşılaştırır. Eğer üretici hastalık olasılığını düşük tahmin ediyor, ekonomik kaybı küçümsüyor veya aşının etkinliğine güvenmiyorsa ekonomik olarak yararlı bir müdahaleyi reddedebilir. Bu nedenle risk iletişimi, kararın temelindeki algıları düzeltmeyi amaçlamalıdır.

Ödeme isteği çalışmaları bu bağlantının somut örneğidir. Etiyopya'da farklı üretim sistemlerinde yürütülen araştırmalar, pazar odaklı üreticilerin şap aşısına ödeme isteğinin karma üretim sistemindeki üreticilerden daha yüksek olabildiğini; hastalığın etkisini daha yüksek algılama ve aşı bilgisi arttıkça ödeme isteğinin de yükseldiğini göstermiştir (Jemberu et al., 2020; Layessa et al., 2024). Bu sonuç, aynı aşının farklı işletme tiplerinde farklı ekonomik değer algısına sahip olabileceğini ve tek tip finansman politikasının her üretici grubunda aynı sonucu vermeyebileceğini düşündürmektedir.

Şekil 1. Üretici KAP düzeyinden ekonomik sonuca uzanan kavramsal ilişki



Şap Hastalığı ve Sürdürülebilir Hayvancılık

Sürdürülebilir hayvancılık ekonomik, çevresel ve sosyal boyutların birlikte değerlendirilmesini gerektirir. Hayvan sağlığı bu

üç boyutu birbirine bağlayan temel unsurlardan biridir. Hastalık nedeniyle aynı miktarda süt veya et üretmek için daha fazla hayvan, daha fazla yem, daha fazla işgücü ve daha uzun üretim süresi gerekebilir. Dolayısıyla hastalık kontrolü yalnızca ekonomik kaybı azaltmaz; kaynak kullanım etkinliğini de geliştirebilir. Sağlıklı hayvan başına daha yüksek verim, üretim sisteminin çevresel ayak izinin ürün birimi başına azaltılmasına katkıda bulunabilir.

Ekonomik sürdürülebilirlik açısından şap hastalığı işletme gelirinde dalgalanmayı artırır. Tekrarlayan salgınlar, özellikle küçük işletmelerde tasarrufların tüketilmesine, hayvanların zorunlu satışına, borçlanmaya veya koruyucu sağlık harcamalarının ertelenmesine yol açabilir. Bu durum işletmenin bir sonraki salgına karşı dayanıklılığını azaltır. Hastalık kontrolü, beklenen ortalama geliri artırmanın yanında gelirdeki belirsizliği azaltarak da ekonomik değer yaratır. Riskten kaçınan üreticiler için gelir istikrarının değeri, yalnızca ortalama kâr artışından daha yüksek olabilir.

Gıda arzı açısından şap kontrolü, hayvansal ürünlerin miktar ve fiyat istikrarına katkı sağlar. Büyük salgınlar süt ve et arzını azaltabilir, hayvan hareketlerini ve kesim planlarını bozabilir. Bununla birlikte şap hastalığının insanlarda önemli bir gıda kaynaklı sağlık riski olmadığı vurgulanmalıdır. Sürdürülebilirlik bağlamında temel mesele, sağlıklı hayvanlardan düzenli ve ekonomik olarak erişilebilir hayvansal ürün arzının sürdürülmesidir.

Kurumsal sürdürülebilirlik de önemlidir. PCP-FMD yaklaşımı, ülkelerin risklerini tanımlamasını, kontrol stratejilerini aşamalı biçimde geliştirmesini, sürveyans kapasitesini güçlendirmesini ve paydaş desteğini artırmasını öngörür. Üretici katılımı olmadan teknik olarak doğru bir programın sahada sürdürülebilir olması güçtür. Bu nedenle üretici KAP düzeyi, yalnızca akademik bir araştırma konusu değil, kontrol programlarının uygulanabilirliğini ve sürekliliğini gösteren bir yönetim göstergesi olarak değerlendirilebilir (FAO/EuFMD, 2018; FAO, 2026).

Üretici KAP Düzeyinin Geliştirilmesine Yönelik Ekonomik ve Yönetsel Yaklaşımlar

Üretici eğitimleri, genel ve tek yönlü bilgilendirme kampanyaları yerine davranış hedefli tasarlanmalıdır. Öncelikle hangi bilgi boşluğunun hangi riskli uygulamayla ilişkili olduğu belirlenmelidir. Örneğin üreticiler klinik belirtileri iyi tanıyor ancak yeni hayvanları karantinaya almıyorsa sorun bilgi eksikliğinden çok altyapı, maliyet veya risk algısı olabilir. Eğitim içeriği bu ayrımı dikkate almalı; ölçülebilir davranış hedefleri belirlenmelidir.

Veteriner hekim ve üretici arasındaki iletişim ekonomik açıdan stratejik bir araçtır. Saha veterinerleri hastalık belirtilerini öğretmenin yanında koruyucu uygulamaların maliyetini ve olası faydasını işletmeye özgü örneklerle açıklayabilir. Örneğin bir süt işletmesinde aşılama ve biyogüvenlik maliyeti, olası bir salgında kaybedilecek süt miktarı ve üreme gecikmesiyle karşılaştırılabilir. Üretici kendi işletmesinin rakamlarını gördüğünde koruyucu sağlık harcamasını daha somut değerlendirebilir.

Teşvik tasarımında amaç yalnızca maliyeti sübvanse etmek değil, doğru davranışın önündeki gerçek engeli azaltmaktır. Aşı ücretsiz olduğu halde katılım düşükse sorun fiyat olmayabilir; zamanlama, erişim, güven veya yan etki algısı olabilir. Buna karşılık ücretli programlarda ödeme gücü ve ödeme isteği kritik hale gelir. Ödeme isteği çalışmalarının gösterdiği gibi üretim sistemi, pazar yönelimi, hastalık etki algısı ve aşı bilgisi talebi etkileyebilir (Jemberu et al., 2020; Layessa et al., 2024). Bu nedenle farklı üretici segmentleri için farklı iletişim ve finansman araçları düşünülebilir.

Biyogüvenlik yatırımlarında düşük maliyetli ve yüksek getirili önlemlerin önceliklendirilmesi özellikle küçük işletmeler için önemlidir. Kontrollü hayvan alımı, basit ziyaretçi kaydı, ayrı ekipman kullanımı, hasta hayvanların hızlı ayrılması ve kritik noktalarda temizlik-dezenfeksiyon gibi önlemler işletmenin koşullarına göre kademeli biçimde uygulanabilir. Daha maliyetli

altyapı yatırımları için kredi, hibe veya ortak kullanım modelleri değerlendirilebilir. Böylece biyogüvenlik, erişilemez bir standartlar listesi yerine aşamalı risk azaltma planına dönüştürülebilir.

Erken bildirim sistemlerinde ekonomik teşvik uyumu sağlanmalıdır. Üretici bildirim yaptığında tüm maliyeti kendisi üstleniyor, buna karşılık komşu işletmeler ve toplum fayda sağlıyorsa eksik bildirim riski ortaya çıkar. Tazminat, sigorta, acil destek ve pazar düzenlemeleri bu dengesizliği azaltabilir. Ancak tazminat sistemleri de yanlış teşvik oluşturmamalı; kayıtlı hayvan varlığı, zamanında bildirim ve biyogüvenlik uyumu gibi koşullarla tasarlanabilir. Amaç, hastalığı gizlemeyi değil erken bildirmeyi ekonomik olarak rasyonel hale getirmektir.

KAP izleme, kontrol programlarının performans değerlendirmesine dahil edilmelidir. Yalnızca kaç doz aşı yapıldığı veya kaç vaka bildirildiği değil, üreticinin bilgi kaynağı, risk algısı, programa güveni, biyogüvenlik uygulaması ve bildirim niyeti de periyodik olarak ölçülebilir. Böylece programın teknik çıktıları ile davranışsal çıktıları birlikte izlenir. KAP göstergelerindeki değişimin hastalık insidansı ve ekonomik kayıplarla ilişkisi zaman içinde değerlendirildiğinde, eğitim ve iletişim yatırımlarının ekonomik değeri daha iyi anlaşılabilir.

Üretici davranışını geliştirmeye yönelik müdahaleler ve beklenen ekonomik mekanizma Tablo-3'de sunulmuştur.

Tablo 3. Üretici davranışını geliştirmeye yönelik müdahaleler ve beklenen ekonomik mekanizma

Müdahale	**Hedeflenen davranış**	**Beklenen ekonomik mekanizma**

Risk temelli eğitim	Erken tanı, doğru risk algısı	Gecikmiş müdahale ve yayılım maliyetinin azalması
Aşı iletişimi ve erişim kolaylığı	Zamanında ve yüksek kapsamalı aşılama	Beklenen hastalık ve üretim kaybının azalması
Biyogüvenlik desteği	Karantina, temizlik, kontrollü giriş	Hastalığın işletmeye giriş olasılığının düşmesi
Tazminat/sigorta tasarımı	Erken bildirim	Gizli vakaların ve salgın dışsallıklarının azalması
Dijital kayıt/hatırlatma	Aşılama ve hareket kayıtlarının düzenliliği	Bilgi maliyetinin azalması, izlenebilirliğin artması
Katılımcı planlama	Program güveni ve uyum	Uygulama kaybının azalması, kaynakların daha etkin kullanımı

Sonuç ve Öneriler

Şap hastalığı, yüksek bulaşıcılığı ve üretim performansı üzerindeki etkileri nedeniyle hayvancılık işletmelerinde önemli bir ekonomik risk kaynağıdır. Hastalığın maliyeti süt ve canlı ağırlık kaybı, fertilite sorunları, genç hayvan ölümleri ve tedavi giderleri gibi doğrudan etkilerle sınırlı değildir. Aşılama ve biyogüvenlik harcamaları, hareket kısıtlamaları, pazar erişimi kayıpları, kamu kontrol maliyetleri ve üretim yatırımlarındaki gecikmeler toplam ekonomik yükün önemli parçalarıdır. Bu nedenle şap hastalığı ekonomisi, işletme muhasebesinin ötesinde sektör ve toplum düzeyindeki dışsallıkları da kapsayan geniş bir çerçevede değerlendirilmelidir.

Üreticilerin bilgi, tutum ve uygulamaları bu ekonomik çerçevenin merkezinde yer almaktadır. Hastalığı tanıma, bulaşma yollarını bilme ve aşının yararını anlama; risk algısını ve koruyucu davranışları etkileyebilir. Bununla birlikte bilgi artışı otomatik olarak iyi uygulamaya dönüşmez. Maliyet, erişim, altyapı, güven, geçmiş deneyim ve sosyal normlar davranışın gerçekleşmesini belirler. Bu nedenle düşük uygulama düzeyini yalnızca bilgi eksikliğiyle açıklamak yerine davranışın ekonomik ve kurumsal engelleri analiz edilmelidir.

Sürdürülebilir şap kontrolü için üretici, veteriner hekim, kamu otoritesi, pazar aktörleri ve araştırmacılar arasında koordinasyon gereklidir. Risk temelli aşılama, uygulanabilir biyogüvenlik, erken bildirim, güvenilir tazminat ve sigorta mekanizmaları, dijital izlenebilirlik ve davranış hedefli eğitim birbirini tamamlayan araçlardır. Kontrol programlarının değerlendirilmesinde yalnızca teknik göstergeler değil, üretici KAP düzeyi, programa güven ve ekonomik uyum da izlenmelidir.

Sonuç olarak şap hastalığıyla mücadele, yalnızca hastalık görülmesini azaltmayı amaçlayan veteriner hekimlik faaliyeti olarak değil; üretim sürekliliğini, işletme gelirini, gıda arzını ve kırsal refahı koruyan ekonomik bir yatırım olarak ele alınmalıdır. Üretici davranışlarını ekonomik teşviklerle/desteklemelerle uyumlu hale getiren, kanıta dayalı ve katılımcı kontrol programları; hem hastalık yükünün azaltılmasına hem de hayvancılık sistemlerinin uzun dönemli sürdürülebilirliğine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Alexandersen, S., Zhang, Z., Donaldson, A. I., & Garland, A. J. M. (2003). The pathogenesis and diagnosis of foot-and-mouth disease. Journal of Comparative Pathology, 129(1), 1-36. https://doi.org/10.1016/S0021-9975(03)00041-0

Arzt, J., Juleff, N., Zhang, Z., & Rodriguez, L. L. (2011). The pathogenesis of foot-and-mouth disease I: Viral pathways in cattle. Transboundary and Emerging Diseases, 58(4), 291-304. https://doi.org/10.1111/j.1865-1682.2011.01204.x

Bayantassova, S., Kushaliyev, K., Zhubantayev, I., Zhanabayev, A., Kenzhegaliyev, Z., Ussenbayev, A., et al. (2023). Knowledge, attitude and practice (KAP) of smallholder farmers on foot-and-mouth disease in cattle in West Kazakhstan. Veterinary Medicine and Science, 9(3), 1417-1425. https://doi.org/10.1002/vms3.1097

Bayram, A., & Aksoy, A. (2026). Türkiye'de şap hastalığının ekonomik etkileri. Journal of Animal Science and Economics, 5(2), 127-134. https://izlik.org/JA77UP33FD

Brito, B. P., Rodriguez, L. L., Hammond, J. M., Pinto, J., & Perez, A. M. (2017). Review of the global distribution of foot-and-mouth disease virus from 2007 to 2014. Transboundary and Emerging Diseases, 64(2), 316-332. https://doi.org/10.1111/tbed.12373

Compston, P., Limon, G., & Häsler, B. (2022). A systematic review of the methods used to analyze the economic impact of endemic foot-and-mouth disease. Transboundary and emerging diseases, 69(5), e2249-e2260.. https://doi.org/10.1111/tbed.14564

Demir, A. Ö., & Hakan, S. (2025). Clinical manifestations and preventive strategies for foot-and-mouth disease (FMD) in Türkiye: A contemporary review. Şırnak Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 9, 98-119.

FAO. (2026). Foot-and-mouth disease. Food and Agriculture Organization of the United Nations. https://www.fao.org/animal-health/animal-diseases/foot-and-mouth-disease/

FAO/EuFMD. (2018). The Progressive Control Pathway for Foot and Mouth Disease control (PCP-FMD) (2nd ed.). Food and Agriculture Organization of the United Nations.

Gilbert, M., Aktas, S., Mohammed, H., Roeder, P., Sumption, K., Tufan, M., & Slingenbergh, J. (2005). Patterns of spread and persistence of foot-and-mouth disease types A, O and Asia-1 in Turkey: A meta-population approach. Epidemiology and Infection, 133(3), 537-545. https://doi.org/10.1017/S0950268804003579

Grubman, M. J., & Baxt, B. (2004). Foot-and-mouth disease. Clinical Microbiology Reviews, 17(2), 465-493. https://doi.org/10.1128/CMR.17.2.465-493.2004

İnce, Ö. B., Şevik, M., Şener, R., & Türk, T. (2024). Spatiotemporal analysis of foot and mouth disease outbreaks in cattle and small ruminants in Türkiye between 2010 and 2019.

Veterinary Research Communications, 48(2), 923-939. https://doi.org/10.1007/s11259-023-10269-w

Jemberu, W. T., Molla, W., Dagnew, T., Rushton, J., & Hogeveen, H. (2020). Farmers' willingness to pay for foot and mouth disease vaccine in different cattle production systems in Amhara region of Ethiopia. PLOS ONE, 15(10), e0239829. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239829

Jemberu, W. T., Mourits, M. C. M., & Hogeveen, H. (2015). Farmers' intentions to implement foot and mouth disease control measures in Ethiopia. PLOS ONE, 10(9), e0138363. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138363

Kabir, A., Kamboh, A. A., Abubakar, M., Kumar, K., & Matar, A. M. (2025). Knowledge, attitude and practices towards foot and mouth disease among farmers and veterinary practitioners in selected border regions of Pakistan adjoining to Afghanistan. Veterinary Medicine and Science, 11(4), e70215. https://doi.org/10.1002/vms3.70215

Knight-Jones, T. J. D., & Rushton, J. (2013). The economic impacts of foot and mouth disease - What are they, how big are they and where do they occur? Preventive Veterinary Medicine, 112(3-4), 161-173. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2013.07.013

Knight-Jones, T. J. D., Bulut, A. N., Gubbins, S., Stärk, K. D. C., Pfeiffer, D. U., Sumption, K. J., & Paton, D. J. (2014). Retrospective evaluation of foot-and-mouth disease vaccine effectiveness in Turkey. Vaccine, 32(16), 1848-1855. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.01.071

Layessa, M. L., Gebremedhin, E. Z., Sarba, E. J., & Bune, W. M. (2024). Assessing farmers' willingness to pay for FMD vaccines and factors influencing payment: A contingent valuation study in central Oromia, Ethiopia. BMC Veterinary Research, 20 (1), 313. https://doi.org/10.1186/s12917-024-04169-7

Lyons, N. A., Alexander, N., Stärk, K. D. C., Dulu, T. D., Sumption, K. J., James, A. D., et al. (2015). Impact of foot-and-

mouth disease on milk production on a large-scale dairy farm in Kenya. Preventive Veterinary Medicine, 120(2), 177-186.

Nampanya, S., Khounsy, S., Abila, R., & Windsor, P. A. (2018). Implementing large foot and mouth disease vaccination programmes for smallholder farmers: Lessons from Lao PDR. Epidemiology and Infection, 146(16), 2086-2095.

Osmani, A., Habib, I., & Robertson, I. D. (2021). Knowledge, attitudes, and practices (KAPs) of farmers on foot and mouth disease in cattle in Baghlan Province, Afghanistan: A descriptive study. Animals, 11(8), 2188. https://doi.org/10.3390/ani11082188

Öztürk, N., Koçak, Ö., & Vosough Ahmadi, B. (2020). Economic analysis of increasing foot-and-mouth disease vaccination frequency: The case of the biannual mass vaccination strategy. Frontiers in Veterinary Science, 7, 557190. https://doi.org/10.3389/fvets.2020.557190

Paton, D. J., Sumption, K. J., & Charleston, B. (2009). Options for control of foot-and-mouth disease: Knowledge, capability and policy. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 364(1530), 2657-2667. https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0100

Pedro Mil-Homens, M., Arede, M., Beltrán-Alcrudo, D., Hovari, M., Raizman, E., & Allepuz Palau, A. (2025). Assessment of foot-and-mouth disease trends in Türkiye between 2005 and 2025. Transboundary and Emerging Diseases, 2025(1), 2756250. https://doi.org/10.1155/tbed/2756250

Polat, E., & Fındık Pakrooh, A. (2025). Şap hastalığı (Foot-and-Mouth Disease, FMD) epidemiyolojik durum ve kontrol stratejileri. In A. Günaydın, M. Yeşilyurt, & O. Yıldırım (Eds.), Veteriner hekimlikte temel ve klinik çalışmalar-I. Özgür Yayınları. https://doi.org/10.58830/ozgur.pub918.c3839

Rich, K. M., & Perry, B. D. (2011). The economic and poverty impacts of animal diseases in developing countries: New

roles, new demands for economics and epidemiology. Preventive Veterinary Medicine, 101(3-4), 133-147. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.08.002

Şentürk, B., & Yalçın, C. (2005). Financial impact of foot-and-mouth disease in Turkey: Acquisition of required data via Delphi expert opinion survey. Veterinární Medicína, 50(10), 451-460. https://doi.org/10.17221/5649-VETMED

Şentürk, B., & Yalçın, C. (2008). Production losses due to endemic foot-and-mouth disease in cattle in Turkey. Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences, 32(6), 433-440.

Tufan, M. (2006). Animal health authorities and transboundary animal diseases in Turkey. Journal of Veterinary Medicine, Series B, 53(S1), 35-37. https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.2006.01020.x

Tuncer-Göktuna, P., Çokçalışkan, C., Arslan, A., Taşçene, N., Uzun, E. A., Gündüzalp, C., Balcı, G. N., Kara, O., & Gülyaz, V. (2021). Monitoring the performance of foot-and-mouth disease vaccines prepared against local strains in the face of antigenic evolution in the field. Transboundary and Emerging Diseases, 68(2), 648-655. https://doi.org/10.1111/tbed.13726

WOAH. (2026). Foot and mouth disease. World Organisation for Animal Health. https://www.woah.org/en/disease/foot-and-mouth-disease/

WRLFMD. (2026). Türkiye: Foot-and-mouth disease country information. World Reference Laboratory for Foot-and-Mouth Disease. https://www.wrlfmd.org/western-and-central-asia/turkiye

Yoon, H., Yoon, S. S., Kim, Y. J., Moon, O. K., Wee, S. H., Joo, Y. S., & Kim, B. (2015). Epidemiology of the foot-and-mouth disease serotype O epidemic of November 2010 to April 2011 in the Republic of Korea. Transboundary and Emerging Diseases, 62(3), 252-263.

BÖLÜM 7

BAKTERİYOFAJLAR VE GIDA ENDÜSTRİSİNDE KULLANIMI

Mehmet Ali BOZKURT[1] Erhan KEYVAN[2]

1. GİRİŞ

Küresel nüfus her yıl giderek artış göstermekte olup Birleşmiş Milletler Ekonomik ve Sosyal İşler Departmanı'nın (UNDESA) 2019 raporuna göre, küresel nüfusun 2050 yılına kadar 9,7 milyara, 2100 yılına kadar ise 11,2 milyara ulaşması beklenmektedir. Bu artış gıda talebini yükseltmekte; gıda endüstrisi üzerinde ise gıda güvenliği standartları ile uluslararası ticaret düzenlemelerine uyum sağlama konusunda sürekli bir baskı oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2020 yılı raporunda dünya çapında her yıl yaklaşık 600 milyon insanın gıda

[1] Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Gıda Hijyeni ve Teknolojisi, Burdur/Türkiye, Orcid:000-0003-4471-7153, bozkurtmehmeta@gmail.com.
[2]Prof. Dr, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Burdur/Türkiye, Orcid:0000-0002-2981-437X, erhankeyvan@mehmetakif.edu.tr.

kaynaklı ciddi hastalıklara (hastaneye yatmayı gerektiren) yakalandığı ve bu vakaların yaklaşık 420.000 kişisinde ölümle sonuçlandığı bildirilmektedir. Doğrudan sağlık maliyetleri ile dolaylı olarak verimlilik kayıpları dikkate alındığında, bu hastalıkların ekonomik yükünün 110 milyar doları aştığı tahmin edilmektedir. Sağlık ve sosyoekonomik etkilerinin tam olarak belirlenmesi zor olsa da her yıl meydana gelen gıda kaynaklı hastalıkların azaltılabilmesi için gıda güvenliği uygulamalarının sürekli geliştirilmesi gerekmektedir (Desa 2019; Endersen ve Coffey 2020).

Çoklu ilaç dirençli (MDR) bakteriyel enfeksiyonların küresel ölçekte artış göstermesine kadar Batı Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve diğer bölgelerde bakteriyofajlara yönelik ilgi sınırlı kalmıştır (CDC 2013; Nikolich 2020). Ancak son yıllarda yeni antibiyotiklerin geliştirilme hızındaki yavaşlama ve daha önce tedavi edilebilen enfeksiyonlara karşı mevcut tedavi seçeneklerinin giderek azalması bakteriyofajlara (faj) yönelik ilgiyi yeniden artırmıştır (Neu 1992; Nikolich 2020; WHO 2013).

Fajlar, bakterileri enfekte ederek yok eden virüslerdir. Bu nedenle bazı durumlarda starter kültürlerin çoğalmasını engelleyerek gıda endüstrisi için bir risk unsuru oluşturabilmektedirler (Garneau ve Moineau 2011; O'Sullivan ve ark., 2019). Bununla birlikte, fajların bu özelliği aynı zamanda gıda maddelerinin bozulmasına yol açan ya da gıdalarda mikrobiyolojik güvenliği tehdit eden bakterilerin tespitinde ve kontrolünde önemli bir avantaj sağlamaktadır. Virülent fajlar, gıda bozulmasına yol açan bakterilerin kontrolü için etkili bir biyolojik araç olarak kullanılabilmektedir. Ayrıca, dünya genelinde önemli bir ekonomik sorun olan gıda israfının azaltılmasına da katkı sağlayabilecekleri düşünülmektedir (O'Sullivan ve ark., 2019). Özellikle hayvan ve hayvansal ürünlerde bulaşıcı hastalıklara neden olabilen bakterilerle

mücadelede fajların biyolojik kontrol ajanı olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Gıdalarda genellikle sıklıkla karşılaşılan bakterilerden *Listeria monocytogenes* ve *Salmonella enterica* gibi patojenlerin kontaminasyonunu kontrol altına almak amacıyla ListShield ™ ve SalmoFresh ™ (Intralytix Inc. Tarafından geliştirilmiştir) gibi faj formülasyonları geliştirilmiştir (O'Sullivan ve ark., 2019). Ardından *FINK TEC GmbH, Intralytix, Micreos Food Safety, Passport Food Safety Solutions ve Phagelux* gibi çeşitli şirketler de gıda güvenliği alanında geliştirdikleri faj ürünleri için FDA onayı almıştır (Endersen ve Coffey 2020; Ushanov ve ark., 2020). Bu ürünlerin FDA tarafından Genel Olarak Güvenli Kabul Edilen (GRAS) statüsünde değerlendirilmesi, gıdalarda kullanımını destekleyen önemli bir adımdır.

2. BAKTERİYOFAJLARIN TARİHÇESİ

Bakteriyofajlar, bakterileri istila ederek ya da bakterilerin metabolizmasını bozarak bakterilerin lize olmasına neden olan bakteri virüsleri olarak tanımlanmaktadır. Fajlar doğada son derece yaygın olup okyanuslarda, sayılarının bakterilerin yaklaşık on katına ulaştığı tahmin edilmektedir (Georjon ve Bernheim 2023).

Bakteriyofajlarla ilgili ilk bulgular 1896 yılında Ernest Hankin tarafından ortaya konulmuştur. Hankin, Hindistan'daki Ganj ve Jumna nehirlerinden aldığı su örneklerinde *Vibrio cholerae*'ye karşı güçlü bir antibakteriyel etki bulunduğunu göstermiştir. Bu etkinin ince porselen filtreden geçebilen ve ısıya duyarlı bir maddeden kaynaklandığını, dolayısıyla kolera salgınlarının yayılmasını engellediğini belirtmiştir (Hankin 1896; Sulakvelidze ve ark., 2001). İki yıl sonra Gamaleya, *Bacillus subtilis* üzerine yaptığı çalışmalar sırasında benzer bir durumla karşılaşmıştır (Samsygina ve Boni 1984; Sulakvelidze ve ark., 2001). Yaklaşık yirmi yıl sonra Frederick Twort, aynı olguyu tanımlayarak konunun yeniden dikkat

çekmesini sağlamıştır (Sulakvelidze ve ark., 2001; Twort 1915). Fakat çeşitli sebepler, özellikle de maddi yetersizlikler nedeniyle araştırmalarını sürdürememiştir (Twort 1915; Sulakvelidze ve ark., 2001; Summers 1999). Bakteriyofajların resmi keşfi ise bu tarihten iki yıl sonra Pasteur Enstitüsü'nden Felix d'Herelle tarafından yapılmış olup bilim dünyasına ayrıntılı şekilde sunulmuştur (Sulakvelidze ve ark., 2001).

D'Herelle, bakteriyofajlara ilişkin gözlemlerini ilk kez 1910 yılında Meksika'da yürüttüğü mikrobiyolojik incelemeler sırasında, epizootik çekirge istilasının kontrolüne yönelik çalışmalar kapsamında yapmıştır. Daha sonraki yıllarda Paris çevresine konuşlandırılan Fransız birlikleri arasında şiddetli hemorajik dizanteri vakalarının hızla artması üzerine, d'Herelle söz konusu salgının etiyolojisini araştırmakla görevlendirilmiştir. D'Herelle, hastalardan aldığı dışkı örneklerinden bakteri içermeyen filtratlar (süzüntüler) hazırlamış olup bu filtratları, hastalardan izole edilen *Shigella* suşlarıyla karıştırarak inkübasyona bırakmıştır. Elde edilen karışımın bir kısmı aşı geliştirme amacıyla deney hayvanlarına enjekte edilmiş, kalan kısmı ise bakteriyel gelişimin değerlendirilmesi için agar yüzeylerine ekilmiştir. İnkübasyon sonrasında agar plaklarında, D'Herelle'in başlangıçta taches, taches vierges ve daha sonra plak olarak adlandırdığı berrak zonların oluştuğu gözlemlenmiştir (Sulakvelidze ve ark., 2001; Summers 1999). Bu gözlemler üzerine d'Herelle, söz konusu berrak alanlara bakterileri parazitleyerek lizise uğratan bir virüsün neden olduğunu ileri sürmüştür. Daha sonra bu virüsler için 'bakteriyofaj' adını veren d'Herelle, bu ismi Yunanca "yemek/yutmak" anlamına gelen phagein kelimesinden türetmiştir (Sulakvelidze ve ark., 2001).

D'Herelle, bakteriyofajların terapötik potansiyelini değerlendirmek amacıyla ilk olarak hazırladığı faj süspansiyonunu kendisi üzerinde denemiş, herhangi bir olumsuz etki gözlemlemediği

için aynı preparatı şiddetli dizanterisi bulunan 12 yaşındaki bir hastaya uygulamıştır. Anti-dizanteri fajının verilmesinden kısa süre sonra çocuğun semptomlarının belirgin biçimde hafiflediği ve birkaç gün içerisinde tamamen iyileştiği bildirilmiştir. Ayrıca, bakteriyel dizanteri tanısı konan üç hastada yalnızca tek doz faj uygulamasını takiben 24 saat içinde klinik iyileşme görülmesi, preparatın etkinliğini destekleyen ek bulgular olarak değerlendirilmiştir. Ancak bu çalışmanın sonuçları hemen yayınlanmamıştır. İnsanlarda bakteriyofajların bulaşıcı hastalıkların tedavisinde kullanıldığı ilk bildirim, 1921 yılında Richard Bruynoghe ve Joseph Maisin tarafından yapılmıştır. Araştırmacılar, stafilokok kaynaklı deri enfeksiyonlarının tedavisinde bakteriyofaj uygulamasının etkin olduğunu rapor etmişlerdir (Bruynoghe 1921; Sulakvelidze ve ark., 2001). Bakteriyofajlar, cerrahi olarak açılan lezyonların içine ve çevresine enjekte edildiğinde enfeksiyonun gerilediği bildirilmiştir (Rice 1930; Schless 1932; Sulakvelidze ve ark., 2001; Stout 1933).

D'Herelle Paris'te bulunan laboratuvarında çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar için Bacté-coli-faj, Bacté-rhino-faj, Bacté-intesti-faj, Bacté-pyo-faj ve Bacté-staphy-faj adını verdiği preparatlar üretmiş olup bu preparatlar L'Oreal şirketi tarafından pazarlanmıştır. (Sulakvelidze ve ark., 2001; Summers 1999). ABD'de 1940'lı yıllarda Eli Lilly Şirketi (Indianapolis Ind.), stafilokoklar, streptokoklar, *Escherichia coli* ve diğer patojenlere karşı beşeri kullanım için yedi farklı faj preparatı üretmişlerdir. Antibiyotiklerin ticarileşmesi ile fajların kullanımı Batı dünyasında sona ermiş olsa da Doğu Avrupa ve Sovyet Birliği ülkelerinde terapötik faj kullanımı antibiyotik kullanımının yanında devam etmiştir. Terapötik faj araştırmaları özellikle Gürcistan Bilimler Akademisi'ne bağlı Eliava Bakteriyofaj, Mikrobiyoloji ve Viroloji Enstitüsü (EIBMV, Tiflis, Gürcistan) ile Polonya Bilimler Akademisi'ne bağlı Hirszfeld İmmünoloji ve Deneysel Terapi Enstitüsü (HIIET, Wroclaw,

Polonya) merkezlerinde yoğunlaşmıştır. (Sulakvelidze ve ark., 2001).

3. BAKTERİYOFAJLARIN BİYOLOJİSİ

Bakteriyofajların çeşitliliğinin fazla olması nedeniyle saklama koşullarında farklılıklar görülebilmektedir. Fajlar gliserol gibi stabilizatörle genellikle sıvı azot içerisinde lizat olarak saklanmaktadır. Yapılan çalışmalar, bazı fajların 4°C'de birkaç yıl boyunca canlı kalabileceğini göstermiştir. Kuyruklu fajların birçoğu 4°C' ile -80°C'de stabil kaldığı gösterilmiştir (Tremblay ve ark., 2004). Huang ve arkadaşları yaptığı çalışmada, T4 gibi uzun kuyruklu fajların donmaya karşı hassas olduklarını bildirmişlerdir. Ancak Luria-Bertani saklama ortamında -80 °C'de saklandıklarında en yüksek stabiliteyi korudukları bildirilmiştir (Huang ve ark., 2025).

Fajlar aynı zamanda yüksek ozmotik stres koşullarında inaktive olmaktadırlar. Yapılan bir çalışmada psikrofilik *Pseudomanas* fajının yüksek konsantrasyonlu NaCl ve şeker çözeltilerinde daha az dayanıklılık gösterdiği bildirilmiştir. Faj ps1'in canlılığı 4 mol/L NaCl içeren çözeltide %99 oranından azalmışken, faj wy'nin canlılığı ise %26 oranında azalmıştır. Benzer şekilde, 2 mol/L sükroz çözeltisi faj ps1'i %50 ve faj wy'nin canlılığını ise %48 oranında azaltmıştır. Her iki fajın %0,1 sitrat içeren agar ortamında canlılıkları %30 oranında azalmıştır (Whitman ve Marshall, 1971).

Bakteriyofajlar lahana turşusu gibi asidik ortamlarda varlığını sürdürebilmektedirler. pH değeri 3,5 olan turşu tankından 60 ile 100 gün sonra bile 24 faj izole edilebilmiştir (Lu ve ark., 2003). T7 bakteriyofajın stabilitesi araştırılan bir çalışmada sitrat, fosfat, fosfat-borat, borat ve sitrat- fosfatı içeren pH 3-11 arasında değişen tamponlarda 0,5-2 °C 'de 1-2 hafta süren bir çalışma yapılmış olup bu çalışmanın sonucunda fajın fiziksel stabilitesinin

en iyi pH 6 ile 7 arasında olduğunu bildirmişlerdir. pH 7'de en aktif halde olduğu ve aktivitesinin %20 kaybederek en iyi stabilite sağlayan tamponun fosfat tamponu olduğu tespit edilmiştir (Kerby ve ark., 1949; Renveer ve ark., 2024).

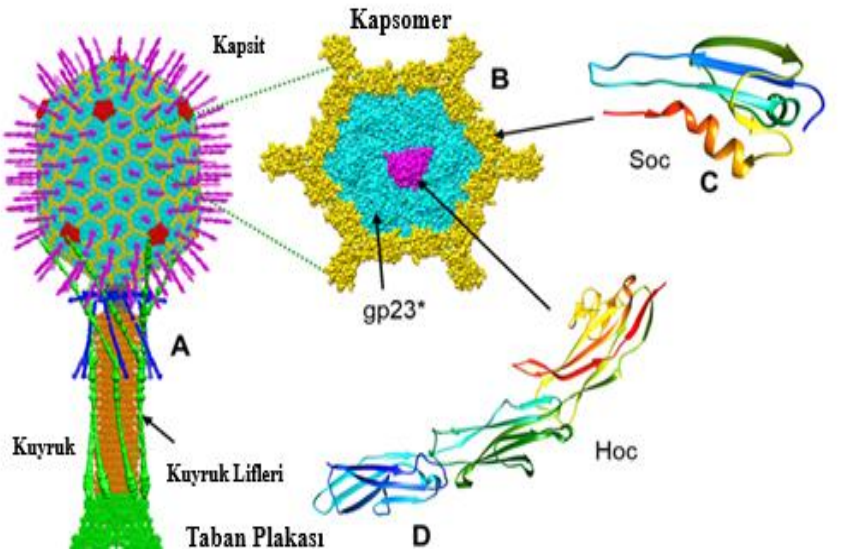
Besiyeri ortamındaki çeşitli karbonhidratların *Staphylococcus aureus* (*S. aureus)* bakteriyofajlarının enfeksiyon ve çoğalma dinamikleri üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada, ortama %1 oranında inositol ve maltoz eklenmesinin izole edilen bakteriyofajın plak oluşumunu artırdığı bildirilmiştir. Buna karşılık, aynı konsantrasyonda sükroz, laktoz, mannitol, sorbitol, gliserol, ramnoz, ksiloz, arabinoz ve glikoz ilavesinin faj plaklarının oluşumunu engellediği belirlenmiştir. Çalışma sonuçları, faj replikasyonunun besiyerindeki karbonhidrat türü ve konsantrasyonuna bağlı olarak önemli ölçüde değiştiğini göstermiştir (Vadym ve ark., 2025).

4. BAKTERİYOFAJLARIN ve BAKTERİLERİN YAPISAL ÖZELLİKLERİ

Bakteriyofajlar üzerine yapılan çalışmaların büyük bir bölümü T grubunda bulunan fajlar üzerinde yapılmıştır. T4 ve T4 benzeri bakteriyofajlar *Straboviridae* ailesine ait olup dünya genelinde çok yaygın bir şekilde bulunabilmektedir. (Hatfull 2011; Hendrix 2003; Rao 2023) Memelilerin ve insanların bağırsakları ile kanalizasyon gibi çeşitli çevresel ortamlarda bulunabilmektedirler. Yapısal özellikleri bakımından Herpes virüsleri ile benzerlik göstermektedirler. (Baker 2005; Rao 2023). T4 virionu, yapısal olarak majör kapsid proteini gp23'ten oluşan 155 adet hekzametrik (6 parçadan oluşan) kapsomer ve minör kapsid proteini gp24'ten oluşan 11 adet pentametrik (5 parçadan oluşan) köşe içeren büyük, uzun (prolat) bir ikosahedral (yirmi eşkenar üçgen yüzeye ve 12 köşeye sahip üç boyutlu geometrik bir şekli olan) başa sahiptir. On ikinci köşe, genomun kapside giriş ve çıkışını sağlayan gp20 proteini

tarafından oluşturulan, 12 alt birimli portal yapıdır. Aynı zamanda T4; yaklaşık 160 nanometre (nm) uzunluğunda, altı kıvrımlı kuyruk lifinin bağlandığı, çok sayıda proteinden oluşan karmaşık bir altıgen taban plakasıyla sonlanan, 140 nm uzunluğunda kısalabilir bir kuyruğa sahiptir. T4'ün başı, kuyruğu ve lifleri ayrı yollarla sentezlenip daha sonra birleşerek enfeksiyöz vironu meydana getirmektedir (Eiserling, 1994; Leiman 2010; Rao 2023).

Şekil 2.2.1.: Bakteriyofajların morfolojik görüntüsü



Kaynak: Rao ve ark., 2023

4.1. Bakteriyofajların Sınıflandırılması

Fajlar; enfeksiyon fenotipine göre (konak aralığı ve ek kültür özellikleri dahil), morfolojik olarak (viron şekli, boyutları, serolojik yapıları, 5 faj, ekoloji, evrimsel 6 stephen t. abedon fizikokimyasal özellikler ve nükleik asit özellikleri dahil), genom dizisine göre olmak üzere 3 gruba ayrılabilmektedir.

Fajlar için yapılan ilk sınıflandırmalar tablo 4.1.1' de gösterilen enfeksiyon tiplerine göre sınıflandırma yapılmış olup

daha sonraki sınıflandırmalar enfeksiyon tipinin yanı sıra serolojik ve elektron mikroskobunun kullanılması ile yapılmıştır. Serolojik sınıflandırmanın yerini de deoksiribo nükleik asit (DNA)-DNA hibridizasyonu almıştır. Bu durum, gen-gen dizisi karşılaştırmanın önünü açmıştır. Günümüzde bakteriyofajların sınıflandırılması, tüm genom dizilemesi, karşılaştırmalı faj genomiği ve elektron mikroskobu analizlerinin bir kombinasyonu kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Genom tipleri açısından ssDNA, dsDNA, ssRNA ve dsRNA olarak ayrılmaktadır. Viron morfolojisi açısından ise kuyruklu (simetrileri nedeniyle ikili olarak da tanımlanır), izometrik (genellikle ikosahedral) ve pleomorfik fajlar bulunur. Bütün kuyruklu fajlar (caudovirales takımı) dsDNA genomuna sahiptir Kuyruklu fajların morfolojik olarak sınıflandırılması ve özellikleri tablo 4.1.2'de gösterildiği gibi *Myoviridae* uzun kısalabilir kuyruğu, *Siphoviridae* uzun kısalmayan kuyruğu ve *Podoviridae* ise kısa kasılabilir kuyruklarıyla farklılaşabilmektedirler. İzometrik fajlar arasında segmentli dsDNA (*Cystoviridae* ailesi) dahil olmak üzere dört genom tipinin tamamı bulunmaktadır. Helisel ve pleomorfik fajlar çoğunlukla dsDNA genomuna sahip fajlardır. ssDNA genomuna sahip olan filamentöz helikesel virüsler olan *Inoviridae* bu durumun tek istisnasıdır. En yaygın bulunan fajlar ise kuyruklu fajlardır (Abedon 2008).

4.2. Bakterilerin Yapısal Özellikleri

Kapsül (*K* antijeni), çeşitli bakterilerin yapısında bulunan ve polisakkaritten oluşan, bağışıklık sistemi hücrelerinin yapıştığı ve bakterinin bağışıklık sisteminden kaçmasını sağlayan yapıdır (Leon ve Bastias 2015; O'Riordan ve Lee 2004). Kapsül, bakteriyofaj direnci ile ilişkilendirilse de (Leon ve Bastias 2015; Oshima ver ark., 1988; Scholl ve ark., 2005) Bazı bakteriyofajlar bu yapıyı reseptör olarak kullanabilmektedir. Bakteriyofajlar K antijeni tiplerini tanımlamak için bakterilerle birlikte evrimleşebilmektedirler (Leiman ve ark., 2007; Leon ve Bastias 2015; Scholl ve ark., 2001).

Tablo 4.1.1.: Fajların enfeksiyon tipine göre sınıflandırılması

Üst kategori	Alt kategori	Enfeksiyon tipi	Bakteri hayatta kalır mı?	Faj hayatta kalma	Faj genomu replike olur mu?	Viron üretimi	Viron salınımı
I	İ	Litik	Hayır	Evet	Evet	Evet	Lizis
I	İi	Kronik	Evet	Evet	Evet	Evet	Kronik
II	İii	Lizojenik[1]	Evet/ Hayır	Evet	Evet	Hayır	Hayır
III	İv	Pseudolizojenik[2]	Evet /Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
III	V	Kısıtlı	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
III	Vi	Abortif	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
n.a	n.a	Dirençli	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
Tümü	Tümü	Kısmi direnç	Evet/ Hayır	Evet	Evet/ Hayır	Evet/ Hayır	Evet/ Hayır

Kaynak: Abedon, 2008. 1: Hayatta kalma çevresel koşullara bağlı olabilir 2: Hayatta kalma değişkenlik gösterebilir

Tablo 4.1.2.: Kuyruklu fajların sınıflandırılması

Caudoviricetes	Miyovirüs,	T4, T2, Mu, S16 ve ϕKZ	Merkezi bir tüpün etrafında bir kılıf bulunan uzun, sert, kasılabilir kuyruklara sahiptir
	Sifovirüs ve	λ, T5, HK97 ve SPP1	Uzun, esnek, kasılmayan kuyruklara sahiptir
	Podovirüs	T7, T3, P22 ve ϕ29	Kısa, kasılmayan kuyruklara sahiptir

Kaynak: *Taslem Mourosi ve ark., 2022.*

Bakteriyel kamçı, bakterilerin elverişli ortamlara girmesini ve elverişsiz ortamlardan kaçmasını sağlamaktadır (Leon ve Bastias 2015; Josenhans ve Suerbaum 2002). Flagellum, fajların lokal konsantrasyonunu arttırmak için birincil reseptör olarak kullanılmaktadır (Leon ve Bastias 2015; Schade ve ark., 1967). Ancak DNA'larını doğrudan kamçı filamentine enjekte edebilen fajlar da bulunmaktadır (Choi ve ark., 2013; Leon ve Bastias 2015).

4.3. Gram Negatif Bakterilerde Bakteriyofaj Reseptörleri

Gram negatif bakterilerin hücre duvarı Gram pozitif bakterilerin hücre duvarından farklı olarak dış zara sahip birkaç katmandan oluşmaktadır. Dış zarın dış tabakası yalnızca Gram negatif bakterilerde bulunan, endotoksite ile ilişkili olan lipopolisakkaritten (LPS) oluşmaktadır. Dış zarın yapısında ve içine gömülü halde bulunan dış zar proteinleri (OMP) bulunmaktadır. Bu proteinlerin öncelikli görevleri taşıma ve difüzyondur (Koebnik ve ark., 2000; Leon ve Bastias 2015). LPS ve OMP, bazı Gram negatif bakterilerde virülans ile ilişkilendirilmiştir (Bugla-Płoskońska 2007; Leon ve Bastias 2015; Raetz ve Whitfield 2002).

4.4. Gram Pozitif Bakterilerdeki Bakteriyofaj Reseptörleri

Gram pozitif bakterilerin hücre duvarında, Gram negatif bakterilerinin zarlarında bulunan LPS yoktur. Bunun aksine Gram pozitif bakterilerde, teyikoik asit adı verilen polisakkarit içeren kalın bir peptidoglikan tabakaya sahiptir. Bu moleküller yapışma ve toksisiteye katılarak virülansa katkıda bulunabilmektedirler (Boneca 2005; Brown ve ark., 2013). Bu yapılar aynı zamanda çeşitli bakteriyofajlar için reseptör görevi görmektedir (Leon ve Bastias 2015; Wendlinger ve ark., 1996).

4.5. Bakteri ve Bakteriyofaj Arasındaki İlişki

Fajlar sürekli olarak bakterilere saldırmakta olup faj enfeksiyonları bakteriyel ölümlerin temel nedenidir. Milyarlarca

yıllık bu durum, faj enfeksiyonlarına karşı koruma sağlayan bakteriyel direnç stratejileri ve savunma sistemlerinin gelişmesiyle sonuçlanmıştır. Evrimsel olarak kazanılan direnç mekanizmaları, fajların varlığına bağlı olmaksızın sürekli olarak aktif hale gelirler. Buna karşılık, bakteriyel savunma sistemleri reaktif olup enfeksiyonunun algılanmasıyla birlikte aktive olmaktadır. Bu savunma mekanizmaları genellikle faj nükleik asitlerini parçalayarak enfeksiyonu başarısız kılar veya faj nükleik asitlerinin sentezini engellerler (Georjon ve Bernheim 2023).

4.6. Bakteriyofajların Etki Şekilleri

Bakteriyofajlar litik, lizojenik ve kronik enfeksiyon olmak üzere üç yaşam döngüsüne sahiptirler (Jiang ve ark., 2024). Fajlar yaşam döngülerinde iki temel yol izler. Litik döngüde, faj nükleik asitlerinin ekspresyonunu içerip faj genomunun ve yeni virionların oluşumu için gerekli proteinlerin üretimini sağlanmaktadır. Litik döngünün sonunda, konak hücre lize edilir ve yeni faj partikülleri serbest bırakılır. Lizojenik fajlar ise litik ya da lizojenik büyüme yollarından birini seçebilmektedir. Lizojenik döngüde; faj genomu, profaj olarak bakteriyel kromozoma entegre olup bakterinin bölünmeleriyle birlikte nesiller boyunca aktarılır. (Georjon ve Bernheim 2023). Ayrıca, bu fajların neden olduğu enfeksiyonun etkisi bakterinin birkaç replikasyonunun sonucunda meydana geldiği için, uzun enfeksiyon süreleri nedeniyle de pratik uygulamalarda bir dezavantaj olarak görülmektedir (Sharma 2013; Ranveer ve ark., 2024). Kronik enfeksiyon döngüsündeki fajlar ise konakçı hücre yapısını bozmadan genetik materyalini çoğaltabilir ve yeni faj partikülleri oluşturabilirler (Jiang ve ark., 2024).

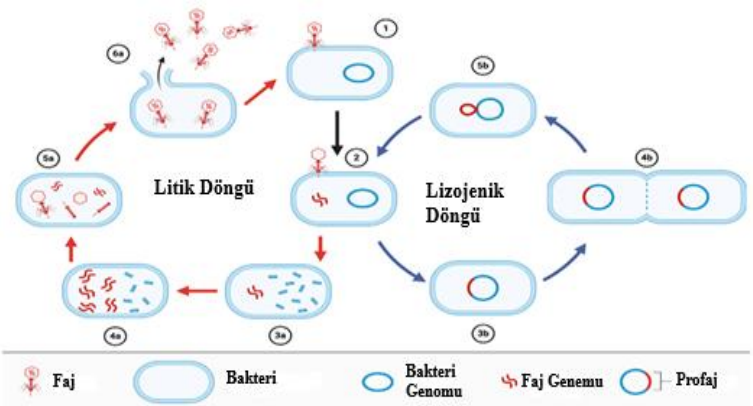
Bakteriyofajlar üzerine yapılan çalışmaların büyük bir bölümü T grubunda bulunan fajlar üzerinde yapılmıştır. T grubunda bulunan litik bir faj, kuyruk yapısının distal uçlarında bulunan kuyruk lifleri aracılığıyla bakteri hücresinin yüzeyindeki

reseptörlere bağlanıp bakteri hücresine tutunmayı gerçekleştirir. Faj enfeksiyonunun başlangıcında, kuyruk yapısı, konak hücre yüzeyindeki reseptörleri tanımadan sorumludur ve portal kuyruk, faj DNA'sının konak bakterinin sitoplazmasına aktarılmasında bir tünel görevi görür (Johnson ve Chiu 2007). Faj T4, Escherichia coli (E. coli) B bakterisinde lipopolisakkarit (LPS)'in glukozil-α-1-3 bölümüne, E. coli K12'de ise yalnızca hücre zarında bulunan OmpC dış zar proteinine bağlanmaktadır. Faj T2, E. coli B hücrelerinin LPS'sinin glukozil-α-1-3 bölümüne ve OmpF dış zar proteinine bağlanır. Faj T7 ise yalnızca LPS çekirdeğinde bulunan heptoz kalıntılarına bağlanır. Bu bağlanma başlangıçta zayıf ve geri dönüşümlü niteliktedir. Fajın konak yüzeyine ilk bağlanması genellikle bir reseptörle kurulan bu geri dönüşümlü etkileşimle gerçekleşir (Bertozzi Silva ve ark., 2016). Bağlanmanın ardından, bakteriyofajın genetik materyalini enjekte edebilmek için hücre yüzeyinde uygun bir enjeksiyon bölgesi aradığı düşünülmektedir (Bohannan ve Lenski 2000; Goldberg 1994). Enjeksiyon bölgesinin belirlenmesinin ardından, aynı reseptöre veya ikinci bir reseptöre geri dönüşümsüz bağlanma gerçekleşir (Bertozzi Silva ve ark., 2016). Bu geri dönüşümsüz bağlanma gerçekleştiğinde faj, DNA'sını bakteri hücresine enjekte eder (Bohannan ve Lenski 2000). Faj genomu, hücre içine girdikten sonra litik bir döngüyü başlatır. Faj DNA'sı, bakteriyel DNA, RNA ve protein sentezini inhibe ederek kendi yavru fajların üretimi için gerekli olan materyalleri sentezledirler (Bohannan ve Lenski 2000; Goldberg 1994). Bazı fajlar replikasyon sürecinde konak bakterinin kendi polimerazını kullanırken, bazıları ise bakteriyel hücreye kendi RNA polimerazlarını kodlatır ya da doğrudan hücre içine enjekte edebilir (Drobysheva 2021; Egido ve ark., 2022; Hinton 2010). Eğer faj lijozenik ise lizojenik bir döngüyü takip ederek bakteri kromozomunda veya plazmid şeklinde bakterinin sitoplazmasında kalabilmektedir. Lizis ya da lizojeni seçme kararı, virüsler arası

peptit bazlı iletişim mekanizmalarına ya da konak hücrenin baskılayıcı genlerine bağlı olabilmektedir (Egido ve ark., 2022; Erez ve ark. 2017; Silpe ve Bassler 2019).

Endolizinler, bakteriyofajların litik döngülerinin sonunda bakteri hücresinin peptidoglikan tabakasını parçalayarak bakteri lizisine neden olan ve yeni oluşan bakteriyofajların serbest kalmasını sağlayan enzimlerdir (Fischetti 2010; Love 2020). *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarına karşı N-Rephasin® SAL200 ve CF-301 geliştirilmiştir (Comeau ve ark. 2008; Love 2020; Perez-Dorado ve ark., 2007). Gram negatif bakteriler ise peptidoglikan tabakasının dış yüzeyinde bulunan dış zara sahip olmaları nedeniyle endolizinlere karşı doğal bağışıklık gösterirler. Bununla birlikte, dış zar ortadan kaldırıldığında, Gram negatif bakterilerin endolizinler tarafından parçalanabildiği gözlemlenmiştir (Hermoso 2003; Love 2020). Bakteri hücresi başına serbest bırakılan faj sayısı ve bu sürenin uzunluğu, bakteri hücresinin fizyolojik durumuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Bohannan ve Lenski 2000; Hadas 1997).

Şekil 4.3.1.: Bakteriyofajların yaşam döngüsü.



Kaynak: Bianchessi ve ark., 2024

Genleri bir bakteri suşundan diğerine aktarabilme özellikleri nedeniyle bakteriyofajlar birer genetik vektör olarak

tanımlanmaktadır. Bu aktarım transdüksiyon adı verilen süreçle, genelleştirilmiş veya özelleşmiş bir şekilde gerçekleşebilmektedir. Genelleştirilmiş transdüksiyon sırasında, litik faj kapsidleri, faj DNA'sı yerine rastlantısal bakteri genomik DNA parçalarıyla doldurulmaktadır (Bianchessi ve ark., 2024; Thierauf ve ark., 2009). Buna karşılık özelleşmiş transdüksiyon, bakteri genomuna entegre olmuş lizojenik fajların belirli bir entegrasyon bölgesine sahip olması nedeniyle, litik replikasyon döngüye geçiş sırasında kendi genomlarıyla birlikte belirli bitişik bakteri DNA dizilerini de çıkarmasıyla gerçekleşir. Bu nedenle oluşan faj yavruları, aynı bakteri genlerini yeni konak hücrelere taşıyabilmektedir (Bianchessi ve ark., 2024; Monteiro ve ark., 2019).

4.7. Bakterilerin Savunma Mekanizması

Bakteriler kendilerini ve genomlarını, mobil genetik elementler (MGE)'den ve bakteriyofajlardan korumak amacıyla bir takım savunma mekanizmaları geliştirmişlerdir. Fajlara karşı dirençli bakterilerin çoğunda bu direnç, fajın başlangıçta bağlandığı reseptör molekülünün kaybı veya modifikasyonu sonucu ortaya çıkar. Ayrıca bakteriler, enfeksiyona karşı fiziksel bariyerler oluşturarak faj girişini engelleyebilirler (Attrill ve ark., 2021; Wang ve ark., 2023). Bu modifikasyon ve mutasyonlar, reseptör moleküllerinin bakteri metabolizmasında rol alması nedeniyle bakterinin rekabet gücünü de zayıflatabilmektedir (Bohannan ve Lenski 2000; Lenski 1998). *Listeria monocytogenes* serovar 4b, hücre duvarı teyikoyik asitlerini tanıma reseptörü olarak kullanan fajlara karşı direnç göstermektedir. Bu direnç, teyikoyik asidin glikozilasyonunu kodlayan genin mutasyona uğraması ve teyikoyik asit ile lipoteyikoyik asit moleküllerinde galaktozun bulunmamasından kaynaklanmaktadır. (Sumrall ve ark., 2019; Wang ve ark., 2023). Hücre duvarının eksikliği, bakterilerin faj adsorpsiyonunu engelleyen önemli bir direnç mekanizmasıdır. (Ongenae ve ark. 2021; Wang ve ark., 2023). Jumbo fajlarda

reseptörler kaybı veya yapısal değişiklikler (örneğin lipopolisakkarit ve tip 5 pili), fajın *Pseudomonas aeruginosa* PA5oc' adsorpsiyonunu engellemektedir. Ayrıca, *P. aeruginosa* PA1 suşlarında PA1S_08510 geni, O-antijen polimeraz WZY'yi kodlamaktadır. Faj dirençli PA1RG suşu, yüzeyinde O-antijeni bulunmaması nedeniyle reseptör olarak O-antijeni kullanan bakteriyofaj PaP1 adsorpsiyonunu engellemektedir (Li ve ark., 2018; Wang ve ark., 2023). Protein olgunlaşmasında rol oynayan enzimlerdeki mutasyonlar, faj enfeksiyonunun yayılmasını önlemek amacıyla da kullanılabilmektedir. *Streptococcus thermophilus'*ta, metiyonin aminopeptidazın katalitik aktivitesini bozan bir mutasyon, büyük olasılıkla virionun konak hücreye bağlanmasını engelleyerek geniş bir faj spektrumuna karşı direnç sağladığı gözlemlenmiştir (Egido ve ark., 2022; Labrie ve ark. 2019).

Fajlar, bakterilere aynı veya yakın akraba fajlar tarafından tekrar enfeksiyon oluşmasına karşı savunma mekanizmaları sağlamaktadır; bu olgu süperenfeksiyon dışlanması (SİE) olarak adlandırılır. Fajlar tarafından kodlanan çeşitli proteinler; bakteriyofajların reseptöre bağlanmasını, DNA enjeksiyonunu, kuyruk tüpünün plazma membranına nüfuz etmesini engelleyerek SİE mekanizmasının oluşmasına aracılık eder. SİE mekanizması, bitki ve hayvan virüslerinde de yaygın olarak gözlemlenmektedir (Wang ve ark., 2023).

Bazı fajlar, hücre yüzeyi reseptörlerini maskeleyen proteinler üreterek yeni faj enfeksiyonlarının gerçekleşmesini engeller. Bu strateji aynı zamanda, yeni oluşan fajların lize olmuş bakteri kalıntılarındaki reseptörlere bağlanarak inaktive olmalarını da önlemektedir (Egido ve ark., 2022). Genellikle profajlar, faj DNA'sının bakteri sitoplazmasına girişini engellemek amacıyla zarla bağlantılı veya zarla ilişkili proteinler sentezler (Egido ve ark., 2022; Labrie ve ark., 2010). Bu proteinler, DNA'nın hücre zarından

geçişini sağlayan kanalın oluşumunu engelleyerek, bakteri hücre duvarındaki peptidoglikanı parçalayan faj lizoziminin etkinliğini baskılayarak veya translokasyonu önlemek için enjeksiyon bölgesini çevreleyen proteinlerin konformasyonunu değiştirerek etki göstermektedir (Bondy-Denomy ve ark. 2016; Egido ve ark., 2022). Bakteriyofaj D3112 tarafından kodlanan gp05 proteini, bakteriyel tip 5 pilus birleştirme proteini PilB ile etkileşime girerek kuyruk lifi proteinleri (TFP)'nin birleşmesini engeller. *P. aeruginosa*'nın TFP'lerini reseptör olarak kullanan faj MP22, konak hücrenin yeniden enfekte edilmesini engellemektedir. T-even fajları, bakterileri enfekte ettikten sonra SİE mekanizmasını kurabilirler. T-even fajlarının konak hücreyi yeniden enfekte etmesi durumunda, T4 fajı Imm ve Spackle (sp) olarak adlandırılan iki protein sentezler. Bu proteinler, faj DNA'sının yaklaşık %50'sinin kapsid içinde kalmasını, geri kalan kısmının ise konak hücrenin periplazmik boşluğuna bırakılarak endonükleaz I tarafından parçalanmasını sağlar (Lu ve Henning, 1994; Wang ve ark., 2023). Imm proteini iç zar üzerindeki reseptöre bağlanarak DNA'nın sitoplazmaya transferini engellerken, sp proteini ise peptidoglikan tabakanın bozulmasını önlemektedir. Ayrıca ilk faj ürünü olan sp, faj kuyruğu diken proteini olan gp5 ile Sp-gp5 kompleksi oluşturarak gp5 aktivitesini inhibe eder. Konak lizozimi sayesinde peptidoglikan tabakanın bozulmasını engelleyerek faj kuyruğunun konak hücreye girmesini engellemektedir (Shi ve ark., 2020; Wang ve ark., 2023). Bazı fajların antisens ribonükleik asit (RNA)'sı, SİE ile ilişkili gen ekspresyonunu düzenleyerek SİE etki mekanizmasını etkileyebilmektedir (Ranade ve Poteete 1993; Wang ve ark., 2023).

Tablo 4.2.2.1.: Bakteriyofajlara karşı bakterilerin savunma mekanizmaları

Genel direnç mekanizması	Mekanizma	Tanım
Adsorpsiyon direnci	Bakteriyel reseptörlerin modifikasyonu	Hücre yüzey reseptörlerin mutasyonları, faj ile rekabet eden inhibitörler, reseptör molekülünü gizleyen polisakkarit desenlerinin değiştirilmesi yoluyla
	Biyofilmler	Bakteriler biyofilm oluşturduğunda fajın bakteriyel reseptörüne adsorpsiyonu kısıtlanır.
	Dış zar vezikülleri (OMV'ler)	Gram negatif bakterilerin dış zarının faj reseptörlerini içeren parçaları salgılanabilir ve yem görevi görerek faj adsorpsiyonuna ve daha az başarılı enfeksiyonlara yol açabilir.
Alımın engellenmesi	Profaj	SIE mekanizması: Diğer fajların bulaşmasını önlemek.
	Küçük moleküller	Antrasiklinler, aminoglikozitler ve viperinler: Bakteriler tarafından salgılanabilen anti-faj özelliği olan moleküllerdir.

Kısıtlama /engelleme	Engelleme değişikliği	Metiltransferaz, yabancı materyalden (özellikle viral DNA) ayırt etmek için konak DNA'sına metil grupları ekler ve restriksiyon endonükleaz viral DNA'yı tanır ve keser.
	CRISPR-Cas	Bakteriler, istilacı fajların kısa dizilerini (protospacer'lar) yakalar ve bunları kromozomlarına entegre eder (CRISPR dizisi). Sonraki faj enfeksiyonları için sistem, faj DNA'sını aktive eder ve parçalar.
Diğer mekanizmalar	Abortif enfeksiyon sistemleri ve CBASS	Hücreler, konak hücrelerinin hayatta kalması pahasına işlevsel virionların salınımını engeller (örneğin programlanmış hücre ölümünü başlatır).
	TA	Bakteriyel toksin, faj enfeksiyonunun ilerlemesini (fajın başarılı bir şekilde çoğalmasını veya birleşmesini) önleyecek şekilde bir metabolik gecikmeye neden olur.
	QS	QS ağının bazı oto-indükleyicilerinin varlığında faj adsorpsiyonu azalır.

Kaynak: *Bleriot 2024.*

Bakteriler siklik oligonükleotit bazlı anti-faj sinyal sistemi (CBASS) olarak adlandırılan bakteriyofaj savunma sistemine sahiptir. CBASS'de cGAS/DncV benzeri nükleotidtrasferazlar, faj enfeksiyonuna yanıt olarak siklik di- veya tri-nükleotit yapısında ikinci haberci moleküller sentezler. Bu durum, bakteri hücresinin kendisini öldürmesine (abortif enfeksiyon) yol açan efektör proteinlerin sentezlenmesini sağlar (Lau ve ark., 2020).

Bakteri hücresi faj replikasyonunu engellemek için, kısıtlama sistemi (Restriction-Modification Systems, RM) sistemleri, ABİ sistemi, CRISPR-Cas adaptif bağışıklık sistemlerini kullanmaktadır. RM sistemleri, faj enjeksiyonundan sonra devreye giren ve konaktaki faj replikasyonu ile mücadele eden savunma sistemidir. Ancak RM sistemleri, yanlış tanıma nedeniyle kendi DNA'sının kesilmesine neden olabilmektedir (Hu ve ark., 2020; Wang ve ark., 2023). RM sistemi, enjeksiyondan sonra faj DNA'sını tanıyıp yok etmek amacıyla, konak hücrenin kendi DNA'sını yabancı DNA'dan ayırt etmektedir. (Hampton ve ark., 2020). RM sistemlerinde, bakteri yabancı genetik materyale özgü bir DNA endonükleaz ve konak genomunun bölünmesine karşı DNA metilaz kodlamaktadır (Arber ve Linn, 1969; Lau ve ark., 2020; Wilson ve Murray, 1991). RM dört grupta sınıflandırılmaktadır (Rao ve ark., 2014). Tip 1-3 RM sistemleri, hem restriksiyon endonükleaz (REaz) hem de metiltransferaz (MTaz) kodlayan genlerden oluşurken, tip 4 RM sistemi yalnızca REaz ile ilişkili genleri içermektedir. MTaz, değiştirilmemiş yabancı DNA'yı ayırt etmek için kendi DNA tanıma bölgesini metiller. Buna karşılık REaz, metillenmiş yabancı faj DNA'sının fosfodiester bağlarını keser. Böylece faj DNA'sı parçalanarak konak hücrede replikasyonu engellenir. (Kobayashi. 2001; Oliveira ve ark. 2014;). Ayrıca Streptomyces coelicolor'daki faj büyüme sınırlama (Pgl) sistemi, fajın konak bakteriyi enfekte etmesinin ardından faj DNA'sı değiştirilip ve metillenip salınmaktadır. Salınan bu fajlar, diğer bakteri hücrelerini

enfekte edebilmektedir. Ancak bakteri hücresi bu metillenmiş DNA'yı tespit ederek kesebilmektedir. İlk enfekte olan bakteri hayatta kalmasa da bu uyarı mekanizması sayesinde aynı popülasyondaki enfeksiyona karşı korunması sağlanmaktadır (Hampton ve ark., 2020). Hem RM sistemleri hem de düzenli aralıklarla yerleştirilmiş (CRISPR)–CRISPR ilişkili protein (Cas) sistemleri, belirli dizileri tanıyarak faj DNA'sını kesme kapasitesine sahiptir. Tip III CRISPR\Cas sisteminde, çok proteinli efektör kompleksi yalnızca hedef DNA ve RNA'yı tanıyarak kesmekle kalmaz aynı zamanda hedefe bağlanmayı takiben 3'-5' bağlı oligoadenilat yapısında ikinci haberci molekülleri de sentezlemektedir (Kazlauskiene ve ark., 2017; Koonin ve ark., 2017; Lau ve ark., 2020; Niewoehner ve ark., 2017; Pyenson ve Marraffini, 2017). Ancak CRISPR–Cas sistemi, geçmiş faj karşılaşmalarının hafızasını oluşturarak bu hafızaya dayalı diziye özgü, yani 'adaptif' nitelikte bir bağışıklık yanıtı sağlamaktadır (Barrangou ve ark. 2007; Hampton ve ark., 2020). CRISPR-Cas sistemlerinde protospacer bitişik motifi (PAM), Cas proteinlerinin yabancı genetik materyali doğru şekilde tanımasını sağlayarak otoimmünitenin önlenmesinde kritik bir rol oynar. Fajların gerçekleştirdiği noktasal mutasyonlar, CRISPR-Cas sistemlerinden kaçmasına olanak tanırken konak genlerinin bölünmesine de engel olabilmektedir (Marraffini ve Sontheimer. 2010).

Abortif enfeksiyon (ABI) bağışıklık sistemi, bakteriyofaj enjeksiyonunun orta ve geç evresinde aktive olmaktadır. Bu sistemde bakteriler kendi metabolizmalarını inhibe ederek büyümelerinin durmasına ve sonunda ölmelerine yol açmakta, böylece fajların olgunlaşmasını ve salınmasını engellemektedir. Toksin antitoksin (TA) sistemleri ise ABI bağışıklık sistemine aracılık edebilmektedir. TA sistemleri; bakterilerin büyümesini, biyofilm oluşumunu, genom stabilitesinin korunmasını ve uykuda kalma durumunu kontrol etme gibi işlevlere sahiptir (Wang ve ark.

2023; Wen ve ark. 2014). TA sistemleri, antitoksinin toksine karşı etki gösterdiği mekanizmaya göre sekiz farklı türe (I–VIII) ayrılmaktadır. Tip I antitoksinler, toksinlerin tamamlayıcı mRNA'larına bağlanarak onları nötralize eden RNA molekülleridir. Buna karşılık tip II antitoksinler, kendilerine özgü toksin proteinlerini doğrudan bağlayıp inhibe eden proteinlerden oluşmaktadır. Psödoknot RNA'larla temsil edilen tip III antitoksinler, protein toksinlerine bağlanır ve nötralize eder. Tip IV TA sistemlerinde antitoksinler proteindir, ancak toksinlere bağlanmak yerine hücresel hedefleri toksinlerden korur veya etkilerini tersine çevirir. Tip V antitoksinler, toksin mRNA'sını parçalayarak birikimini önleyen endonükleaz görevi görür. Tip VI antitoksinler, protein toksinlerinin parçalanmasını kolaylaştıran adaptör görevi gören proteinlerdir. Tip VII antitoksinler, translasyon sonrası modifikasyonlar yoluyla protein toksinlerini etkisiz hale getirir. Son olarak, tip VIII antitoksinler, antisens RNA görevi görerek veya CRISPR RNA'sını taklit ederek RNA toksin ekspresyonunu baskılamaktadır (Murtazalieva ve ark., 2024).

Pek çok bakteri türü, hücre yoğunluğuna bağlı olarak gen ekspresyonunu düzenleme yeteneğine sahiptir. Bu süreçte, otoindüktör adı verilen sinyal molekülleri çevreye salınarak hücreler arası iletişim sağlamaktadır. Popülasyon yoğunluğu arttıkça, otoindüktörler hücre dışında birikir ve bu birikim bakteriler tarafından algılanabilir; bu olguya çoğunluk algılama (Quorum Sensing, QS) denir. QS, sinyal sentaz (AI) adı verilen ekstraselüler sinyal moleküllerinden ve reseptörlerden oluşmaktadır (Papenfort ve Bassler. 2016). AI popülasyon yoğunluğunu düzenlemede ve ilgili reseptöre bağlanınca faj enjeksiyonuna direnmede görev alabilmektedir (Sun ve ark. 2021). QS, faj enjeksiyonuna direnmede iki farklı mekanizma üzerinden etkili olabilmektedir. İlk olarak QS, Cas genlerinin ekspresyonunu uyarmak amacıyla CRISPR-Cas sistemiyle iş birliği yapabilmekte veya hedef genlerin tanınmasını ve

kesilmesini desteklemektedir (Høyland-Kroghsbo ve ark, 2017; Bonsma-Fisher ve ark. 2018;). İkinci olarak faj reseptörlerini azaltarak faj adsorpsiyonunu engellemektedir (Wang ve ark. 2023). E. coli, N -asil -l -homoserin lakton (AHL) çoğunluk algılama sinyallerine yanıt olarak hücre yüzeyindeki λ reseptörlerinin sayısını azaltarak faj adsorpsiyon oranında 2 kat azalmaya neden olmaktadır (Høyland-Kroghsbo ve ark., 2013).

4.8. Bakteriyofajların, Bakterilerin Savunma Mekanizmalarına Karşı Geliştirdikleri Stratejiler

Bakteriyofajlar bakterilerin savunma sistemlerinden kaçabilmek için birtakım mekanizmalar geliştirmişlerdir. Bu mekanizmalar tablo 4.2.2'de kısaca özetlenmiştir.

4.9. Konakçıyı Tanıma ve Adsorpsiyonun Yeteneğinin Yeniden Kazanılması

Bakteriyofajlar; biyofilmler, kapsül katmanları, bakteri hücresinin dış zarı ve bu zarın dış katmanında bulunan lipopolisakkaritler gibi bariyerleri aşabilmek için çeşitli proteinler kodlamaktadır. Bu proteinler genellikle kuyruk liflerinde, kuyruk dikenlerinde veya taban plakalarında yer alır. Örneğin depolimerazlar, fajların polisakkaritler tarafından gizlenmiş reseptörlere erişmesini sağlayan enzimlerdir. Bazı durumlarda ise polisakkarit zinciri doğrudan reseptör görevi görür; bu durumda depolimeraz bu zinciri parçalayarak fajın hedefe bağlanmasını stabilize etmektedir (Bleriot 2024; Knecht 2020). Bakteriler reseptör ekspresyonunu devre dışı bırakarak, reseptörün yapısını değiştirerek veya reseptörü mikrobiyel ekzopolisakkaritler (EPS) tarafından oluşturulan fiziksel bariyerle maskeleyerek faj adsorbsiyonunu engelleyebilmektedir. Buna karşılık fajlar, bu savunma mekanizmalarını aşmak için yeni reseptörleri tanıma yeteneği geliştirebilir, depolimeraz enzimleri aracılığıyla EPS'yi parçalayabilir ve böylece konağı yeniden tanıma ve adsorbe etme kapasitesi kazanabilmektedir (Wang ve ark. 2023).

4.10. RM Sistemlerine Karşı Savunma Mekanizması

Bakteriyel RM sistemleri, metillenmiş faj genlerini hedef alarak kesmeyi amaçlar. Ancak fajlar, bu RM sistemine karşı kendi genlerini değiştirerek faj nükleik asitlerinin REaz tarafından kesilmesini engeller veya RM sistemini inhibe edebilme yeteneği olan Ocr proteini ve DNA A (ArdA) gibi kısıtlayıcı proteinler geliştirir (Wang ve ark. 2023).

4.11. CRSPR-Cas Sistemleri İçin Savuma Stratejileri

CRISPR-Cas sistemleri, fajlar tarafından çeşitli mekanizmalarla da etkisiz hâle getirilebilmektedir. Fajlar, PAM dizilerinde veya PAM dizilerine yakın protospacer bölgelerinin konumlarında (özellikle protospacerın tohum bölgesi) nokta mutasyonları veya delesyonlar edinebilirler (Tao, Wu ve Rao 2018). Alternatif olarak bazı fajlar, ilk olarak *P. aeruginosa* fajlarında tanımlanan anti-CRISPR (Acr) proteinlerini kullanmaktadır (Bondy-Denomy ve ark., 2012).

Genel olarak Acr proteinleri, crRNA–Cas kompleksinin hedef DNA'ya alınmasını kompleksi bağlayarak veya PAM bölgesini engelleyerek önler ya da endonükleaz alanını inhibe ederek DNA kesilmesini durdurur (Egido ve ark., 2022).

4.12. Abi Sisteminden Kaçış

Abi mekanizmaları fajlar tarafından da etkisiz hale getirilebilir. Fajlar, antitoksini parçalayan proteazı inhibe ederek veya kendi antitoksin analoglarını sentezleyerek toksin-antitoksin sistemlerinden kaçınabilmektedir. Ayrıca, nükleik asit metabolizmasında görev alan genlerde meydana gelen mutasyonların, *Lactococcus* türleri gibi bazı bakterilerde toksin-antitoksin sisteminden kaçışta etkili olduğu gösterilmiştir (Egido ve ark., 2022).

Tablo 4.2.2.: Bakteriyofajların bakteri savunma sistemlerine karşı geliştirdiği direnç mekanizmaları

Mekanizma	Tanım	Hedef
Bakteri yüzeyine alternatif adsorpsiyon	Reseptörün mutasyona uğramış versiyonunun veya bazen tamamen farklı bir reseptörün tanınmasını sağlayan mutasyonlar edinilerek reseptör bağlayıcı proteinin (RBP) modifiye edilmesi.	Alıcı
Bakteriyel kapsül bozulması	Depolimerazlar gibi enzimler, fajların bakteri kapsüllerinde bulunan hücre dışı polisakkaritleri bozulmasına olanak tanır. Bazı fajlarda, RBP'lerin kendileri de içsel depolimeraz aktivitesine sahiptir.	Kapsül
Abi'den Kaçış	Fajda spesifik genlerin mutasyonu	Abi sistemleri
Kısıtlama değişikliğinden kaçınma	Değiştirilmiş bazları içeren kısıtlama hedeflerinin sayısının azaltılması veya maskelenmesi.	RM sistemleri
TA'dan Kaçış	Normalde antitoksini parçalayacak veya kendi antitoksin proteinini kodlayacak bir proteazın inhibisyonu.	TA sistemleri
CRISPR-Cas'tan Kaçınma	1, tek nükleotid değiştirme (PAM, protospacer bitişik motif) 2, protospacer bölgesinde veya PAM'a bitişik korunan motifte tam silinme, 3 anti CRISPR sistemleri (acr-aca)	CRISPR-Cas sistemleri

Kaynak: Bleriot 2024.

4.13. QS Sistemine Karşı Savunma Mekanizmaları

Bakteriyofajların, bakterilerin QS sistemine karşı geliştirdikleri savunma mekanizmaları arasında; anti-reseptör ekspresyonu ve fajların lizis döngüsüne girmesini sağlamak için Cl reseptörüne bağlanmaları, AI'lere bağlanabilen reseptörleri sentezlemeleri veya AI'lerin ilgili QS reseptörlerine bağlanmasını engellemek amacıyla AI benzeri proteinler üretmeleri yer almaktadır (Wang ve ark. 2023).

5. BAKTERİYOFAJLARIN GIDA ALANINDA KULLANIM ALANLARI

Bakteriyofajlar, gıda güvenliğini sağlamak amacıyla dört farklı aşamada kullanılabilmektedir. İlk olarak, hayvanların yetiştirilmesi sırasında ve kesimle beraber kontaminasyon riskinin azaltılması amacıyla uygulanmaktadır. İkinci olarak ise, bakteriyofajlar, doğrudan gıda işleme sırasında uygulanarak kolonizasyonun azaltılması amaçlanmaktadır. Üçüncü olarak da gıda işleme sırasında ve depolanmasında kullanılan ekipmanlarda biyofilmler oluşmaktadır. Özellikle temizlenmesi zor olan ekipmanlarda oluşan biyofilmlere karşı bakteriyofajlar kullanılmaktadır. Son olarak da bakteriyofajlar, gıda maddelerinin saklama koşullarında gıda maddelerinin korunması amacıyla kullanılabilmektedir (Sillankorva ve ark., 2012).

Bakteriyofajların terapötik kullanımı çeşitli avantajlar sunmaktadır:

- Litik fajlar, bakterileri öldürme mekanizmaları bakımından antibiyotiklerden farklı özellik gösterdiği için MDR taşıyan patojenlere karşı etkilidirler. Bu nedenle antibiyotiklerle kombine olarak uygulanmaları mümkündür.
- Fajların konakçı tanıma mekanizması, faj kuyruk liflerinin bakteriyel reseptörlerle spesifik etkileşimleri

aracılığıyla gerçekleşmektedir (Taslem Mourosi 2022). Fajların tek bir bakteri türü veya tek bir tür içindeki alt grubu enfekte edebildiğinden dolayı normal flora üzerinde çok az veya hiçbir etkilerinin olamaması beklenmektedir.

- Fajlar hedef bakteride çoğaldığından dolayı sadece ihtiyaç duyulan bölgede birikim yapmaktadırlar,
- Fajlar çevrede bol miktarda bulunduklarından dolayı genellikle izole edilmeleri kolay olduğu için dirençli bakteri türüne karşı faj seçmek basittir. Bu da yeni bir antimikrobiyal keşfinin kolay ve ucuz olabilmektedir.
- Zor enfeksiyonlarla ilişkilendirilen biyofilmleri parçalayan enzimler kodlayabildikleri nedeniyle, fajlar diğer antimikrobiyallerin erişimini kolaylaştırabilir.
- Birden fazla bakteriyel patojeni hedeflemek amacıyla, farklı faj türleri birleştirilerek kombine fajlar uygulanabilir.
- Fajlar, konak hücreleriyle evrimleştiği için yeni ortaya çıkan dirençli bakteri suşlarına uyum sağlayabilirler.
- Konak hücrelerde kendini çoğaltabilme yetenekleri sayesinde, yüksek konsantrasyonlarda üretilebilmeleri mümkün olup diğer antimikrobiyallere kıyasla potansiyel olarak daha ucuzdur.
- Fajların invivo olarak stabil bir şekilde kalma potansiyelleri vardır (Merril 1996; Nikolich 2020).
- Fajlar zayıf immünojenler olarak sınıflandırılmakta olup olumsuz immünolojik yanıtların ortaya çıkması olası değildir (Nikolich 2020).

Bakteriyofajların uygulanması bazı sınırlamalara sahiptir ve bu durum bakteriyofaj uygulamasında dikkate alınmalıdır. Başlıca dezavantajlar şunlardır:

- Birçok faj, dar bir litik spektruma ve sınırlı konak aralığına sahiptir. Bu nedenle tek bir faj, bakteriyel patojen içindeki çeşitliliği tedavi etmek için kullanılmamaktadır.
- Bakteri suşları, zamanla fajlara karşı direnç geliştirebilmekte olup tedavinin etkinliğini azaltabilmektedir.
- Aynı bakteriyel enfeksiyon için farklı coğrafi bölgede bulunan hastalığın tedavisi amacıyla farklı faj türlerine ihtiyaç duyulabilir.
- Faj karışımlarının ortaya çıkan dirençli bakteri suşlarını tedavi edebilmek için sürekli olarak yenilenmesi gerekmektedir.
- Faj bankalarının oluşturulması, sürdürülmesi ve etkin şekilde kullanılması, güvenlik testlerinden geçirilerek onaylı bir tedavi protokolüne uygun hale getirilmesi hem karmaşık hem de maliyetli bir süreçtir.
- Faj karışımlarının bileşenlerini çoğaltarak terapötik spektrumlarını genişletmek, faj terapilerinin büyük ölçekli üretimini hem teknik olarak karmaşık hem de ekonomik açıdan maliyetli hâle getirebilmektedir.
- Tedavilerde kullanılan fajlara karşı insan bağışıklık sisteminin nasıl tepki verdiği tam olarak anlaşılamamış olup fajların potansiyel etkinliği engellenebilir veya fajlar istenmeyen bağışıklık tepkilerine neden olabilirler

(Burrowes 2011; Loc-Carrillo 2011; Monteiro 2019; Kortright 2019; Gorillo 2019; Nikolich 2020).

- Besin zinciri içinde, virülans genleri taşıyan bakteriyofajların varlığı, bu genlerin bakteriyel patojenlere aktarılması ve böylece virülanslarının veya patojenitelerinin artması olasılığı konusunda endişelere yol açmaktadır (Oh ve ark, 2017).
- Toksin üretimi: Bazı bakteriyofajlar, bakteriyel konaklarını enfekte ettikten sonra toksinler de dâhil olmak üzere çeşitli virülans faktörlerini kodlayan genleri bünyelerinde taşırlar. Bu toksinler, bakterilerin patojenitesini (hastalık yapma yeteneğini) artırabilir ve insanlarda hastalığın şiddetlenmesine katkıda bulunabilir (Beres ve ark., 2002; Trząskowska ve ark., 2025). Ayrıca, enfeksiyon sürecinde aktarılan özel genetik elementler olan faj kodlu lokuslar; bakteriyel antijeniteyi, toksisiteyi ve metabolik kapasiteyi modüle edebilir. Böylece bakterinin temel özelliklerini ve davranış biçimlerini doğrudan değiştirebilmektedir (Trząskowska ve ark., 2025; Zajdowicz, 2022).
- Yan ürünler ve bağışıklık tepkisi: Bakteriyel konaklar içinde çoğalan fajlar ve ardından gelen lizis, endotoksinler ve diğer pro-enflamatuar moleküller gibi bakteriyel bileşenleri serbest bırakır. Bu yan ürünler bağışıklık tepkilerini tetikleyebilir, önceden var olan enfeksiyonları şiddetlendirebilir ve hastalık semptomlarını yoğunlaştırabilir. Dahası, faj-bakteri etkileşimleri sırasında pro-enflamatuar aracıların baskılanması, fagositoz yoluyla yeterli bakteri temizliğini engelleyebilir. Kapsamlı kanıtlar, litik bakteriyofajların memeli bağışıklık sistemlerini önemli

ölçüde etkilediğini göstermektedir; bu olgu özellikle faj terapisinde önemlidir (Cieslik ve ark, 2021; Trząskowska ve ark., 2025)

- Genetik değişim ve antibiyotik direnci: Fajlar, antibiyotik direnç genleri de dahil olmak üzere bakteri popülasyonları arasında yatay gen transferini kolaylaştırır. Bu genetik değişim, antibiyotik dirençli enfeksiyonların ortaya çıkmasına ve yayılmasına katkıda bulunarak önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (Schneider 2017; Trząskowska ve ark., 2025).
- Spesifik fajlar, insan vücudunda dopamin üretiminde rol oynayan genleri bozabileceği ve bu nedenle Parkinson hastalığına neden olabilmektedir. Örneğin; *Proteus* fajı, VB-PmiS-Isfahan, *Escherichia* fajı phiX174 ve *Lactobacillus* fajı Sha1 (Zhao ve ark., 2025).
- Virulans genleri taşıyan fajların varlığında bu genlerin bakterilere aktarımları gibi dezavantajları bulunmaktadır (Oh ve ark., 2017).

5.1. Gıda Üretiminde Kullanılan Hayvanların Yetiştirilmesi Sürecinde Bakteriyofaj Uygulamaları

Hayvancılıkta yüksek dozlarda ve uzun süreli antibiyotik kullanımı, hayvanlarda gastrointestinal dengenin bozulmasına ve patojenlerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesine neden olmuştur. Yeni bir antibiyotik geliştirildiğinde, buna karşı direnç mekanizmalarına sahip bakterilerin ortaya çıkması kaçınılmaz bir süreçtir (Lai ve ark., 2022; Jiang ve ark., 2024). Mevcut çalışmalar, toplam 4043 antibiyotik direnç genin varlığını ortaya koymaktadır. Bu genler arasında beta-laktamlara karşı 726 gen, glikopeptitlere karşı 510 gen, tetrasiklinlere karşı 307 gen ve aminoglikozitlere karşı 193 direnç geni tespit edilmiştir (Jiang ve ark., 2024; Sabino ve ark., 2019). Gıda amacıyla yetiştirilen hayvanlarda antibiyotik

kullanımının dezavantajları, bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesiyle sınırlı değildir. Aynı zamanda hayvansal ürünlerde kalıntı bırakma riski bulunmaktadır. Bu nedenle antibiyotik uygulamalarından sonra arınma süresinin beklenmesi gerekmektedir. Ayrıca antibiyotik kullanımına bağlı kalıntı ve direnç gelişimi, tüketicilerde hayvansal ürünlerin güvenilirliğine yönelik ciddi endişeler oluşturmaktadır (Dias ve ark., 2013).

Hayvancılığın gelişimi ve sektörün sürdürülebilirliğinin sağlanabilmesi için antibiyotiklere alternatif stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu doğrultuda, bitkisel metabolitler, probiyotikler ve asitlendiriciler gibi çeşitli yem katkı maddeleri geliştirilmiştir. Ancak söz konusu katkı maddeleri bazı dezavantajları içermektedir. Örneğin, metabolitlere sahip bitkilerin izolasyonu ile bu metabolitlerin saflaştırılması karmaşık ve maliyetlidir. Ayrıca metabolitler, aerobik koşullarda oligomerlere parçalanmaya eğilimlidir. Bitkisel metabolitler, tripsin ve lektinler gibi antinutrisyonel faktörlerin varlığında besinlerin sindirimini ve emilimini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Probiyotikler ise bağırsaklardaki geçiş süresini hızlandırabilmektedir. Ancak bağırsak mikrobiyotasının stabilitesini korumak her zaman mümkün olamamaktadır. Asitlendiriciler ise yemlerde bulunan alkali bileşenler tarafından kolaylıkla nötralize edilmekte olup patojenlere karşı sınırlı bir inhibisyon kapasitesine sahiptir (Jiang ve ark., 2024).

5.1.2. Bakteriyofajların Yem Katkı Maddesi Olarak Uygulanmasına Yönelik Araştırmalar

Yem katkı maddesi olarak mikrokapsüllenmiş bakteriyofaj uygulamasının piliç yetiştirme dönemindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, 100 günlük piliçler kullanılmıştır. Piliçler kontrol ve deney grupları olarak ikiye ayrılmıştır. Deney grubunda, *Salmonella* enteriditis ile enfekte edilen hayvanlara bakteriyofaj fi (Φ) uygulanmıştır. Bakteriyofaj Φ uygulanan grupta,

Salmonella kolonizasyonunun yetiştirme döneminin büyük bir kısmında azaldığı, dışkı ile atılımın ise yetiştirme döneminin 2., 4., ve 5. haftalarda anlamlı şekilde düştüğü bildirilmiştir. Buna ek olarak, çiftlikte *Salmonella* kontaminasyonunun tamamen ortadan kaldırıldığı bildirilmiştir (Lorenzo-Rebenaque ve ark., 2022).

Bakteriyofajların *Salmonella* ile enfekte piliçler üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, 1. gruba 0. günden 28. güne kadar normal diyet, 2 gruba 0. günden 28. güne kadar normal diyet + 0,3 gram (g)/ kilogram (kg) kolistin, 3. gruba 1. günden 13. güne kadar normal diyet ve 14. günden 28. güne kadar normal diyet + 0,4 g/kg kolistin, 4 gruba 0. günden 28. güne kadar normal diyet + 1 g/kg bakteriyofaj, 5. gruba ise 0. günden 28. güne kadar bazal diyet + 1,5 g/kg bakteriyofaj uygulanan 15 adet tavuklar 13. günde *Salmonella enterica* serovar Enteritidis enfekte edilmiştir. Tavuk sayısı 15 adet kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Kontrol grubu ile enfekte hayvanlar aynı kafeste tutulmuşlardır. En düşük *Salmonella* sayısının 1,5 g/kg bakteriyofaj içeren rasyonu tüketen hayvanlarda olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, sekumdaki toplam koliform bakteri sayısının kolistin ve bakteriyofaj uygulanan gruplarda en düşük seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, tavuk yemlerine bakteriyofaj ilavesinin *Salmonella*'nın yayılmasını önemli ölçüde engellediği bildirilmiştir (Sarrami ve ark., 2023).

Yapılan başka bir çalışmada, *Salmonella enterica* serovar Typhimurium ile enfekte edilen domuz yavrularına bakteriyofaj ilave edilmiş yemin verilmesinin, enfekte hayvanların büyüme performansını artırdığı bildirilmiştir (Won ve ark., 2021).

2021'de Jeong ve ekibi, Holstein buzağılarında %0,1 β-mannanaz ve %0,1 bakteriyofaj takviyesinin büyüme performansına etkilerini incelemiş, bakteriyofaj takviyesinin hayatta kalma oranını artırma eğilimi gösterdiğini, β-mannanazın ise yem alımını ve vücut ağırlığı artışını desteklediğini bildirmiştir (Jeong ve ark., 2021).

5.1.3. Çiftlik Hijyeni, Dezenfeksiyon

Her türlü hayvancılık işletmesinde hayvan sağlığı ve çevre hijyeni; en az yemleme, genetik ve yönetim kalitesi kadar kritik bir bileşendir. Sağlıklı bir yetiştiricilik, ancak hijyenik koşulların sağlanmasıyla mümkündür ve bu durum, üretim sürecinin kalitesinde göz ardı edilemeyecek bir faktördür.

Hayvan sağlığı yönetimi; önleyici uygulamalar, aşılama stratejileri, hastalık kontrol önlemleri ve risk yönetimi yaklaşımları ile bütüncül olarak ele alınmalıdır. Ancak günümüzde birçok işletme, bu stratejileri ve hijyen protokollerini yeterince benimsememiş veya tam anlamıyla uygulamamaktadır. Oysa etkin bir sağlık yönetimi; sadece zootekni ve veterinerlik konularını değil, aynı zamanda ekonomik verimliliği, ürün kalitesini ve çevresel koşulları da kapsamalıdır.

İşletme genelindeki hijyen seviyesi, hayvan refahının en önemli göstergelerinden biridir. Bu seviye; tesislerin fiziksel durumu, işletme sahiplerinin yönetim stratejileri, iklim koşulları ve hayvan davranışları ile doğrudan ilişkilidir (Can 2020).

Shahdadi ve ark. (2023) tarafından yapılan bir derlemede, bakteriyofajların *Salmonella* spp**.** üzerindeki etkisinin çevresel faktörlerden nasıl etkilendiği incelenmiş ve 22 çalışma dahil edilmiştir. Analizler, bakteri dozu, faj dozu ve sıcaklıktaki her bir birimlik artışın sırasıyla *Salmonella* sayısını yaklaşık %7, %20 ve %1 artırdığını göstermiştir. Ayrıca, vahşi tip fajların ticari fajlara göre daha etkili olduğu belirlenmiştir.

Tavuk çiftliklerinde temizlik ve dezenfeksiyon amacıyla dört farklı bakteriyofaj kullanılmıştır. Dezenfeksiyon işlemi 24 saat ara ile iki kez uygulanmıştır. İlk dezenfeksiyon uygulamasının ardından *Salmonella* miktarında %64'lük bir azalma gözlemlenirken, ikinci

uygulama sonrası *Salmonella* kolonilerinin ortadan kaldırıldığı tespit edilmiştir (Sevilla-Navarro ve ark., 2024).

Tavuk kümeslerinden toplanan dışkı örneklerinden *Salmonella enterica* serovar Enteritidis*, Salmonella enterica* serovar Typhimurium IC ve *Salmonella enterica* serovar Typhimurium suşları konakçı olarak kullanılarak üç farklı faj izole edilmiştir. İzole edilen fajlar, tavuk kümesinde talaş, plastik yüzeyler ve içme suyuna uygulanmıştır. Sonuçlarda, içme suyunda *Salmonella* sayısında 2,80 $\log_{10}$, talaşta 2,30 $\log_{10}$ ve plastik yüzeylerde 2,31 $\log_{10}$ azalma gözlemlenmiştir (Evran ve ark., 2022).

5.1.4. Bakteriyofajların Hayvanlarda Terapötik Kullanımı

Farklı çiftliklerden inek gübrelerinden izole edilen bakteriyofajların belirli sıcaklık koşullarına (-20, 37 ve 62 ℃) dayanabildiği ve dar bir konakçı aralığına sahip olduğu tespit edilmiştir. Araştırmalar, bu bakteriyofajların STEC suşlarının ekolojisinin şekillenmesinde etkili olabileceğini göstermiştir. Bu durum, hayvanlarda antibiyotik kullanılmadan uygulanan tedavi yöntemleri açısından potansiyel olarak yararlı olabileceğini göstermektedir (Quintela ve ark., 2023). Bakteriyofajlar farklı formlarda kullanılmaktadır. Komárková ve ark. (2025), tarafından yapılan bir çalışmada *Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa)* ve *S. aureus*'a karşı *Pbunavirus* ve *Kayvirus* cinsinden bakteriyofajlar karıştırılarak tablet formuna getirilmiştir. Tabletin dozaj birimlerinin homojenliği üç ay boyunca korunabilmektedir. Çalışma sonucunda, bakteriyofaj etkinliğinin oda sıcaklığında uzun süreli olarak stabil kaldığı bildirilmiştir.

Yapılan bir çalışmada, Shiga toksin üreten *E. coli* (STEC), O157 ve O157 olmayan gruplar dahil olmak üzere litik bakteriyofajlar 25 kez farklı STEC suşlarında çoğaltılmıştır. Bu çoğaltma işlemi sonucunda elde edilen fajın, ilk elde edilen faja kıyasla STEC popülasyonunu daha etkili bir şekilde baskıladığı

tespit edilmiştir (Mangieri ve ark., 2025). Başka bir çalışmada, litik fajlar vB_EcoS_Ace (Ace) ve vB_EcoM_Shy (Shy) kullanılarak STEC suşunun büyümesi incelenmiştir. Çalışmada, Ace bakteriyofajının Shiga toksini üretimini tetiklemediği ve tek doz uygulamada bakteriyofajlara duyarsız mutantların oluşmadığı gözlemlenmiştir. Ancak faj tekrar uygulandığında, 24 saat sonunda bakteriyofajlara duyarsız mutantların oluştuğu bildirilmiştir (Pinto ve ark., 2021). Buzağılarda kolibasilloz patojenlerine karşı antibiyotiklerle birlikte kullanım durumunda sinerjik etkilerini incelemek amacıyla yapılan çalışmada, atık sulardan dört farklı bakteriyofaj izole edilmiştir. İzolasyon sırasında *E. coli* 4, *E. coli* 26 ve *E. coli* 46 suşları konak olarak kullanılmıştır. İzole edilen bakteriyofajların *Caudoviricetes* sınıfına ait oldukları ve litik etki gösterdikleri belirlenmiştir. Çalışma sonucunda, ampisilin, gentamisin ve kolistin ile kullanılan bakteriyofaj karışımının vakaların %75'inden fazlasında sinerjik etki sağladığı bildirilmiştir (Alexyuk ve ark., 2025).

Ayrıca, yeni doğan buzağılardan izole edilen çoklu antibiyotik direncine sahip STEC izolatlarına karşı *Myoviridae* ailesinden Tequatrovirus'a ait, özdeş 5 proteini içeren ıb_pec2 bakteriyofajı uygulanmıştır. Yapılan bu çalışmada, ıb_pec2 bakteriyofajının STEC izolatlarının çoğunu lize edebildiği ve antibiyotiklere alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir (Inbaraj ve ark., 2023). Aynı yıl Alomari ve arkadaşları, Holstein buzağılarında *Lactobacillus* spp. içeren probiyotik fitillerle birlikte uygulanan *E. coli*'ye özgü fajların (Φ26, Φ27, Φ29) ishal süresini kısalttığını, 24–48 saat içinde tamamen ortadan kaldırdığını ve bağışıklık yanıtını güçlendirerek enfeksiyona karşı direnci artırdığını göstermiştir (Alomari ve ark., 2021). Boydak ve ekibi 2025 yılında, koyun çiftliği kanalizasyonundan izole edilen IA-38 fajının profilaktik ve terapötik uygulamalarının kuzularda *E. coli* K99 kaynaklı ishali antibiyotik tedavisine benzer şekilde

azalttığını, ancak bakterinin tamamen ortadan kaldırılamadığını rapor etmiştir (Boydak ve ark., 2025).

Yapılan bir çalışmada, beş bakteriyofajdan oluşan StaphLyse™ marka bakteriyofaj karışımının etkinliği araştırılmıştır. Çalışmada farelerde mastitise yakalanmaları sağlanmış ve enfeksiyondan 8 saat sonra bakteriyofaj karışımı uygulanmıştır. Sonuçlar, tek doz uygulamanın enfeksiyona karşı etkili olduğunu, iki doz uygulamanın ise daha belirgin bir etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, bakteriyofajın profilaktik olarak enfeksiyon yapılmadan 4 saat önce uygulanması da etkili bulunmuş ve bakteri yükünde meme bezi başına yaklaşık 4 $\log_{10}$ azalma sağladığı bildirilmiştir (Brouillette ve ark., 2023). Pyzik ve arkadaşları 2024 yılında, uzuv ve toynak lezyonları bulunan sığırlardan elde edilen bakteriyofajların *Staphylococcus* spp. suşlarına karşı geniş bir aktivite spektrumu sergilediğini ve özellikle *Myoviridae* benzeri fajların güçlü etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Pyzik ve ark., 2024). Guo ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı çalışmada, süt çiftliği kanalizasyonundan izole edilen üç fajdan (vB_EcoM_SYGD1, vB_EcoP_SYGE1 ve vB_EcoM_SYGMH1) oluşan kokteylin mastitisli ineklerde bakteri, somatik hücre ve inflamatuar faktör sayısını azalttığı, mastitis semptomlarını hafiflettiği ve antibiyotik tedavisine benzer etki gösterdiği bulunmuştur (Guo ve ark., 2021).

S. aureus, antibiyotik direnci ve biyofilm oluşumu nedeniyle yanık yaralarında tedavisi güç enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, domuz ve ex vivo insan deri modellerinde bakteriyofajların fusidik asit antibiyotiği ile karşılaştırmalı etkinliği araştırılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre, her iki modelde de bakteriyofaj uygulaması bakteri yükünü azaltmıştır. İnsan deri modelinde tedavi sıklığının arttırılması bakteriyofaj etkinliğini yükseltirken, domuz modelinde bu etki gözlenmemiştir. Tüm

vakalarda bakteriyofaj tedavisi, fusidik asit antibiyotiğine kıyasla daha iyi sonuç vermiş ve bakteriyofajın profilaktik olarak uygulanmasının tedavi etkinliğini artırdığı bildirilmiştir (Molendijk ve ark., 2024).

Yapılan bir çalışmada, 3 *Caudovirales* faj ailesinden *Autographiviridae*, *Straboviridae* ve *Drexlerviridae* ailesine ait bakteriyofajlar, MRD sahip *Salmonella* suşları (*S.* Kentucky*, S*. Typhimurium ve *S.* Enteritidis) üzerinde izole edilmiştir. İzole edilen bakteriyofajlar liyofilize edilerek karışım hâline getirilmiş ve bir grup civcive uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, bakteriyofaj karışımı uygulanan civcivlerde herhangi bir klinik belirti gözlemlenmemiş, postmortem lezyonlar saptanmamış, ölüm oranı %0 olarak kaydedilmiş ve büyüme performansında iyileşmeler tespit edilmiştir (Nabil ve ark., 2024).

Bakteriyofajların *Salmonella enterica* subs. *enterica* serovar Typhimurium ile enfekte tavuklardaki etkinliğini belirlemek için yapılan bir çalışmada 420 adet tavuk kullanılmıştır. Negatif kontrol grubuna iki farklı bakteriyofaj uygulanmış olup pozitif kontrol grubuna ise bakteriyofajlar ayrı ayrı veya karışım halinde verilmiştir. Çalışmanın sonucunda enfeksiyondan 4 hafta sonra pozitif kontrol grubunda ölüm oranının %51,1 iken, iki bakteriyofajın uygulandığı grupta bu oranın %11,1 olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, her iki fajın birlikte verildiği grupta kilo alımı ve yemden yararlanma oranında artış tespit edilmiştir (Ngu ve ark., 2022).

Tavuklar üzerinde gerçekleştirilen 6 haftalık bir çalışmada kontrol grubu ile *Bacillus* cinsi bakterileri içeren probiyotik ve *Salmonella* fajları uygulanan grup karşılaştırılmıştır. Probiyotikler hem çevresel olarak hem de içme suyuna ilave edilerek verilmiş, fajlar ise yumurtalar kuluçkahanede çatladıktan sonra ve civcivlerin kümese ulaştığında iki kez püskürtme yoluyla uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda, probiyotik ve bakteriyofaj uygulanan grupta

ölüm oranı kontrol grubuna kıyasla %72 oranında azalmış, ağırlık ise %6,4 oranında artmıştır (Soffritti ve ark., 2025). Bu sonuçlar, bakteriyofaj uygulamalarının yalnızca bakteriyel patojenleri yok etmekle kalmayıp enfeksiyonları önlemede de etkili olduğunu göstermektedir (Alomari ve ark., 2021; Guo ve ark., 2021).

On tavuk çiftliğinden, 250 hasta etlik piliçten 26 *E. coli* izolatı elde edilmiştir. İzolatlar arasında en yaygın serotipler O78, O121:H7, O146:H2, O124, O113:H4, O112:H2, O1:H7, O55:H7, O2:H6, O91:H21 ve O26:H11 olarak tespit edilmiştir. Tüm izolatlar ampisilin, amoksisilin ve tetrasikline karşı dirençli bulunmuştur. Deneysel enfeksiyon çalışmalarında, faj ile tedavi edilen ve enfekte edilen grupta, vücut ağırlığı, ağırlık artışı ve yem dönüşüm oranında, enfekte–antibiyotik (doksisiklin) tedavili ve enfekte–faj+antibiyotik (doksisiklin) tedavili gruplara kıyasla anlamlı artış gözlenmiştir. Ayrıca tavukların akciğerlerindeki toplam canlı *E. coli* hücre sayıları altı grup arasında yüksek derecede anlamlı farklılık göstermiştir (Eid ve ark., 2022).

5.2. Gıdalar Üzerine Kullanımı

Gıda güvenliği ve sürdürülebilir gıda üretimi, insan, hayvan ve çevrenin sağlığını ve refahını korumayı amaçlayan Sürdürülebilir Kalkınma hedeflerinin önemli bir parçasıdır. Gıda kaynaklı hastalıklar, özellikle antimikrobiyal direnç krizi küresel ölçekte yayılırken, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Litik bakteriyofajlar, gıda endüstrisindeki mikrobiyolojik kontaminasyonu kontrol etmek için geleneksel kimyasal bazlı çözümlere göre birçok avantaj sunmaktadır. Hedef bakteri türlerine özgüllükleri, çevrede doğal olarak bulunmaları ve hayvanlar ve insanlarla biyolojik uyumlulukları bulunmaktadır. Fajlar, birçok gıda kaynaklı patojene karşı biyolojik dezenfeksiyon ve biyolojik koruma ajanları olarak etkili olduklarını gösterilmiştir (Garvey 2022)

Kesimhanede tavuk bagetlerinde yapılan çalışmada, atık sulardan izole edilen üç litik bakteriyofajın 4 °C'de 3 saat uygulanmasıyla *L. monocytogenes* sayısında 3,3 log kob/mL azalma sağlanmıştır (Cufaoğlu ve Ayaz, 2019). Kesimhaneden izole edilen çoklu ilaç dirençli *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı 4 *Caudovirales* takımına ait faj ile bir *Siphoviridae* ailesine ait fajın uygulanmasıyla sığır etinde bireysel olarak 2,0–3,3 log kob/g azalma sağlanmış, karışım uygulamasında ise 3,1–4,2 log kob/g azalma gözlemlenmiştir (Güngör ve ark., 2024). *Myoviridae* ailesine ait bir *S. aureus* bakteriyofajının biyofilmi parçalama etkisinin yanısıra çikolatalı süt, dana eti ve atom marulda sırasıyla 2,1 log kob/mL, 2,8 log kob/cm² ve 3,2 log kob/cm² azalma sağladığı bildirilmiştir (Lambuk ve ark., 2024).

Sifovirus morfolojisine sahip ve *Caudoviricetes* sınıfında yer alan SenitS01L ve SenrS01T fajları, sodyum aljinat ile hazırlanan olgunlaşmış peynir kaplamasına eklenmiştir. Çalışmada, kaplamanın *S. enterica*'ya karşı litik faj aktivitesini koruduğu tespit edilmiştir (Vila ve ark., 2024). Yapılan bir çalışmada, kümes hayvanlarının dışkıları ve sudan izole edilen, üçü *Siphoviridae*, ikisi *Microviridae* ailesine ait beş bakteriyofaj içeren bir karışım hazırlanmıştır. Bu karışım, 22 °C'de 48 ve 72 saat saklanan tavuk etlerinde *S.* Typhimurium sayısında sırasıyla 1,7 $\log_{10}$ kob/g azalma sağlamıştır. Ancak 22 °C ve 30 °C'de saklanan tavuk etlerinde, 24 saat sonunda azalma 1 $\log_{10}$ kob/g olarak gözlenmiştir (Aguilera ve ark., 2022). Çoklu ilaç direncine sahip *S. enterica* serovarı Typhimurium ile kontamine edilmiş, 4 °C'de saklanan tavuk göğsü parçalarına 1. ve 7. günlerde uygulanan faj karışımı, bakteri sayısında sırasıyla 0,9 ve 1,2 $\log_{10}$ kob/g azalma sağlamıştır (Jung ve ark., 2023). Azari ve ark. (2023), tarafından yapılan bir çalışmada *Rosemountvirus* cinsine ait *myovirüs* olan Rostam fajı, hem yumurta kabuğunda hem de sıvı yumurtalarda 4 °C'de 24 saat içinde *Salmonella* varlığını tespit sınırlarının altına düşürmüştür (Azari ve ark., 2023).

Yapılan bir çalışmada, şehir altyapı birimlerinden izole edilen *Caudoviricetes* sınıfı *Dhillonvirus* cinsine ait *E. coli* bakteriyofajı, et suyunda bakteri çoğalmasını inhibe ederek çoğalmanın 20 saat gecikmesini sağlamıştır. Bu faj, *E. coli* biyofilmlerini parçalayarak canlı bakterilerde 4,8 log azalma meydana getirmiştir. Ayrıca, sütte 6,20 log, pirinç lapasında 5,94 log ve sosiste 5,26 log kadar bakteriyi azaltabildiği bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2025). ETEC-faj-TG ve EHEC-faj-VP ile gerçekleştirilen çalışmalarda marul ve tavuk eti üzerinde bakteriyel azalma oranları değerlendirilmiştir. ETEC-faj-TG ile yapılan deneyde, marulda 4 °C'de bakteriyel azalma %70,07, 28 °C'de %62,76 olarak ölçülmüştür. Tavuk etinde ise 4 °C'de %52,79, 28 °C'de %58,49 olarak bulunmuştur. EHEC-faj-VP uygulamalarında ise 4 °C'de bakteriyel azalma %52,79, 28 °C'de %58,49 olarak kaydedilmiştir (Rizkinata ve ark., 2025).

Süt çiftliklerinden izole edilen *Podoviridae* ailesine ait iki bakteriyofajın 8 saat sonunda *S. aureus* sayısında 3 log azalma sağladığı tespit edilmiştir (Mohammadian ve ark., 2022). Ayrıca, çiğ sütten izole edilen *S. aureus* fajı ve atık sudan izole edilen *E. coli* 5823, *Klebsiella pneumoniae* 194 ve *S. sciuri* MM01 10 ile 100 MOI dozda konakçı fajları,ile kontamine edilmiş pastörize süte tek tek veya karışım hâlinde uygulandığında 1–8 log azalma sağladığı ve faj karışımı tek tek uygulamaya göre daha etkili olduğu belirlenmiştir (Imklin ve ark., 2024).

Şehir altyapı birimlerinden izole edilen *Herelleviridae* ailesine ait *Kayvirus* cinsindeki vB_SaRS_FS19-1 fajı, *S. aureus* JP19 ile kontamine edilmiş sosis ve süte farklı bakterilere eklenen faj oranı (MOI) değerlerinde uygulanmış ve etkili bir şekilde *S. aureus* sayısını inhibe ettiği bildirilmiştir (Yao ve ark., 2025). Nehir suyundan izole edilen *Segzyvirus* cinsinden SJW01A fajı, sütte hem 4 °C hem de 25 °C'de *Salmonella* kontaminasyonunu önemli ölçüde

azaltmıştır. 4 °C'de süt içerisindeki *Salmonella* miktarı 4,2 $\log_{10}$ iken bir gün sonra *Salmonella* tespit edilememiştir. 6,3 $\log_{10}$ kob/mL başlangıç miktarında ise 48 saat sonunda 3,6 $\log_{10}$ kob/mililitre (mL) azalma sağlanmıştır. 25 °C'de ise 12 saat sonunda *Salmonella* miktarı kontrol grubuna göre 2,5-3,6 $\log_{10}$ daha düşük bulunmuştur (Abdelsattar ve ark., 2021).

Luria-Bertani besiyeri ve yağsız çiğ sütte antibiyotik ile bakteriyofaj kombinasyonu ve bakteriyofaj karışımının etkinliği araştırılmıştır. ½ minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) ampisilin ile uygulanan bakteriyofaj karışımının besiyerinde tek tek uygulamaya kıyasla daha etkili olduğu, çiğ süte uygulamada ise doza bağlı etki gösterdiği ve bakterisidal etkinliğin 4 °C ve 25 °C'de gözlendiği bildirilmiştir (Ma ve ark., 2021).

Çiğ süt örneklerinden izole edilen *Myoviridae* ailesine ait KMSP1 fajı, çiğ süt ve çedar peynirlerinde *S. aureus*'a karşı uygulanmış ve kontamine edilmiş pastörize süte MOI 10^4 ile uygulandığında 24 saat sonunda canlı hücre sayısında 8,8 $\log_{10}$ kob/mL; dilimlenmiş çedar peynirinde ise 4,3 $\log_{10}$ kob/ santimetre kare (cm^2) düzeyinde azalma sağladığı bildirilmiştir (Kwak ve ark., 2023). Peynirlerde saprofit *E. coli* büyümesinin engellenmesi için dört bakteriyofaj içeren karışım uygulanmış ve olgunlaşma süresince *E. coli* çoğalması engellenmiş, peynir dilimlerindeki gözenek sayısında azalma sağlanmıştır (Tabla ve ark., 2022).

Myoviridae ailesinden iki, *Siphoviridae* ailesinden bir bakteriyofajdan oluşturulan karışımın enoki mantarı ve kerevizde *L. monocytogenes*'i azaltmada etkili olduğu tespit edilmiştir. Kerevizde 2,2 $\log_{10}$, enoki mantarında 1,8 $\log_{10}$ azalma sağlanmıştır (Byun ve ark., 2022).

Podoviridae ailesine ait vB_LmoP_M15 bakteriyofajı Kareish peyniri ve çiğ sütten izole edilen *L. monocytogenes* bakterisinin biyofilmlerini etkili bir şekilde parçalamış, kontamine

edilmiş pastörize sütte 30 °C'de 7 gün boyunca 2,45 $\log_{10}$ kob/mL azalma sağlamıştır (Abdullah ve ark., 2025).

Çiğ tavuk etinden izole edilen bir bakteriyofajın *L. monocytogenes*'e karşı litik aktivite gösterdiği ve tarçın kabuğu ile cassia yağlarının birlikte kullanımının daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu karışım sütte 4 °C'de canlı bakteri sayısını tespit edilebilir limitlerin altına düşürmüştür (Maung ve ark., 2024). Doğal aromatik bileşikler timol, öjenol, karvakrol ve sitral ile *Listeria*'ya özgü bir faj karışımının kombinasyonu, kerevizde 2 $\log_{10}$, gıda ile temas eden yüzeylerde biyofilmlerde 2 $\log_{10}$ kob/cm^2 ve tavuk etinde 1 $\log_{10}$ kob/g azalma sağlamıştır (Byun ve ark., 2024). *L. monocytogenes* fajı ile yapılan bir çalışmada, süt ve çiğ sığır etinin yüzeyinde bakteri sayısı sırasıyla süt için 4 $\log_{10}$ ve et için 2,9 $\log_{10}$ düşüş göstermiştir (Liu ve ark., 2025). Ticari olarak satılan *E. coli* O157 ve *L. monocytogenes* faj preparatlarının 7 gün boyunca 7 °C'de patojen kontrolü üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. *L. monocytogenes* fajı kontamine edilen pastörize sütte 7. günde kontrol grubuna göre 4 $\log_{10}$ kob/mL daha düşük bakteri sayısına sahip olmuştur. *E. coli* suşları için farklılık gözlenmiş olsa da STEC O157, 72 saatten 7. güne kadar kontrol grubuna göre daha düşük seviyede kalmıştır (Everhart ve ark., 2025).

5.3. Bakteriyofajların Gıda İşleme Ekipman ve Tesislerde Biyofilm Üzerine Etkisi

Biyofilm, mikroorganizmaların katı bir yüzeye ve ayrıca hücre dışı polimerik maddelerin (EPS) salgılanması yoluyla birbirlerine yapışmasıyla oluşan karmaşık bir mikrobiyal topluluk yapısıdır. Bu durum, mikrobiyal yaşamın baskın ve koruyucu fizyolojik modunu temsil eder (Hansen ve ark, 2019). Biyofilmlerin mekanik sürtünme veya antimikrobiyal ajanlarla uzaklaştırılmasının zor olduğu ve bu nedenle gıda üretim ortamlarında çapraz bulaşma riskini artırdığı da bilinmektedir. Gıda endüstrisi, besin maddelerinin

bolluğu ve yapısal koruma sağlaması nedeniyle bakteri büyümesi ve biyofilm oluşumu için elverişli bir ortamdır (Byun ve ark., 2024).

Tüketicilerin gıda maddeleri ile gıdaya temas eden yüzeylerde kullanılan kimyasal koruyuculara yönelik tutumlarının değişmesi, doğal antimikrobiyal maddelere olan ilgiyi artırmıştır. Bakteriyofajlar da doğal antimikrobiyal ajanlar arasında yer almakta olup, tarım ve gıda endüstrisinde kullanılmak üzere çeşitli bakteriyofaj ürünleri geliştirilmiştir. Gıda endüstrisinde uygulanan faj temelli işlemler, ürünlerin bozulmasını ve bakteriyel hastalıkların yayılmasını önleyebilmektedir (Sillankorva ve ark., 2012).

Salmonella bakterisine karşı üç bakteriyofajdan oluşturulan bir dezenfektanın toksisite ve güvenlik değerlendirmesi fareler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Dezenfektanın intraperitoneal ve intragastrik uygulamalarının ardından hayvanlarda herhangi bir toksik etki gözlemlenmemiştir. %10 oranında inhalasyon yoluyla uygulamada da patolojik bir bulguya rastlanmamıştır. Tavşanlarda deri ve göz üzerine yapılan lokal uygulamalarda ise irritasyon belirtisi saptanmamıştır. Bu bulgular doğrultusunda bakteriyofaj içeren dezenfektanın yüksek düzeyde güvenli olduğu bildirilmiştir (Zulkarneev ve ark., 2024).

Myoviridae familyasına ait SDQ fajının polistiren, süt ve meme bezi dokusunda oluşan biyofilmleri büyük ölçüde tahrip ettiği belirlenmiştir. Bakteriyofaj, noniyonik deterjanlar, musluk suyu ve organik metallerin varlığında dahi aktivitesini korumuştur. Özellikle Triton X-100'ün fajın biyofilm yıkım etkinliğini artırdığı gösterilmiştir (Song ve ark., 2021).

Bakteriyofaj ve dezenfektan kombinasyonlarının etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, 1 MİK değerinde sodyum hipoklorit, hidrojen peroksit ve laktik asit, bakteriyofaj karışımıyla birlikte polietilen, polipropilen, paslanmaz çelik, kereviz ve tavuk eti üzerinde önceden oluşturulmuş biyofilmlere uygulanmıştır.

Polietilen, polipropilen ve paslanmaz çelik yüzeylerde 4 $\log_{10}$ kob/cm^2; kerevizde ise üç günde 3 $\log_{10}$ kob/g düzeyinde azalma sağlanmıştır. Tavuk etinde ise 2 $\log_{10}$ kob/g daha sınırlı bir azalma elde edilmiştir. Ayrıca, uygulamadan beş gün sonra *L. monocytogenes*'in yeniden çoğaldığı görülmüştür. Görsel analizlerde dezenfektan-faj kombinasyonunun biyofilmi etkin şekilde yok ettiği bildirilmiştir (Byun ve ark., 2024a).

Bakteriyofajların gıda ambalaj materyallerinde stabilitesinin korunması, patojen kontrolünde önemli bir avantaj sağlamaktadır. *Listeria* fajı LISTEXTM P100 ile kaplanmış, %2 karboksimetilselüloz, %2 katyonik nişasta ve %5 gliserol içeren 16 µm kalınlığındaki kâğıt kaplamanın 4 °C'de ve %75 bağıl nemde 14 gün boyunca 10^4 plak oluşturan birim (PFU)/cm² düzeyinde stabil kaldığı belirlenmiştir (Fort ve ark., 2025). Bakteriyofajların metal nanopartiküllerine karşı duyarlı olduğu, ancak bu duyarlılığın nanopartikülün boyutu ve konsantrasyonuna bağlı olduğu da raporlanmıştır (Gilcrease ve ark., 2020). Gümüş nanopartikülü, aljinat ve bakteriyofaj içeren kompozit kaplama materyalinin *L. monocytogene*s'te 5 $\log_{10}$ azalma sağladığı bildirilmiştir (Lai ve ark., 2022). Ayrıca silaj ve sığır dışkısından izole edilen *Siphoviridae*, *Myoviridae* ve *Podoviridae* familyalarına ait altı fajdan birinin geniş konakçı aralığı gösterdiği; bu fajın gümüş nanopartikülü ile kullanıldığında antimikrobiyal etkinliğinin arttığı tespit edilmiştir (Elsayed ve ark., 2023)**.** Peynir altı suyundan üretilen kaplamaya bakteriyofaj eklenmesiyle *L. monocytogenes* inaktivasyonu amaçlanmıştır. On altı gün boyunca bakteriyofajlar stabil kalmış ve kaplamaya eklenen fajlar bakteriyi hızlı bir şekilde parçalayabilmiştir (García-Anaya ve ark., 2023).

Bakteriyofaj içeren yenilebilir jelatin filmlerin antimikrobiyal etkinliği değerlendirilmiş, *S. aureus* ile kontamine peynirlerde çözelti hâlinde filme daldırma yöntemi ile doğrudan

sarma yöntemi karşılaştırılmıştır. Çözeltiye daldırılan peynirlerde bakteri sayısı, kurutulmuş film ile sarılan peynirlerden daha fazla azalmıştır (Weng ve ark., 2021). Başka bir çalışmada, *S.* Enteriditis ile kontamine tavuk parçalarının yüzeyinin kitosan/aljinat ile modifiye edilmiş alüminyum folyo ile sarılması, bakteri sayısını azaltmış ve bu işlemin doğrudan bakteriyofaj ile muamele edilmesi kadar etkili olduğu bildirilmiştir (Tidim ve ark., 2024).

Polilaktik asit (PLA), polikaprolakton (PCL) ve trisitil sitrattan (TBC) oluşturulan biyofilm yüzeyine gliserol ile *Caudovirales* takımından, *Myoviridae* ailesine ait PBSA08 fajının uygulanması sonucunda *S. aureus*'a karşı 10-24 saat boyunca kademeli bir inhibisyon sağlandığı bildirilmiştir (Imm ve ark., 2025). *Myoviridae* ailesine ait uzun kuyruklu (ST-YZU-21) ve kısa kuyruklu iki virülent fajın (ST-YZU-13 ve ST-YZU-19) kullanıldığı bir çalışmada, çoklu ilaç dirençli *S.* Typhimurium N20 suşunun biyofilmlerine karşı ultrason ve faj kombinasyonunun polietilen ve paslanmaz çelik yüzeylerde etkili olduğu bildirilmiştir. Konfokal lazer taramalı mikroskop analizlerinde biyofilm kalınlığının %79,9'a varan oranda azaldığı rapor edilmiştir (Yuan ve ark., 2025).

UPWr_S1, UPWr_S3 ve UPWr_S4 fajlarını içeren üçlü faj karışımının *S.* Enteritidis ATCC 13076 ve *S.* Enteritidis 327 lux biyofilmlerine etkisini değerlendiren çalışmada, mikroplaka ve paslanmaz çelik yüzeylerde oluşturulan biyofilmlerde önemli azalmalar elde edilmiştir. *S.* Enteritidis 327 lux için biyofilm azalma oranı mikroplakalarda %32–69, paslanmaz çelik yüzeylerde %52–98 olarak belirlenmiştir. *S. Enteritidis* ATCC 13076 suşunda ise mikroplakalarda %73–87, çelik yüzeylerde %67–97 oranında azalma elde edilmiştir. Ayrıca deneysel olarak kontamine edilen kümes suluklarındaki *Salmonella* tamamen elimine edilmiştir (Korzeniowski ve ark., 2022).

S. aureus, P. aeruginosa, K. pneumoniae ve *E. coli* tarafından oluşturulan biyofilmlerin dört farklı bakteriyofaj ile inkübasyonu sonucunda, 2-4 saat içinde biyofilm biyokütlesinde anlamlı düzeyde azalma meydana geldiği bildirilmiştir (Pallavali ve ark., 2021).

5.4.Bakteriyofajların Bakteri Tespitinde Kullanımı

Gıdalarda canlı *S. aureus* varlığını kolorometrik yöntemle belirlemeye yönelik bir çalışmada, lizojenik döngüye girebilen bir faj seçilmiş ve $MnCO_2O_4$ ile immobilize edilmiştir. Bu yöntemle tespit limiti $1,2\times10^2$ kob/mL düzeyine kadar düşürülmüş ve kolorometrik tespit yöntemlerinin gıdalarda canlı bakteri belirlenmesi için uygulanabilir olduğu gösterilmiştir (Zhou ve ark., 2024). Benzer bir çalışmada ise, *S. aureus* tespiti için bakteriyofaj Fe_3O_4 nanoenzimi ile elektrostatik etkileşim yoluyla modifiye edilmiştir. Faj-nanoenzim sistemi kullanılarak kolorometrik tespit sağlanmış ve tespit limiti yine $1,2\times10^2$ kob/mL olarak bulunmuştur (Zhou ve ark., 2023).

Yağsız süt ve domuz eti gibi gıda matrislerinde *S. aureus* belirlenmesine yönelik başka bir çalışmada ise, faj elektrostatik etkileşim yoluyla Cu-MOF nanoenzimi ile immobilize edilmiştir. Bu sistemle tespit limiti $1,09\times10^2$ kob/mL olarak hesaplanmıştır (Li ve ark., 2024).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bakteriyofajlar, bakterilere özgü virüsler olarak hem temel biyoloji araştırmalarında hem de uygulamalı alanlarda büyük önem taşımaktadır. Antibiyotik direncinin giderek artması, bakteriyofajları alternatif tedavi yöntemleri arasında öne çıkarmaktadır. Tarım, gıda güvenliği ve çevre biyoteknolojisi gibi farklı sektörlerde bakteriyofajların kullanımı, sürdürülebilir çözümler geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Günümüzde yapılan çalışmalar, bakteriyofajların yalnızca tedavi değil, aynı zamanda tanı ve biyokontrol alanlarında da etkili olabileceğini göstermektedir.

Bakteriyofajlar, bakterilere karşı ikinci kez uygulandıklarında, bakteriyofajlara karşı dirençli bakteriler ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bakteriyofajların tek tür veya alt tür bakteriye etki etmesi nedeniyle patojenlere karşı kullanımı sırasında karışımlar yapılarak kullanılmalıdır. Bu nedenle bölgesel olarak bakteriyofaj kütüphanelerinin oluşturulması gerekmektedir. Bakteriyofajların genetik çeşitliliği, bakterilerle olan mücadeleleri, antibiyotik dirençli bakteriler üzerinde ve canlı hayvan modellerinde daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

Abdelsattar AS, Safwat A, Nofal R, Elsayed A, Makky S, El-Shibiny A (2021). Isolation and characterization of bacteriophage ZCSE6 against *Salmonella* spp.: phage application in milk. *Biologics*, *1*(2), 164-176.

Abdullah EM, Ariny E, Abdelaziz R, Albalawi AS, Almutrafy AM, Zaki MSA, Tartor YH (2025). Lytic bacteriophage disrupts biofilm and inhibits growth of pan-drug-resistant *Listeria monocytogenes* in dairy products. *Frontiers in Microbiology*, *16*, 1653368.

Abedon ST (2008). Phages, ecology, evolution. *Bacteriophage ecology*, *15*, 5-6.

Aguilera M, Martínez S, Tello M, Gallardo MJ, García V (2022). Use of cocktail of bacteriophage for *Salmonella* typhimurium control in chicken meat. *Foods*, *11*(8), 1164.

Alexyuk PG, Bogoyavlenskiy AP, Akanova KS, Moldakhanov YS, Kerimov TT, Sokolova NS, Alexyuk MS (2025). Isolation of Lytic Bacteriophages of *Escherichia coli* and Their Combined Use with Antibiotics Against the Causative Agents of Colibacillosis in Calves. *Veterinary Sciences*, *12*(*9*), 817.

Alomari MMM, Dec M, Nowaczek A, Puchalski A, Wernicki A, Kowalski C, Urban-Chmiel R (2021). Therapeutic and prophylactic effect of the experimental bacteriophage treatment to control diarrhea caused by *E. coli* in newborn calves. *ACS Infectious Diseases*, *7*(8), 2093-2101.

Attrill EL, Claydon R, Łapińska U, Recker M, Meaden S, Brown AT, Pagliara S (2021). Individual bacteria in structured environments rely on phenotypic resistance to phage. *PLoS Biology*, *19*(10), e3001406.

Azari R, Yousefi MH, Taghipour Z, Wagemans J, Lavigne R, Hosseinzadeh S, Berizi E (2023). Application of the lytic bacteriophage Rostam to control *Salmonella enteritidis* in eggs. *International Journal of Food Microbiology*, *389*, 110097.

Baker ML, Jiang W, Rixon FJ, Chiu W (2005). Common ancestry of herpesviruses and tailed DNA bacteriophages. *Journal of virology*, *79*(23), 14967-14970.

Barrangou R, Fremaux C, Deveau H, Richards M, Boyaval P, Moineau S, Horvath P (2007). CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science*, *315*(5819), 1709-1712.

Beres SB, Sylva GL, Barbian KD, Lei B, Hoff JS, Mammarella ND, Musser JM (2002). Genome sequence of a serotype M3 strain of group A Streptococcus: phage-encoded toxins, the high-virulence phenotype, and clone emergence. *Proceedings of the national academy of sciences*, *99*(15), 10078-10083.

Bertozzi Silva J, Storms Z, Sauvageau D (2016). Host receptors for bacteriophage adsorption. *FEMS microbiology letters*, *363*(4), fnw002

Bianchessi L, De Bernardi G, Vigorelli M, Dall'Ara P, Turin L (2024). Bacteriophage therapy in companion and farm animals. *Antibiotics*, *13*(4), 294.

Bleriot I, Pacios O, Blasco L, Fernández-García L, López M, Ortiz-Cartagena C, Tomás M (2024). Improving phage therapy by evasion of phage resistance mechanisms. *JAC-Antimicrobial Resistance*, *6*(1), dlae017.

Bohannan BJ., Lenski RE. (2000). Linking genetic change to community evolution: insights from studies of bacteria and bacteriophage. *Ecology letters*, *3*(4), 362-377.

Bondy-Denomy J, Qian J, Westra ER, Buckling A, Guttman DS, Davidson AR, Maxwell KL (2016). Prophages mediate defense against phage infection through diverse mechanisms. *The ISME journal*, *10*(12), 2854-2866.

Bonsma-Fisher M, Soutière D, Goyal S (2018). How adaptive immunity constrains the composition and fate of large bacterial populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *115*(32), E7462-E7468.

Boydak İM, Karaca İB, Van Den Hoven R, Onmaz AC (2025). Prophylactic and Therapeutic Effects of Isolated Farm Bacteriophages in Lamb Diarrhea Induced by Escherichia coli. *Small Ruminant Research,* 107502.

Brouillette E, Millette G, Chamberland S, Roy JP, Ster C, Kiros T, Malouin F (2023). Effective treatment of *Staphylococcus aureus* intramammary infection in a murine model using the bacteriophage cocktail staphLyse™. *viruses*, *15*(4), 887.

Bruynoghe RAJM, Maisin J (1921). Essais de thérapeutique au moyen du bacteriophage. *CR Soc Biol*, *85*, 1120-1121.

Bugla-Płoskońska G (2007). Role of outer membrane proteins of Gram-negative bacteria in interaction with human organism. *Postepy Mikrobiologii*, *46*, 139.

Burrowes B, Harper DR, Anderson J, McConville M, Enright MC (2011). Bacteriophage therapy: potential uses in the control of antibiotic-resistant pathogens. *Expert review of anti-infective therapy*, *9*(9), 775-785.

Byun KH, Han SH, Choi MW, Kim BH, Ha SD (2024). Control of *Listeria monocytogenes* in food industry by a combination treatment of natural aromatic compound with *Listeria*-specific bacteriophage cocktail. *Food Research International*, *177*, 113859.

Byun KH, Han SH, Choi MW, Kim BH, Ha SD (2024a). Efficacy of disinfectant and bacteriophage mixture against planktonic and biofilm state of *Listeria monocytogenes* to control in the food industry. *International Journal of Food Microbiology*, *413*, 110587.

Byun KH, Han SH, Choi MW, Park SH, Ha SD (2022). Isolation, characterization, and application of bacteriophages to reduce and inhibit *Listeria monocytogenes* in celery and enoki mushroom. *Food Control*, *135*, 108826.

Can ME (2020). Hygiene conditions and animal-environment relations in farm animals barns. *Black Sea Journal of Engineering and Science*, *3*(2), 64-70.

Choi Y, Shin H, Lee JH, Ryu S (2013). Identification and characterization of a novel flagellum-dependent *Salmonella*-infecting bacteriophage, iEPS5. *Applied and environmental microbiology*, *79*(16), 4829-4837.

Cieślik M, Bagińska N, Jończyk-Matysiak E, Węgrzyn A, Węgrzyn G, Górski A (2021). Temperate bacteriophages—The powerful indirect modulators of eukaryotic cells and immune functions. *Viruses*, *13*(6), 1013.

Comeau AM, Hatfull GF, Krisch HM, Lindell D, Mann NH, Prangishvili D (2008). Exploring the prokaryotic virosphere. *Research in microbiology*, *159*(5), 306-313.

Cufaoglu G, Ayaz ND (2019). *Listeria monocytogenes* risk associated with chicken at slaughter and biocontrol with three new bacteriophages. *Journal of Food Safety*, *39*(3), e12621.

Desa UN (2019). World population prospects 2019: Highlights. *New York (US): United Nations Department for Economic and Social Affairs*, *11*(1), 125.

Dias RS, Eller MR, Duarte VS, Pereira AL, Silva CC, Mantovani HC, De Paula SO (2013). Use of phages against antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis. *Journal of animal science*, *91*(8), 3930-3939.

Drobysheva AV, Panafidina SA, Kolesnik MV, Klimuk EI, Minakhin L, Yakunina MV, Sokolova ML (2021). Structure and function of virion RNA polymerase of a crAss-like phage. *Nature*, *589*(7841), 306-309.

Egido JE, Costa A, Aparicio-Maldonado C, Haas PJ, Brouns SJ (2022). Mechanisms and clinical importance of bacteriophage resistance. *FEMS microbiology reviews*, *46*(1), fuab048.

Egido JE, Costa AR, Aparicio-Maldonado C, Haas PJ, Brouns SJ (2022). Mechanisms and clinical importance of bacteriophage resistance. *FEMS microbiology reviews*, *46*(1), fuab048.

Eid S, Tolba HM, Hamed RI, Al-Atfeehy NM (2022). Bacteriophage therapy as an alternative biocontrol against emerging multidrug resistant E. coli in broilers. *Saudi Journal of Biological Sciences*, *29*(5), 3380-3389.

Eiserling FA, Black LW (1994). Pathways in T4 morphogenesis. *Molecular Biology of Bacteriophage T4*, *18*, 209-212.

Elsayed MM, Elkenany RM, Zakari AI, Badawy BM (2023). Isolation and characterization of bacteriophages for combating multidrug-resistant *Listeria monocytogenes* from dairy cattle farms in conjugation with silver nanoparticles. *BMC microbiology*, *23*(1), 146.

Endersen L, Coffey A (2020). The use of bacteriophages for food safety. *Current Opinion in Food Science*, *36*, 1-8.

Erez Z, Steinberger-Levy I, Shamir M, Doron S, Stokar-Avihail A, Peleg Y, Sorek R (2017). Communication between viruses guides lysis–lysogeny decisions. *Nature*, *541*(7638), 488-493.

Everhart E, Carson S, Atkinson K, D'Amico DJ (2025). Commercial bacteriophage preparations for the control of *Listeria monocytogenes* and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in raw and pasteurized milk. *Food Microbiology*, *125*, 104652.

Evran S, Tayyarcan EK, Acar-Soykut E, Boyaci IH (2022). Applications of bacteriophage cocktails to reduce *Salmonella* contamination in poultry farms. *Food and environmental virology*, *14*(1), 1-9.

Fischetti VA (2010). Bacteriophage endolysins: a novel anti-infective to control Gram-positive pathogens. *International Journal of Medical Microbiology*, *300*(6), 357-362.

Fort C, Bareha Y, Pham TTH, Lai TT, Brouillette F, Njamen G, Barnabé S (2025). Lifespan and bioactivity improvement of bacteriophages immobilized on carboxymethylcellulose–Cationic starch-coated paper for food packaging. *International journal of biological macromolecules*, *294*, 139138.

García-Anaya MC, Sepulveda DR, Rios-Velasco C, Acosta-Muñiz CH (2023). Incorporation of A511 bacteriophage in a whey protein isolate-based edible coating for the control of *Listeria monocytogenes* in Cheese. *Food Packaging and Shelf Life*, *37*, 101095.

Garneau JE, Moineau S (2011). Bacteriophages of lactic acid bacteria and their impact on milk fermentations. *Microbial cell factories*, *10*(Suppl 1), S20.

Garvey, M. (2022). Bacteriophages and food production: Biocontrol and bio-preservation options for food safety. *Antibiotics*, *11*(10), 1324.

Georjon H, Bernheim A (2023). The highly diverse antiphage defence systems of bacteria. *Nature Reviews Microbiology*, *21*(10), 686-700.

Gilcrease E, Williams R, Goel R (2020). Evaluating the effect of silver nanoparticles on bacteriophage lytic infection cycle-a mechanistic understanding. *Water Research*, *181*, 115900.

Goldberg E (1994). Recognition attachment, and injection. *Molecular biology of bacteriophage T4*, 347-356.

Gordillo Altamirano FL, Barr JJ (2019). Phage therapy in the postantibiotic era. *Clinical microbiology reviews*, *32*(2), 10-1128.

Guo M, Gao Y, Xue Y, Liu Y, Zeng X, Cheng Y, Yan Y (2021). Bacteriophage cocktails protect dairy cows against mastitis caused

by drug resistant *Escherichia coli* infection. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, *11*, 690377.

Güngör C, Onmaz NE, Gundog DA, Yavas GT, Koskeroglu K, Gungor G (2024). Four novel bacteriophages from slaughterhouse: Their potency on control of biofilm-forming MDR S. aureus in beef model. *Food Control*, *156*, 110146.

Hadas H, Einav M, Fishov I, Zaritsky A (1997). Bacteriophage T4 development depends on the physiology of its host Escherichia coli. *Microbiology*, *143*(1), 179-185.

Hampton HG, Watson BN, Fineran PC (2020). The arms race between bacteria and their phage foes. *Nature*, *577*(7790), 327-336.

Hankin E (1896). L'action bactericide des eaux de la Jumna et du Gange sur le vibrion du cholera. *Ann Inst Pasteur*, *10*, 511.

Hansen MF, Svenningsen SL, Røder HL, Middelboe M, Burmølle M (2019). Big impact of the tiny: bacteriophage–bacteria interactions in biofilms. *Trends in microbiology*, *27*(9), 739-752.

Hatfull GF ve Hendrix RW (2011). Bacteriophages and their genomes. *Current opinion in virology*, *1*(4), 298-303.

Hendrix RW (2003). Bacteriophage genomics. *Current opinion in microbiology*, *6*(5), 506-511.

Hermoso JA, Monterroso B, Albert A, Galán B, Ahrazem O, García P, Menéndez M (2003). Structural basis for selective recognition of pneumococcal cell wall by modular endolysin from phage Cp-1. *Structure*, *11*(10), 1239-1249.

Hinton DM. (2010). Transcriptional control in the prereplicative phase of T4 development. *Virology journal*, *7*(1), 289.

Høyland-Kroghsbo NM, Mærkedahl RB, Svenningsen SL (2013). A quorum-sensing-induced bacteriophage defense mechanism. *MBio*, *4*(1), 10-1128.

Høyland-Kroghsbo NM, Paczkowski J, Mukherjee S, Broniewski J, Westra E, Bondy-Denomy, J, Bassler BL (2017). Quorum sensing controls the Pseudomonas aeruginosa CRISPR-Cas adaptive immune system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114*(1), 131-135.

Hu M, Zhang H, Gu D, Ma Y, Zhou X (2020). Identification of a novel bacterial receptor that binds tail tubular proteins and mediates phage infection of *Vibrio parahaemolyticus*. *Emerging Microbes & Infections*, *9*(1), 855-867.

Huang W, Khan Mirzaei M, Deng L (2025). Comparative evaluation of long-term preservation methods for morphologically distinct bacteriophages. *Microbiology Spectrum*, e01442-24.

Imm S, Bai J, Chang Y (2025). Development of an antibacterial poly (lactic acid)/poly (ε-caprolactone)/tributyl citrate film loaded with *Staphylococcus aureus* bacteriophages using a sodium alginate coating. International Journal of Molecular Sciences, 26(16), 7793.

Imklin N, Patikae P, Poomirut P, Arunvipas P, Nasanit R, Sajapitak S (2024). Isolation of bacteriophages specific to bovine mastitis-causing bacteria and characterization of their lytic activity in pasteurized milk. Veterinary World, 17(1), 207.

Inbaraj S, Angappan M, Thomas P, Kumar M, Irungbam K, Verma MR, Chaudhuri P (2023). Isolation and characterization of bacteriophage Ib_pec2 against shigatoxigenic *Escherichia coli*. *Journal of Basic Microbiology*, *63*(5), 472-480.

Jeong S, Jo N, Lee JJ, Lee JH, Kam DK, Seo J, Seo S (2021). Effects of β-mannanase and bacteriophage supplementation on health and growth performance of Holstein calves. *Animals*, 11(2), 372.

Jiang A, Liu Z, Lv X, Zhou C, Ran T, Tan Z (2024). Prospects and challenges of bacteriophage substitution for antibiotics in livestock and poultry production. *Biology*, *13*(1), 28.

Johnson JE ve Chiu W. (2007). DNA packaging and delivery machines in tailed bacteriophages. *Current opinion in structural biology*, *17*(2), 237-243.

Josenhans C, Suerbaum S (2002). The role of motility as a virulence factor in bacteria. *International Journal of Medical Microbiology*, *291*(8), 605-614.

Jung SJ, Ashrafudoulla M, Kang I, Ha SD (2023). Isolation and characterization of multidrug-resistant *Salmonella*-specific bacteriophages and their antibacterial efficiency in chicken breast. *Poultry Science*, *102*(11), 103073.

Kerby GP, Gowdy RA, Dillon, ES, Dillon ML, Csaky TZ, Sharp DG, Beard JW (1949). Purification, pH stability and sedimentation properties of the T7 bacteriophage of *Escherichia coli*. *The Journal of Immunology*, *63*(1), 93-107.

Knecht LE, Veljkovic M, Fieseler L (2020). Diversity and function of phage encoded depolymerases. *Frontiers in microbiology*, *10*, 2949.

Kobayashi I (2001). Behavior of restriction–modification systems as selfish mobile elements and their impact on genome evolution. *Nucleic acids research*, *29*(18), 3742-3756.

Koebnik R, Locher KP, Van Gelder P (2000). Structure and function of bacterial outer membrane proteins: barrels in a nutshell. *Molecular microbiology*, *37*(2), 239-253.

Komárková M, Benešík M, Černá E, Sedláčková L, Moša M, Vojtová L, Pantucek R (2025). The pharmaceutical quality of freeze-dried tablets containing therapeutic bacteriophages against Pseudomonas aeruginosa and *Staphylococcus aureus. International Journal of Pharmaceutics*, *671*, 125199.

Kortright KE, Chan BK, Koff JL, Turner PE (2019). Phage therapy: a renewed approach to combat antibiotic-resistant bacteria. *Cell host & microbe*, *25*(2), 219-232.

Korzeniowski P, Sliwka P, Kuczkowski M, Mišić D, Milcarz A, Kuźmińska-Bajor M (2022). Bacteriophage cocktail can effectively control *Salmonella* biofilm in poultry housing. *Frontiers in Microbiology*, *13*, 901770.

Kwak H, Kim J, Ryu S, Bai J (2023). Characterization of KMSP1, a newly isolated virulent bacteriophage infecting *Staphylococcus aureus,* and its application to dairy products. *International journal of food microbiology*, *390*, 110119.

Labrie SJ, Samson JE, Moineau S (2010). Bacteriophage resistance mechanisms. *Nature Reviews Microbiology*, *8*(5), 317-327.

Lai CK, Ng R W, Leung SS, Hui M, Ip M (2022). Overcoming the rising incidence and evolving mechanisms of antibiotic resistance by novel drug delivery approaches–an overview. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *181*, 114078.

Lai TT, Pham TTH, van Lingen M, Desaulniers G, Njamen G, Tolnai B, Barnabé S (2022). Development of antimicrobial paper

coatings containing bacteriophages and silver nanoparticles for control of foodborne pathogens. *Viruses*, *14*(11), 2478.

Lambuk F, Mazlan N, Lesen D, Nillian E, Thung TY (2024). Staphylococcus aureus lytic bacteriophage: isolation and application evaluation. *Journal of Consumer Protection and Food Safety*, *19*(2), 235-243.

Lau RK, Ye Q, Birkholz EA, Berg KR, Patel L, Mathews IT, Corbett KD (2020). Structure and mechanism of a cyclic trinucleotide-activated bacterial endonuclease mediating bacteriophage immunity. *Molecular cell*, *77*(4), 723-733.

Leiman PG, Arisaka F, Van Raaij MJ, Kostyuchenko VA, Aksyuk AA, Kanamaru S, Rossmann MG (2010). Morphogenesis of the T4 tail and tail fibers. *Virology journal*, *7*(1), 355.

Leiman PG, Battisti AJ, Bowman VD, Stummeyer K, Mühlenhoff M, Gerardy-Schahn R, Molineux IJ (2007). The structures of bacteriophages K1E and K1-5 explain processive degradation of polysaccharide capsules and evolution of new host specificities. *Journal of molecular biology*, *371*(3), 836-849.

Lenski RE (1988). Dynamics of interactions between bacteria and virulent bacteriophage. In *Advances in microbial ecology* (pp. 1-44). Boston, MA: Springer US.

León M, Bastías R (2015). Virulence reduction in bacteriophage resistant bacteria. *Frontiers in microbiology*, *6*, 343.

Li G, Shen M, Yang Y, Le S, Li M, Wang J, Lu S (2018). Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to phage PaP1 predation via O-antigen polymerase mutation. *Frontiers in microbiology*, *9*, 1170.

Li Y, Zhou W, Gao Y, Li X, Yuan L, Zhu G, Yang Z (2024). Nanozyme colourimetry based on temperate bacteriophage for rapid

and sensitive detection of Staphylococcus aureus in food matrices. *International Journal of Food Microbiology*, *416*, 110657.

Liu L, Mao P, Chen J, Li L, Wang Y, Song J, Ye C (2025). Isolation, characterization and genomic analysis of the novel *Listeria* bacteriophage LMLPA3 as a potential antimicrobial in foods. *Food Microbiology*, *128*, 104720.

Loc-Carrillo C, Abedon ST (2011). Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage*, *1*(2), 111-114.

Lorenzo-Rebenaque L, Malik DJ, Catalá-Gregori P, Torres-Boncompte J, Marin C, Sevilla-Navarro S (2022). Microencapsulated bacteriophages incorporated in feed for *Salmonella* control in broilers. *Veterinary Microbiology*, *274*, 109579.

Love MJ, Abeysekera GS, Muscroft-Taylor AC, Billington C, Dobson RC (2020). On the catalytic mechanism of bacteriophage endolysins: Opportunities for engineering. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, *1868*(1), 140302.

Lu MJ, Henning U (1994). Superinfection exclusion by T-even-type coliphages. *Trends in microbiology*, *2*(4), 137-139.

Lu Z, Breidt F, Plengvidhya V, Fleming HP (2003). Bacteriophage ecology in commercial sauerkraut fermentations. *Applied and Environmental Microbiology*, *69*(6), 3192-3202.

Ma F, Ning Y, Wan Q, Zou L, Liu Y, Chen S, Liu A (2021). Bacteriophages LSA2308 and LSA2366 infecting drug-resistant *Staphylococcus aureus*: Isolation, characterization and potential application for milk safety. *Lwt*, *152*, 112298.

Mangieri N, Invernizzi A, Picozzi C (2025). Coevolution of Bacteriophages Enhances Biocontrol of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* in Food Matrix.

Marraffini LA, Sontheimer EJ (2010). Self versus non-self discrimination during CRISPR RNA-directed immunity. *Nature*, *463*(7280), 568-571.

Maung AT, Abdelaziz MNS, Mohammadi TN, Lwin SZC, El-Telbany M, Zhao J, Miyamoto T (2024). Single and combined application of bacteriophage and cinnamon oils against pathogenic *Listeria monocytogenes* in milk and smoked salmon. *International Journal of Food Microbiology*, *421*, 110797.

Melville S, Craig L (2013). Type IV pili in Gram-positive bacteria. *Microbiology and molecular biology reviews*, *77*(3), 323-341.

Merril CR, Biswas B, Carlton R, Jensen NC, Creed GJ, Zullo S, Adhya S (1996). Long-circulating bacteriophage as antibacterial agents. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *93*(8), 3188-3192.

Mohammadian F, Rahmani HK, Bidarian B, Khoramian B (2022). Isolation and evaluation of the efficacy of bacteriophages against multidrug-resistant (MDR), methicillin-resistant (MRSA) and biofilm-producing strains of *Staphylococcus aureus* recovered from bovine mastitis. *BMC Veterinary Research*, *18*(1), 406.

Molendijk MM, Boekema BK, Lattwein KR, Vlig M, Bode LG, Koopmans MP, van Wamel WJ (2024). Bacteriophage therapy reduces *Staphylococcus aureus* in a porcine and human ex vivo burn wound infection model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *68*(9), e00650-24.

Monteiro R, Pires DP, Costa AR, Azeredo J (2019). Phage therapy: going temperate?. Trends in microbiology, 27(4), 368-378.

Monteiro R, Pires DP, Costa AR, Azeredo J (2019). Phage therapy: going temperate?. *Trends in microbiology*, *27*(4), 368-378.

Murtazalieva K, Mu A, Petrovskaya A, Finn RD (2024). The growing repertoire of phage anti-defence systems. *Trends in Microbiology*, *32*(12), 1212-1228.

Nabil NM, Tawakol MM, Samir A, Hassan H, Elsayed MM (2024). Evaluation of lyophilized bacteriophage cocktail efficiency against multidrug-resistant *Salmonella* in broiler chickens. *BMC microbiology*, *24*(1), 338.

Ngu N, Phuong LNN, Anh LH, Loc HT, Tam NT, Huan PKN, Kamei K (2022). The efficiency of bacteriophages against *Salmonella* Typhimurium infection in native Noi broilers. *Brazilian Journal of Poultry Science*, *24*(03), eRBCA-2021.

Nikolich MP, Filippov AA (2020). Bacteriophage therapy: developments and directions. *Antibiotics*, *9*(3), 135.

Oh H, Seo DJ, Jeon SB, Park H, Jeong S, Chun HS, Choi C (2017). Isolation and characterization of Bacillus cereus bacteriophages from foods and soil. *Food and Environmental Virology*, *9*(3), 260-269.

Ohshima Y, Schumacher-Perdreau F, Peters G, Pulverer G (1988). The role of capsule as a barrier to bacteriophage adsorption in an encapsulated *Staphylococcus* simulans strain. *Medical microbiology and immunology*, *177*(4), 229-233.

Oliveira PH, Touchon M, Rocha EP (2014). The interplay of restriction-modification systems with mobile genetic elements and

their prokaryotic hosts. *Nucleic acids research*, *42*(16), 10618-10631.

Ongenae V, Briegel A, Claessen D (2021). Cell wall deficiency as an escape mechanism from phage infection. *Open biology*, *11*(9), 210199.

O'Riordan K, Lee JC (2004). *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharides. *Clinical microbiology reviews*, *17*(1), 218-234.

O'Sullivan L, Bolton D, McAuliffe O, Coffey A (2019). Bacteriophages in food applications: From foe to friend. *Annual Review of Food Science and Technology*, *10*(1), 151-172.

O'Sullivan L, Bolton D, McAuliffe O, Coffey A (2019). Bacteriophages in food applications: From foe to friend. *Annual Review of Food Science and Technology*, *10*(1), 151-172.

Pallavali RR, Degati VL, Narala VR, Velpula KK, Yenugu S., Durbaka VRP (2021). Lytic bacteriophages against bacterial biofilms formed by multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, and Staphylococcus aureus isolated from burn wounds. *Therapy, Applications, and Research*, *2*(3), 120-130.

Papenfort K, Bassler BL (2016). Quorum sensing signal–response systems in Gram-negative bacteria. *Nature Reviews Microbiology*, *14*(9), 576-588.

Perez-Dorado I, Campillo NE, Monterroso B, Hesek D, Lee M, Paez JA, Hermoso JA (2007). Elucidation of the molecular recognition of bacterial cell wall by modular pneumococcal phage endolysin CPL-1. *Journal of Biological Chemistry*, *282*(34), 24990-24999.

Pinto G, Minnich SA, Hovde CJ, Oliveira H, Smidt H, Almeida C, Azeredo J (2021). The interactions of bacteriophage Ace and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* during biocontrol. *FEMS Microbiology Ecology*, *97*(8), fiab105.

Pleška M, Qian L, Okura R, Bergmiller T, Wakamoto Y, Kussell E, Guet CC (2016). Bacterial autoimmunity due to a restriction-modification system. *Current Biology*, *26*(3), 404-409.

Proft T, Baker EN (2009). Pili in Gram-negative and Gram-positive bacteria—structure, assembly and their role in disease. *Cellular and molecular life sciences*, *66*(4), 613.

Pyzik E, Urban-Chmiel R, Kurek Ł, Herman K, Stachura R, Marek A (2024). Bacteriophages for Controlling Staphylococcus spp. Pathogens on Dairy Cattle Farms: In Vitro Assessment. *Animals*, 14(5), 683.

Quintela IA, Valentine DC, Hwang A, Vasse T, Ho KJ, Wu VC (2023). Characterization of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* bacteriophages isolated from agricultural environments and examination of their prevalence with bacterial hosts. *Journal of Food Safety*, *43*(6), e13084.

Raetz CR, Whitfield C (2002). Lipopolysaccharide endotoxins. *Annual review of biochemistry*, *71*(1), 635-700.

Rakhuba DV, Kolomiets EI, Dey ES, Novik GI (2010). Bacteriophage receptors, mechanisms of phage adsorption and penetration into host cell. *Polish journal of microbiology*, *59*(3), 145.

Ranade K, Poteete AR (1993). A switch in translation mediated by an antisense RNA. *Genes & development*, *7*(8), 1498-1507.

Ranveer SA, Dasriya V, Ahmad MF, Dhillon HS, Samtiya M, Shama E, Puniya AK (2024). Positive and negative aspects of bacteriophages and their immense role in the food chain. *npj Science of Food*, *8*(1), 1.

Rao DN, Dryden DT, Bheemanaik S (2014). Type III restriction-modification enzymes: a historical perspective. *Nucleic acids research*, *42*(1), 45-55.

Rao VB, Fokine A, Fang Q, Shao Q (2023). Bacteriophage T4 head: structure, assembly, and genome packaging. *Viruses*, *15*(2), 527.

Rice TB (1930). Use of bacteriophage filtrates in treatment of suppurative conditions: report of 300 cases. *Am J Med Sci*, *179*, 345-360.

Rizkinata D, Lestari V, Waturangi DE, Yulandi A (2025). Determination of bacteriophage ETEC-phage-TG to control pathogenic *Escherichia coli*. *BMC Research Notes*, *18*(1), 460.

Sabino YNV, Santana MF, Oyama LB, Santos FG, Moreira AJS, Huws SA, Mantovani HC (2019). Characterization of antibiotic resistance genes in the species of the rumen microbiota. *Nature communications*, *10*(1), 5252.

Samsygina GA ve Boni EG (1984). Bacteriophages and phage therapy in pediatric practice. *Pediatriia*, (4), 67-70.

Sarrami Z, Sedghi M, Mohammadi I, Bedford M, Miranzadeh H, Ghasemi R (2023). Effects of bacteriophage on *Salmonella Enteritidis* infection in broilers. *Scientific Reports*, *13*(1), 12198.

Schade SZ, Adler J, Ris H (1967). How bacteriophage χ attacks motile bacteria. *Journal of virology*, *1*(3), 599-609.

Schless RA (1932). Staphylococcus aureus meningitis: treatment with specific bacteriophage. *American Journal of Diseases of Children*, *44*(4), 813-822.

Schneider CL (2017). Bacteriophage-mediated horizontal gene transfer: transduction. *Bacteriophages*, 1-42.

Scholl D, Adhya S, Merril C (2005). *Escherichia coli* K1's capsule is a barrier to bacteriophage T7. Applied and environmental microbiology, 71(8), 4872-4874.

Sevilla-Navarro S, Torres-Boncompte J, Garcia-Llorens J, Bernabéu-Gimeno M, Domingo-Calap P, Catalá-Gregori P (2024). Fighting *Salmonella ınfantis*: bacteriophage-driven cleaning and disinfection strategies for broiler farms. *Frontiers in Microbiology*, *15*, 1401479.

Shahdadi M, Safarirad M, Berizi E, Mazloomi SM, Hosseinzadeh S, Zare M, Rajabi S (2023). A systematic review and modeling of the effect of bacteriophages on *Salmonella* spp. Reduction in chicken meat. *Heliyon*, *9*(4).

Sharma M (2013). Lytic bacteriophages: potential interventions against enteric bacterial pathogens on produce. *Bacteriophage*, *3*(2), e25518.

Shi K, Oakland JT, Kurniawan F, Moeller NH, Banerjee S, Aihara H (2020). Structural basis of superinfection exclusion by bacteriophage T4 Spackle. *Communications biology*, *3*(1), 691.

Sillankorva SM, Oliveira H, Azeredo J (2012). Bacteriophages and their role in food safety. *International journal of microbiology*, *2012*(1), 863945.

Silpe JE., Bassler BL (2019). A host-produced quorum-sensing autoinducer controls a phage lysis-lysogeny decision. *Cell*, *176*(1), 268-280.

Soffritti I, D'Accolti M, Bini F, Mazziga E, Volta A, Bisi M, Caselli E (2025). Harnessing probiotics and bacteriophages to fight *Salmonella* and limit the use of antibiotics in broilers: a study in commercial conditions. *Poultry Science*, 105595.

Song J, Ruan H, Chen L, Jin Y, Zheng J, Wu R, Sun D (2021). Potential of bacteriophages as disinfectants to control of *Staphylococcus aureus* biofilms. *BMC microbiology*, *21*(1), 57.

Stout BF, (1933). Bacteriophage therapy. *Texas State J. Med.*, *29*(July), 205-209.

Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JrJG (2001). Bacteriophage therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *45*(3), 649-659.

Summers WC (1999). *Felix dHerelle and the origins of molecular biology*. Yale University Press.

Sumrall ET, Shen Y, Keller AP, Rismondo J, Pavlou M, Eugster MR, Loessner MJ (2019). Phage resistance at the cost of virulence: *Listeria monocytogenes* serovar 4b requires galactosylated teichoic acids for InlB-mediated invasion. *PLoS pathogens*, *15*(10), e1008032.

Sun X, Ni Z, Tang J, Ding Y, Wang X, Li F (2021). The abaI/abaR quorum sensing system effects on pathogenicity in Acinetobacter baumannii. *Frontiers in microbiology*, *12*, 679241.

Tabla R, Gomez A, Rebollo JE, Molina F, Roa I (2022). Effectiveness of a bacteriophage cocktail in reducing cheese early blowing caused by *Escherichia coli*. *LWT*, *153*, 112430

Taslem Mourosi J, Awe A, Guo W, Batra H, Ganesh H, Wu X, Zhu J (2022). Understanding bacteriophage tail fiber interaction with host surface receptor: the key “blueprint” for reprogramming phage host range. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(20), 12146.

Thierauf A, Perez G, Maloy AS (2009). Generalized transduction. In *Bacteriophages: methods and protocols, volume 1: isolation, characterization, and interactions* (pp. 267-286). Totowa, NJ: Humana Press.

Tidim G, Guzel M, Soyer Y, Erel-Goktepe I (2024). Layer-by-layer assembly of chitosan/alginate thin films containing *Salmonella enterica* bacteriophages for antibacterial applications. *Carbohydrate Polymers*, *328*, 121710.

Tremblay D, Moineau S, Ackermann HW (2004). Long-term bacteriophage preservation.

Trząskowska M, Naammo EE, Salman M, Afolabi A, Wong CW, Kołożyn-Krajewska D (2025). Risk Profile of Bacteriophages in the Food Chain. *Foods*, *14*(13), 2257.

Twort F (1915). An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses, volume 186, chapter Part II.

Ushanov L, Lasareishvili B, Janashia I, Zautner AE (2020). Application of *Campylobacter jejuni* phages: challenges and perspectives. *Animals*, *10*(2), 279.

Vadym P, Volodymyr S (2025). Carbohydrates in action: influencing infection and amplification of Staphylococcus aureus bacteriophages. *BMC microbiology*, *25*(1), 483.

Vila MM, Cinto EC, Pereira AO, Baldo DA., Oliveira JrJM, Balcão VM (2024). An edible antibacterial coating integrating lytic

bacteriophage particles for the potential biocontrol of *Salmonella enterica* in ripened cheese. *Polymers*, *16*(5), 680.

Waldor MK, Mekalanos JJ (1996). Lysogenic conversion by a filamentous phage encoding cholera toxin. *Science*, *272*(5270), 1910-1914.

Wang Y, Fan H, Tong Y (2023). Unveil the secret of the bacteria and phage arms race. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(5), 4363.

Wen Y, Behiels E, Devreese B (2014). Toxin–Antitoxin systems: their role in persistence, biofilm formation, and pathogenicity. *Pathogens and disease*, *70*(3), 240-249.

Weng S, López A, Sáez-Orviz S, Marcet I, García P, Rendueles M, Díaz M (2021). Effectiveness of bacteriophages incorporated in gelatine films against Staphylococcus aureus. *Food Control*, *121*, 107666.

Whitman PA, Marshall RT (1971). Characterization of two psychrophilic *Pseudomonas* bacteriophages isolated from ground beef. *Applied microbiology*, *22*(3), 463-468.

Won YK, Kim SJ, Han JH (2021). The protective effect of dietary supplementation of *Salmonella*-specific bacteriophages in post-weaning piglets challenged with *Salmonella* typhimurium. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, *8*(3), 440.

Yao X, Jia C, Qin T, Peng D, Huang L, Liu Y, Wang Y (2025). Characterization of vB_SaRS_FS19–1, a newly isolated broad-host-range and virulent bacteriophage infecting *Staphylococcus aureus* and its application in foods. *Food Chemistry*, 146116.

Yuan L, Ma L, Liu Y, Jiang Y, Xiong D, Xu Z, Jiao XA (2025). Synergistic combination of ultrasound and bacteriophages therapy for effective control of biofilm formation by multidrug-resistant *Salmonella* Typhimurium. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 104117.

Zajdowicz SL (2022). Diverse phage-encoded toxins and their role in bacterial ecology. In *The biological role of a virus* (pp. 173-207). Cham: Springer International Publishing.

Zhang S, Ryu K, Kim JC, Ahn J (2025). Characterization and application of novel bacteriophage PS2 for controlling pathogenic Escherichia coli in different food matrices. *International Journal of Food Microbiology*, *441*, 111330.

Zhao Y, Xiong C, Wang B, Li D, Liu J, Wei S, Zheng R (2025). The discovery of phages in the Substantia Nigra and its implication for Parkinson's Disease. *Research*, *8*, 0657.

Zhou W, Li Y, Zhu G, Xu X, Hu Q, Yang Z, Gu X (2024). High-sensitivity and high-specificity colorimetric detection of viable Staphylococcus aureus in ready-to-eat foods using a temperate-bacteriophage-based system with peroxidase-like activity. *Sensors and Actuators B: Chemical*, *399*, 134810.

Zhou W, Wen H, Hao G, Zhang YS, Yang J, Gao L, Xu X (2023). Surface engineering of magnetic peroxidase mimic using bacteriophage for high-sensitivity/specificity colorimetric determination of Staphylococcus aureus in food. *Food Chemistry*, *426*, 136611.

Zulkarneev ER, Laishevtsevtsev AI, Kiseleva IA, Efimova OG, Mizaeva TE, Pasivkina MA, Karaulov AV (2024). Assessment of the Safety of Anti-Salmonella Disinfectant for Veterinary Use

Based on a Cocktail of Bacteriophages. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 177(4), 482-487.


BİDGE