

Veteriner Hekimlik Alanında Gelişmeler



Editörler

Prof. Dr İsmail Hakkı Ekin

Doç. Dr. Rabia Mehtap Tuncay

DOI:10.5281/zenodo.10016160

Veteriner Hekimlik Alanında Gelişmeler

EDİTÖRLER

Prof. Dr İsmail Hakkı Ekin

Doç. Dr. Rabia Mehtap Tuncay

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Prof. Dr. İsmail Hakkı Ekin & Doç. Dr. Rabia Mehtap Tuncay

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Ekim, 2023

Yayımcı Sertifikası No
45813

Matbaa Sertifikası No
47381

ISBN
978-625-6971-95-0

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B,
06480, Mamak, Ankara, Türkiye.
Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuskitaap.com
e-mail: platanuskitaap@gmail.com



PLATANUS PUBLISHING®

İçindekiler

BÖLÜM 1.....	5
AVIAN INFLUENZA H5NX VİRÜSLERİ	
<i>Özlem KARDOĞAN</i>	
BÖLÜM 2.....	33
KÜÇÜK RUMİNANT ABORTLARININ BAKTERİYEL ETİYOLOJİK AJANLAR	
<i>Dr. Öğr. Üyesi Ediz Kağan ÖZGEN</i>	
BÖLÜM 3.....	51
EVCİL DİŞİ HAYVANLARDA ANTİMÜLLER HORMON	
<i>Dr. Öğr.Üyesi Ece KOLDAŞ ÜZER</i>	
BÖLÜM 4.....	75
E-ÖĞRENME YOLUYLA “ZOONOTİK RİSKLER” EĞİTİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	
<i>Öğr. Gör. Sevil ÇIRAKOĞLU KELLEÇİ</i>	
BÖLÜM 5.....	105
EŞEKLERDE NORMAL VE ANORMAL DAVRANIŞLAR	
<i>Vet. Hekim Mehmet ALTIN</i>	
<i>Doç. Dr. İhsan KISADERE</i>	
BÖLÜM 6.....	123
BAL ARILARINDA VARROOSİS	
<i>Dr. Öğr. Üy. Mehmet ÖZÜİÇLİ</i>	



BÖLÜM 1

AVIAN İNFLUENZA H5NX VİRÜSLERİ

Özlem KARDOĞAN¹

1.GİRİŞ

İnfluenza virüsleri çok çeşitli kanatlı hayvanları ve memelileri enfekte edebilmesine rağmen, virüsün doğal konakçısı yabani su kuşları, kıyı kuşları ve martılardır(Suarez, 2000).

Avian Influenza Virüsü (AIV)'nun H5N1 alt tipi, ilk defa 1996 yılında Çin'in Guangdong eyaletinde çiftlik kazlarında keşfedilen Yüksek Patojen Avian İnfulenza (HPAI) virüsüdür. Bu virüs, kazlarda % 40'ın üzerinde mortaliteyle seyreden enfeksiyona yol açmıştır. A/goose/Guangdong/1/1996 (Gs/GD/96), yaygın olarak da "kaz Guangdong" virüs soyu olarak bilinmektedirler. O zamandan beri, 70'den fazla ülkede Gs/GD/96 soyu virüsleri tespit edilmiştir ve kanatlı populasyonlarında sıklıkla endemik hale gelmiştir. 1997 yılında, A/goose/Guangdong/1/1996 benzeri virüsler Hong Kong'daki canlı kümes hayvanı pazarlarında yüksek ölüm oranlarına sebep olmuştur. Kümes hayvanlarında görülen bu enfeksiyonla eşzamanlı olarak, 1997'de Hong Kong'da H5N1 virüsünün 18 insana bulaştığı ve 6'sında ölüm meydana geldiği bildirilmiştir(Bender, 1998). Bunlar bilinen HPAI virüsünün neden olduğu ilk insan vakalarıdır. Kaz ve insan enfeksiyonlarından toplanan viral izolatlar arasında, bu virüslerin kanatlı hayvanlardan insanlara bulaştığını gösteren büyük bir homolojinin varlığı belirlenmiştir(WHO/OIE/FAO H5N1 HNEWG, 2012).

1997 salgını, Hong Kong'daki tüm kümes hayvanlarının karantina ve itlaf edilmesi yoluyla kontrol altına alınmıştır(Chan, 2002). Ancak AIV'ler çevre bölgelerdeki sağlıklı ördek populasyonlarında sirkülasyonuna devam etmiştir. 2003 yılında yeniden ortaya çıkmış, sirkülasyonuna 10 filogenetik dalda (0-9 : 0, 2.1.1, 2.1.2, 2.3.1, 2.3.3, 2.4, 2.6, 3, 4, 5, 6, 8 ve

¹ Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü, Kanatlı hastalıkları Teşhis Laboratuvarı
ORCID: 0000-0002-6457-3292

9) genişleyerek devam etmiştir. Yeni H5N1 genetik varyantlarının yayılımı, 2 insan enfeksiyon vakası ile sonuçlanmıştır(Li vd. 2004). 2017 yılı sonunda, Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) 16 farklı ülkeden laboratuvarlarca doğrulanmış 860 H5N1 İnfluenza virüsü kaynaklı enfeksiyon vakasının 454'ünün ölümle sonuçlandığını bildirilmiştir(CDC, 2017).

İnsanların AIV'leriyle enfeksiyonu nadirdir, ancak enfekte kanatlılar ile doğrudan temas veya kontamine ortamlar yoluyla sporadik enfeksiyonlar meydana gelebilir(WHO, 2017). Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü'ne (FAO) göre; Çin, dünyadaki evcil ördeklerin yaklaşık %64'üne ve diğer kümes hayvanları ve domuzların yanı sıra canlı kümes hayvanı pazarlarında üreyen evcilleştirilmiş kaz popülasyonunun %95'ine sahiptir. Bu durumda, bu pazarların, H5Nx İnfluenza virüsünün sirkülasyonu için üreme alanı haline gelmesine izin vermektedir. AIV'lerin neden olduğu salgınlar, Asya'daki canlı kümes hayvanı pazarlarını ve ABD ekonomisini önemli oranda bir olumsuz etkilemiştir(Guan and Smith, 2013).

HPAI H5N1 Gs/GD, çeşitli ülkelerde kanatlılarda salgınlara neden olmaya devam ederken (Dhingra vd. 2016; Claes vd. 2013; Gutierrez vd. 2016) internal viral genler arasında çeşitlilik artışı olsa bile, 2008'den önce hemaglutinin (HA) ve nöraminidaz (NA) genlerinde reassortment (tekrar oluşum, yeniden sınıflandırma) meydana geldiğine dair kanıt yoktur(Bi vd. 2014; Bi vd. 2016; Yang vd. 2016). Daha sonraki yıllarda Çin'de yapılan canlı kanatlı hayvan pazarları denetimi sırasında evcil ördeklerden ve diğer kümes hayvanlarından alınan örneklerden H5 kanadının aynı Gs/GD soy omurgasını taşıdığı HPAI alt tipleri olan H5N5, H5N2 ve H5N8'in izolasyonu ile Gs/GD soyunun uzun kararlı NA–N1 alt tipinin, birkaç yeni NA alt tipine geçiş yapmaya başladığı gösterilmiştir(Dhingra vd. 2016; Taubenberger vd. 2017; Lee vd. 2017; Gu vd. 2013).

12 Ocak 2015'te, WHO/FAO/OIE H5 Evrim Çalışma Grubundan, 2012'den bu yana çoklu reassortment virüslerin artarak ortaya çıkması nedeniyle H5 hemaglutinin klavuzu terminolojisini güncellemesi istenmiştir(WHO/OIE/FAO HNEWG, 2008, 2009, 2014). WHO/FAO/OIE H5 Evrim Çalışma Grubu detaylı analizlerle yaparak, bölüm 2.3.4.4'ü H5Nx virüsleri için birleşik sınıflandırma olarak belirlemiştir. Bu gruba H5N2, H5N5, H5N6, H5N8 ve 2.3.4.4 H5N1 virüs alt türleri dahil edilmiştir(WHO/OIE/FAO HNEWG, 2008, 2009, 2014). Yüksek mutasyon yeteneğine sahip olmaları nedeniyle antijenik yapılarını sürekli değiştirme eğiliminde olan İnfluenza virüslerinde yeniden sınıflandırma olayları doğal olarak meydana gelmektedir ve sıklıkla bir grip salgını olasılığını ateşleyen yeni ve farklı alt tiplerin gelişmesine yol açabilmektedirler. Yeni reassortment

virüslerin ortaya çıkışı ve bunların kanatlı popülasyonları arasındaki dolaşımı, kıtalararası yabani kuş göçü yoluyla virüsün yayılma potansiyeli nedeniyle büyük endişe kaynağıdır. Bu yeni reassortment virüslerin evrimini ve ortaya çıkışını bilmek onların karmaşık doğasını daha iyi anlamaya yardımcı olacaktır. Her bir H5Nx reassortmentinin zaman içinde raporlamalarında büyük artışların olması, olağan mevsimsel aktivitesinin ötesinde devam edebileceği ve ortaya çıkan bu virüslerin pandemik potansiyeli olasılığını yoğunlaştırdığını göstermektedir. Genetik yeniden sınıflandırma nedeniyle bir sonraki İnfluenza pandemisi kaçınılmazdır ve büyük olasılıkla insan popülasyonunun önceden var olan bağışıklığının olmadığı yeni bir alt tipten ortaya çıkabilecektir. Bu bölümde, H5Nx alt tiplerinin HPAIV'lerinin replikasyon döngüsü, patojenitesi, evrimi, yayılımı, Yüksek Patojenik Kuş Gribine karşı konakçı bağışıklık tepkileri, kanatlı hayvan ve halk sağlığı oluşturduğu tehdit ele alınarak, HPAIV enfeksiyonu ve potansiyel aşılama da genel durum anlatılacaktır.

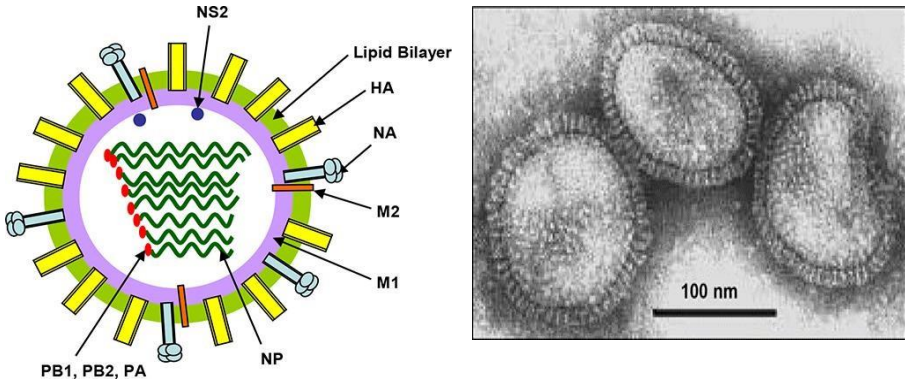
2. İNFLUENZA VİRÜSÜNÜN REPLİKASYON DÖNGÜSÜ

Orthomyxoviridae ailesinde Influenzavirüs A, Influenzavirüs B, Influenzavirüs C, Thogotovirüs, Isavirüs ve Quarajavirüs olmak üzere altı cins yer almaktadır. İnfluenza virüsleri iki önemli internal yapı olan nükleoprotein (NP) ve matriks (M) proteinlerindeki farklılıklara göre A, B ve C olmak üzere 3 tipe ayrılmaktadır (Zhang, 2013).

Üç tip İnfluenza virüsünden İnfluenza A, en fazla genetik varyasyona ve en geniş konakçı aralığına sahiptir. Ayrıca İnfluenza virüsleri sahip oldukları hemaglutinin genlerine göre alt tiplere ayrılmaktadır. 16 HA ve 9 NA alt tipinin kombinasyonlarını taşıyan İnfluenza A virüsleri tanımlanmıştır. Yalnızca yarasalardan izole edilen H17N10 ve H18N11 alt türleri dışında, İnfluenza A virüslerinin tüm alt türleri çeşitli kanatlı türlerinde bulunabilmektedir(Şekil 1). Filogenetik viral genlerin analizleri göstermiştir ki bu virüslerin kanatlı konaklarında köklü bir enfeksiyon geçmişi bulunmaktadır. AIV'ler için isimlendirme sistemi WHO, Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü(OIE) ve FAO tarafından oluşturulmuştur. Virüsler HA geninin filogenetik karakterizasyonuna ve sekans homolojisine göre virüs kladlarına ayrılmaktadır(WHO/OIE/FAO HNEWG, 2012).

Kladlar arasındaki çiftli nükleotid mesafelerinin ortalama yüzdesi %1.5'tan büyük ve alt kladlar içinde %1.5'tan azdır. Bu virüsler zamanla gelişmekte ve yeni alt sınıflar ortaya çıkmaktadır(WHO/OIE/FAO HNEWG, 2012).

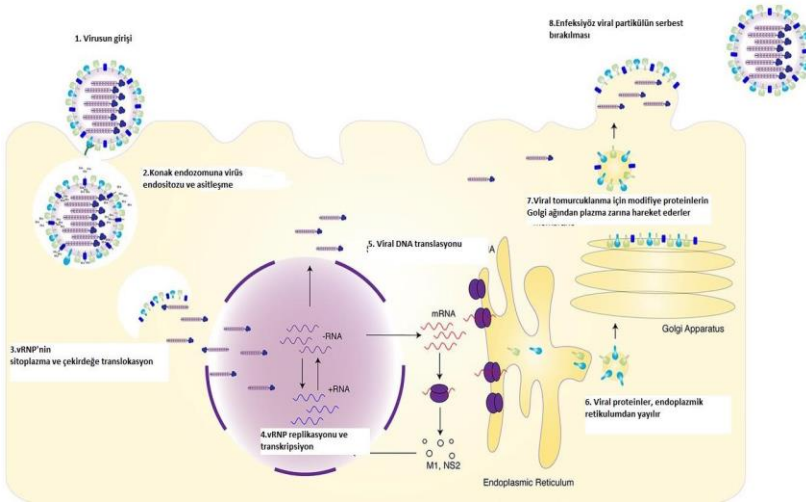
İnfluenza A virüsleri, 10 viral proteini kodlayan negatif polariteli, tek sarmallı 8 segmentli genomları içerir: HA, NA, M1, M2, NP, NS1, NEP, PB1, PB2 ve PA(Flint vd. 2015). 10 viral protein, 8 segment tarafından kodlanmaktadır (Şekil 2). NP ile kaplanmış segmentli genomik iplikler, çift sarmal bir saç tokası yapısına sahiptir ve PB1, PB2 ve PA'dan (viral ribonükleoprotein parçacıklarından (vRNP)) oluşan bir polimeraz heterotrimeri taşırlar(McCauley and Mahy 1983; Wu, 2007).



Şekil 1. Avian Influenza A virüsünün yapısı ve elektron mikroskop görüntüsü (Wang and Li, 2015).

Virion bir hücreye girdikten sonra, yüzeyindeki HA proteini, konakçı hücrelerin yüzeyindeki sialik asidi tanır ve ona bağlanır (Şekil 3, adım 1). Bağlandıktan sonra virüs, reseptör aracılı endositoz yoluyla hücreye girer(Lakadamyali, 2004). Endositozun kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, İnfluenza'nın virüsünün, hücreye girmek için hem klattrin bağımlı hem de klattrin bağımsız mekanizmaları kullanabileceği tahmin edilmektedir. (Lakadamyali, 2004). İlk olarak endozom hücreye girer ve hücre içerisinde sirkülasyonu esnasında pH değiştirerek asidik hale getirir. Bu asitleştirme işlemiyle, İnfluenza virüsünün ahidrofobik füzyon peptidi üzerinde yer alan HA molekülünde geri dönüşü olmayan bir konformasyonel değişiklik meydana gelir. Füzyon peptidi, viral ve endozomal membranın füzyonuna neden olarak endozomal membrana girer(CDC, 2017). Viral M2 proteini, transmembran alanının M2 kanalı için bir gözenek görevi gördüğü virionda bir tetramer oluşturur(Holsinger, 1994; Cross 2012; Martin ve Helenius, 1991). M2 proteini, virionun iç pH'ını ayarlayan, serbest hidrojen atomlarını viral çekirdeğe pompalayan ve vRNP'lerin M1 matris proteinlerinden ayrılmasına neden olan bir iyon kanalı olarak işlev görür(Şekil 3, 2). (Martin ve Helenius, 1991; Helenius 1992). Bu mekanizma, viral çekirdeğin iç içeriğinin sitoplazmaya salınmasına ve

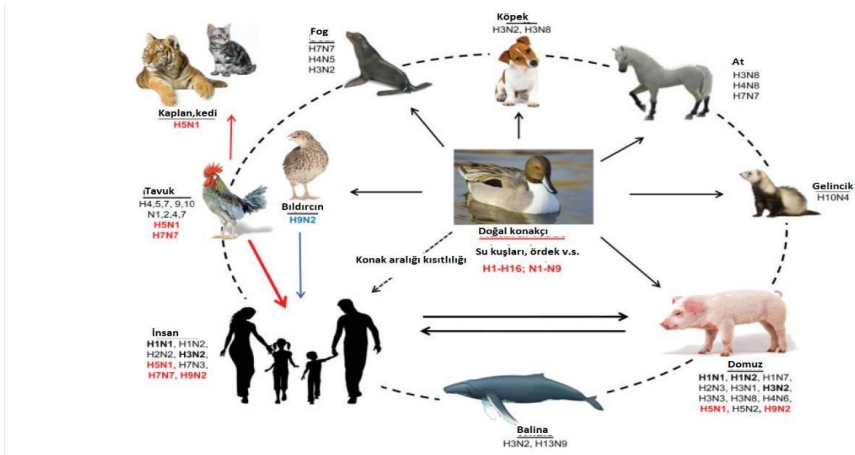
ardından çekirdeğe girmesine izin verir(Şekil 3, 3)(Martin ve Helenius, 1991). M1'den ayrıldıktan sonra vRNP'ler, viral replikasyon ve transkripsiyonun gerçekleştiği konakçı çekirdekte yer değiştirir (Şekil 3, 3 ve 4) (Wu, 2007; Martin ve Helenius, 1991). vRNP replikasyonu ve transkripsiyonu çekirdekte meydana gelir. M1 ve NS2 gibi vRNP viral proteinler çekirdekten çıkıp sitoplazmaya viral partiküller halinde katlanır(Şekil 3, 5). Yapısal proteinler, konakçı ribozomları tarafından çevrilir ve uygun katlanma için endoplazmik retikuluma taşınırlar(Şekil 3, 6). Yapısal proteinler, konakçı ribozomları tarafından çevrilir ve uygun katlanma için endoplazmik retikuluma taşınırlar. Uygun şekilde katlanmış viral proteinler endoplazmik retikulumdan salınır ve salınmadan önce modifikasyonlar için plazma zarına veya Golgi'ye yönlendirilirler(Şekil 3, 7). Viral tomurcuklanma için modifiye proteinler Golgi aygıtından plazma zarına doğru hareket ederler(Şekil 3, 8). Enfeksiyöz viral partiküller serbest bırakılır.



Şekil 2. İnfluenza virüslerinin replikasyon döngüsü(Nuñez and Ross, 2019).

3. İNFLUENZA A VİRÜSLERİNİN TÜRLER ARASI BULAŞMASINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Çok çeşitli hayvan türlerini enfekte etme potansiyeline rağmen, influenza A virüsleri genellikle konakçıya özgüdür ve bir türden diğerine kolayca bulaşamaz. Çeşitli faktörler (örn. çevresel, viral ve konak faktörleri), influenza virüslerinin bir konakçıdan diğerine etkili bir şekilde bulaşma kabiliyetini etkileyebilir veya belirleyebilir(Şekil 1). (Kim vd. 2016). Konak aralığı kısıtlamasının moleküler temeli henüz net bir şekilde tanımlanmamış olsa da, bu işlevi yöneten faktörler sıklıkla viral yüzey glikoproteinlere, özellikle HA'ya ve bunların konakçı epitel hücreleri üzerindeki sialik asit reseptörleri ile etkileşimlerine bağlanmıştır(Hatta vd. 2001; Kawaoka vd. 1988; Tumpey vd. 2007).



Şekil 3. Avian Influenza A virüsünün tür dağılımı(Kim vd. 2016).

4. HPAI VİRÜSLERİNDE HA

HA, İnfluenza virüsünün yüzeyinde bulunur ve konakçı hücre yüzeyindeki sialik aside bağlanarak virüslerin konak hücreye girişini kolaylaştırır(Sauter, 1989). Kanatlı hayvanlara adapte olmuş İnfluenza virüs suşları, tercihen α -2,3-sialik asitlerle N-asetilnöraminik aside bağlanırlar. Bu sialik asitler, kanatlı türlerinin bağırsaklarında ve sindirim sisteminde ve insanların alt solunum yollarında bulunmaktadır(Costa vd. 2012; Connor, 1994). HA polipeptit zincir kodlu alanlar HA1 ve HA2 olarak sentezlenir, birlikte translayonel olarak endoplazmik retikulumun lümenine ve sonrasında yüzeye yerleşir(Klenk vd. 1975). HA proteini, HA1 ve HA2 alanları arasında bir bölünme bölgesi içerir, bölünme enfektivite için esastır ve HA molekülünün asidik endozomlarda geri dönüşü olmayan bir konformasyonel değişikliğe uğramasına izin verir. Bu bölünme, disülfid bağlarıyla bağlı iki alt birim HA1 ve HA2 alanı oluşturmak için

hücrel proteazlar tarafından gerçekleştirilir(Chen vd. 1998). AI H5 HA proteinlerinin bölünmesi, virionların tripsin ile inkübe edilmesiyle başlayarak, HA'nın HA1 ve HA2'ye dönüştürülmesiyle sonuçlanır. HA'nın bölünmesi bir proteaz inhibitörü tarafından bloke edilebilmektedir(Klenk vd. 1975). HA, virion üzerinde, HA2 bölgesindeki kalıntılar tarafından stabilize edilen trimerik bir protein olarak ifade edilmektedir. HA ektodomain, bir gövde bölgesi ve bir küresel baş bölgesi olmak üzere iki bölgeden oluşur(Skehel ve Wiley, 2000). HA'nın globüler kafasına yönlendirilen nötralize edici antikorlar, viral enfeksiyonu ve hastalığı azaltmak için kritik öneme sahiptir(Fleury vd. 1999). Viral patojeniteyi etkileyen önemli bir faktör, HA0 bölünme bölgesindeki amino asitlerin dizisidir(Webster and Rott, 1987; Horimoto ve Kawaoka, 1994). HPAIV'lerden elde edilen HA proteinleri, furin hücrel proteazı tarafından bölünen multibazik bir bölünme bölgesi içerir(Horimoto ve Kawaoka 1994; Horimoto and Kawaoka, 1995). Buna karşılık, sadece bir temel amino asit içeren düşük patojenik kuş gribi virüslerinde (LPAIV'ler), HA'nın bölünmesi dokuya özgüdür, bu da kümes hayvanlarında daha düşük bir klinik bulguya neden olur. HA üzerindeki polibazik bölünme bölgesi, H5 virüslerinin yüksek patojenitesi için güçlü bir belirleyicidir, ancak polibazik dizilerin bir HPAIV HA'ya eklenmesi, test edilen tavuklarda görüldüğü gibi her zaman öldürücü bir fenotip ile sonuçlanmaz(Bogs vd. 2010). PB2, PB1 ve NP gibi diğer İnfluenza proteinleri, virüsün patojenitesini artırabilmektedir. H5 virüslerinin patojenik fenotipi HA'ya bağımlı değildir. Patojenite ve replikasyonun etkinliği aynı zamanda PB2, NP, NA ve M genlerine de bağlı olabilir. HPAIV'lerde bulunan NA'nın silinmiş sap bölgesi de patojenite sağlamaktadır, burada NA sap bölgesinin kurtarılması tavuklarda patogenezin azalmasına yol açar(Stech vd. 2015). Sap bölgesinin silinmesi, daha düşük öldürücülük sergileyen vahşi tip virüslere oranla öldürücülüğü ve bulaşmayı artırır. Polibazik HA bölünme bölgesinin varlığı, viral nörotropizmi indüklemek için yeterlidir(Bogs ve vd. 2010). 2015'ten bu yana ortaya çıkan sirkülasyonda baskın AIV suşları, H5N6, H5N8 ve H5N2 alt tipleri olan reassortment virüsler 2.3.4.4 bölümünde yer alırlar. H5N6 virüslerinin insan popülasyonuna yayılma yeteneği, HA molekülündeki HA'nın spesifik RBS bağlanma tercihini etkileyen mutasyonlarla ilişkilendirilmektedir. Bu H5N6 virüsleri, her bir virüsün izole edildiği konakçıya bağlı olarak tercihen farklı sialik asitlere bağlanmaktadırlar(Zhao vd. 2017).

5. H5NX VİRÜSLERİNDE NA

Kanatlı hayvanlarda LPAIV veya HPAIV enfeksiyonlarının karakterizasyonu genellikle enfeksiyon sırasında virüsün patojenitesine ve virüsün HA molekülünde polibazik bir bölünme bölgesi içerip içermediğine göre

belirlenmektedir. Bununla birlikte, NA gibi diğer proteinler, virüsün patojenik doğasına katkıda bulunabilmektedir. Çin'de H5NX AIV suşları olarak H5N6, H5N8 ve H5N2 tipi virüsler bildirilmiştir(Lee vd. 2017). Bu viral yeniden sınıflandırmalar, patojeniteyi ve viral partiküllerin salınımını artıran baskın bir NA molekülü ile sonuçlanabilmektedir. HA dışı viral gen ürünlerinin rolü ve bu proteinlerin viral doku tropizmi ve virulansına nasıl katkıda bulunduğu hala iyi anlaşılmamıştır. H5N3 virüslerinin kümes hayvanlarında çoklu geçişleri, NA'nın katalitik bölgesinde bir mutasyona neden olur ve bu da kümes hayvanlarında bu virüslerin virülansını artırır(Diederich vd. 2015). PB2 gibi internal genlerdeki mutasyonlar da H5Nx virüslerinde artan viral patojenite ile bağlantılıdır. Farelerde H5N5 virüslerinin çoklu pasajları, HA proteininde glutamik asitten lizine (E627K) 627 numaralı amino asit pozisyonunda bir yer değiştirmeye sonuçlanmıştır(Yu vd. 2018). Bu adaptif mutasyon, farelerde bu virüsleri patojenitesini 1000 kat arttırarak, invivo ve invitro viral replikasyonu da arttırmıştır(Yu vd. 2018). 2.3.4.4 Kladi ile ilişkili çeşitli virüslerden NA proteinlerinde (N6, N8 ve N2) önemli yapısal ve işlevsel farklılıklar bulunabilmektedir. HA/NA etkileşimi yaşa bağlı olabilir: İşlevsel olmayan H5 virüsleri günlük tavukların ölümüyle sonuçlanırken, aynı virüsle bir haftalık tavuklarda enfeksiyon hiçbir klinik hastalık belirtisi göstermemiştir. Bu durum H5'e özgü gibi görünmektedir. Çünkü H7 virüsler, hastalığa neden olmak için işlevsel bir NA'ya daha az bağımlı görülmektedir. İnsanları enfekte eden baskın AIV'ler, 2.3.4.4 bölümden H5N6 virüsleri ile ilişkilendirilmiştir. H5N6 virüsü ile 17 insan enfeksiyonundan, virüslerin 16'sı bir NA sapı delesyonu içermektedir. 10 amino asit NA sap delesyonu (58-68 amino asitleri) içeren rekombinant H5N6 (Δ H5N6) virüsleri, H5N6 virüslerinin bozulmamış NA'sına kıyasla memeli hücre hatlarında viral replikasyon artışına sahip olduğu görülmüştür. NA sapı silinmesini içeren bu virüsler ayrıca kanatlı CEF (primer civciv fibroblast hücreler) hücrelerinde viral replikasyon artırırken, H5N2 virüsünün bu hücrelerde daha düşük titrelere sahip olduğu belirlenmiştir. NA delesyonlu (Δ H5N6) bu rekombinant virüs, farelerde nöral dokuyu enfekte etmemiştir, ancak tam uzunluktaki H5N6 rekombinant virüsü nörotropiktir(Yu vd. 2017).

Yabani tip H5N6 virüsleri, Δ H5N6 virüsüne kıyasla daha yüksek viral bulaşma oranlarına sahiptir ve kümes hayvanları için daha öldürücüdür. Yabani tip H5N6 virüsleri tavuklar için %100 öldürücüdür. Tüm kuşlar enfeksiyondan sonraki 10 gün içinde ölmüş, ancak Δ H5N6'ya maruz kalan tavukların yalnızca %85'i enfeksiyondan 14 gün sonra ölmüştür. Bu veriler, H5N6 virüslerindeki NA sap bölgesinin memeli konakçılarda patojenite de önemli bir rol oynadığı ve tavuk hücrelerinde azalmış bir patojenite sergilediğini göstermektedir.

6. KUŞLARDA AVİAN İNFLUENZA

Tavuk ve hindi gibi evcilleştirilmiş kanatlı hayvanlarda AIV enfeksiyonu, enfekte su kuşları veya kümes hayvanları ile doğrudan temas yoluyla olmaktadır. AV'ler dünya genelinde 105'den fazla kuş türünü enfekte edebilmekte, ancak bu virüsün doğal rezervuarı martı, sumru ve kıyı kuşları gibi su kuşlarıdır (França ve Brown 2014). Su kuşları, AIV'yi karasal kümes hayvanları gibi diğer kuş türlerine bulaştırabilmektedir.

Kanatlı hayvanların LPAIV ile enfeksiyonu, çok az hastalığa neden olabilir veya hiç hastalığa neden olmayabilir. LPAIV enfeksiyonunda tüylerin kabarması ve yumurta üretimindeki düşüş gibi klinik belirtiler gözlenmektedir (CDC, 2017). Kanatlıların LPAIV ile enfeksiyonu, virüsün mutasyona uğramasına ve duyarlı olmayan kanatlı hayvana uyum sağlamasına neden olabilir, bu da muhtemelen bu kanatlılarda bir HPAIV oluşturmaktadır. (França ve Brown, 2014). Virüsün replikasyon etkinliğini arttırmak için adaptasyonu, bir LPAIV'in HA üzerindeki bölünme bölgesine yerleşen bazik amino asitlerin eklenmesiyle bir HPAIV'e dönüşmesine neden olabilir (CDC, 2017). Yabani kuşlarda doğal LPAIV enfeksiyonları, klinik enfeksiyon belirtileri veya doku lezyonları göstermemektedir. Ördekler gibi yabani kuşlar, kümes hayvanlarına kıyasla H5N1 HPAIV enfeksiyonuna karşı daha dirençlidir (Burggraaf vd. 2014). Enfekte tavuklarda görülen hızlı hastalık ilerlemesi ördeklerde gözlenmemektedir (Pillai vd. 2010). Ördekler, ciddi bir hastalık geliştirmeden H5 enfeksiyonlarını sürdürebilir ve H5 virüsünü duyarlı tavuk popülasyonlarına yaymaya devam edebilir (Jeong vd. 2009). Duyarlı kuşlarda H5N1 enfeksiyonu, sistemik enfeksiyona yol açarak çoklu organ yetmezliğine, kardiyovasküler ve sinir sistemlerinde hasara ve ölüme neden olur (França ve Brown, 2014; CDC, 2017). HPAIV H5 virüsleri, kanatlı hayvanların solunum ve gastrointestinal kanallarında çoğalmaktadır. Enfeksiyon gelişmesi durumunda iştah kaybı, enerji eksikliği, koordinasyon kaybı, vücut kısımlarında renk değişikliği, şişme, ishal, burun akıntısı, öksürme, hapsirme ve şekilsiz yumurtalar gibi klinik belirtilere rastlanmaktadır (CDC, 2017).

Kanatlı hayvanlarda AIV'nin teşhisi, trakeal ve kloakal sürüntüler alınarak yapılır. Yabani kuşlarda bunun yerine dışkı örneği alınması önerilmektedir. Dünya hayvan sağlık örgütü (OIE), AI tip A virüs enfeksiyonlarının teşhisinde öncelikli olarak konvansiyonel virolojik yöntemleri önermekte ve bunları "gold-standart" olarak kabul etmektedir (Playford and Dwyer, 2002; Alexander, 2008; OIE, 2021). İnfluenza A virüslerinin M, H, NP ve NS bölgelerine spesifik farklı primerler kullanılarak moleküler yöntemlerle de tespiti mümkündür ve konvansiyonel yöntemlere göre daha hızlı sonuç alınır (Wright vd. 1995;

Playford and Dwyer, 2002; Ellis vd. 2004; Widjaja vd. 2004). Tercih edilen primer setlerine göre etkenler, tip ya da alt tip düzeyinde identifiye edilebilmektedir (Playford and Dwyer, 2002).

7. H5 VİRÜSLERİNİN EVRİMİ VE YAYILMASI

A/kaz/Guangdong/1/96 virüsü başlangıçta Güneydoğu Asya'daki yabani kuşlarda tespit edilmiş, ancak kısa bir süre sonra Asya, Avrupa, Afrika ve son zamanlarda Kuzey Amerika'daki çeşitli alanlara yayıldığı bildirilmiştir(Harfoot ve Webby, 2017).

Hong Kong'daki kümes hayvanlarından izole edilen H5N1 viral gen segmentlerinin dizi analizi ile evcil kümes hayvanlarında dolaşan iki virüs grubu ayırt edilmiştir(Zhou vd. 1999). Enfeksiyon sırasında, HA segmenti insan konakçılara uyum sağlamak için mutasyona uğramamıştır. Ancak, PA, PB2, NP ve M2 genleri, insan konakçılarda çoğaldıktan sonra çoklu amino asit değişikliklerine sahip olduğu görülmüştür(Zhou vd. 1999).

Bu mutasyona uğramış amino asitler, insan popülasyonunu yaygın olarak enfekte eden virüslerle benzer olduğu belirtilmiştir(Zhou vd. 1999). Yabani kuş popülasyonlarında dokuz farklı H5 virüsü türü vardır (H5N1, H5N2, H5N3, H5N4, H5N5, H5N6, H5N7, H5N8 ve H5N9). Bu H5 alt tipleri, insan popülasyonu için önemli risk oluşturmaktadır. A/goose/Guangdong/1/1996 benzeri virüslerin bu hızlı genişlemesi, diğer AIV'lerle birlikte reassortment o aracılığıyla olmuştur. Kaz/Guangdong virüsünün ortaya çıkmasının ardından, H5N1 virüsleri, sıcaklığın 20°C'nin altında olduğu Ekim'den Mart'a kadar mevsimsel bir piklerle Çin'de dolaşmaya devam etmiştir(Li vd. 2004). 2003 yılında, insanlarda görülen H5N1 salgınları, kaz/Guangdong benzeri virüslerin sekiz genotipe ayrıldığını ortaya çıkarmıştır. Bu genotiplerin birçoğu hayatta kalırken, bazıları yok olmuştur(Li vd. 2004).

Viral genoma özel adaptasyonlar, güney Çin'de dolaşıma devam eden seçili suşların canlılığının artmasına yol açmıştır(Stech vd. 2005). 1997'de Hong Kong'da ilk insan salgınına yol açan bir dizi genetik reassortment olayları, ördeklere ve tavuklarda bulunan 'Z' adlı viral bir genotiple geriye doğru direkt doğrudan izlenebilir. Z genotipinin suşları 1997 yılında A-E, X ve Y genotiplerinin yerini almış ve daha sonra su ve karasal kümes hayvanlarında baskın hale gelmiştir.

H5 virüslerinin genel prevalansı 2010'dan beri artmıştır. En yaygın AIV'ler, Çin'de evcil su kuşlarında dolaşan H5N6 ve H5N8 alt tipindeki virüslerdir(Su vd. 2016). 2008'den beri HPAIV alt türleri H5N5, H5N2 ve H5N8 virüsleri Asya,

Avrupa ve Kuzey Amerika'da kümes hayvanlarında salgınlara neden olmuştur. 2014 itibariyle, Asya'da H5N6 ve H5N8 gibi yeni reassortment virüs salgınları rapor edilmiştir(Lee vd. 2017; Gu vd. 2017). H5N1 ve H5N2 varyantlarının viral reassortmentları da tavuklardan ve su kuşlarından izole edilmiş ve Aralık 2013'te Çin'in Hubei Eyaletindeki tavuklarda salgınlara neden olmuştur(Su vd. 2016).

2.3.2, 2.3.4 veya 7.2 kladından HA genini eksprese eden H5N2 virüsleri, hem 7.2 kladı H5N1 virüslerinden hem de H9N2 virüslerine ait dahili genler izole edilmiştir. H5N2 virüsleri, 2.3.4.4'ten HA, PA, M1, PB2, NS1 ve üç Amerikan yabani kuş soy genleri NA, NP ve PB1 dahil olmak üzere birçok viral kladtan gen segmentleri içermektedir(Hon vd. 2015; Pasick vd. 2015). Bu H5N2 virüsleri, Çin'deki Hubei, Shandong ve Henan Eyaletlerinde bir salgının kaynağıdır. Düşük patojenik H5N2 İnfluenza virüsleri doğal olarak yabani kuşları enfekte etmektedir(Snoeck vd. 2011). Fakat, LPAI H5N2 virüsleri, bölünme bölgesine bazik amino asitler ekleyerek veya 11. amino asit bölgesinde bir N-glikozilasyon kaybıyla bir HPAIV izolatına dönüşebilmektedirler. Bu virüsler, HA molekülüne bir glikozilasyon bölgesi ekleyerek ve NA sap bölgesindeki 19 amino asidi silerek karasal kümes hayvanlarında çoğalmak için hızla adapte olabilmektedirler.

A/kaz/Guangdong/1/1996 benzeri virüsler, birçok ülkede kümes hayvanları ve yabani kuşlarda hala tespit edilmektedir. Bu izolatların çoğu, alt kladlar da dahil olmak üzere 2 klan olarak sınıflandırılır. Mısır'da 2.2.1.2 ve Bangladeş, Butan ve Hindistan'da 2.3.2.1a bulunmuştur. 2.3.2.1c bölümünde belirtilen H5 virüsleri Çin, Güneydoğu Asya ve Afrika'daki yabani kuş popülasyonlarında tespit edilmiştir. 2.3.4.4 kladının H5 İnfluenza virüsleri dünya çapında yabani kuşlarda tespit edilmiştir. Afrika'dan gelen 2.3.4.4 virüsleri ve Avrupa öncelikle H5N8 alt tipindeyken, Asya'da izole edilen virüsler H5N6 alt tipindedir ve ABD'de izole edilen suşlar H5N2 izolatları olarak sınıflandırılır(WHO, 2017). 2.3.4.4 kladının H5 İnfluenza A virüsleri, 2005-2016 arasında 14 ülkede kanatlılarda 1537 salgına neden olmuştur(Claes vd. 2016). Bu salgınlar H5N6, H5N8, H5N2 ve H5N3 ile ilişkilendirilmiştir. Bu virüsler, H5N1 alt tipi ile çoklu yeniden sınıflandırma olaylarıyla ortaya çıkmış ve şu anda evcil kümes hayvanlar ve su kuşlarında rutin olarak dolaşmaktadır(Claes vd. 2016). Ortaya çıkan ilk 2.3.4.4 virüsü, bir H5N6 alt tipi olarak sınıflandırılmış ve Çin genelinde dolaşarak Güneydoğu Asya'ya giderek Mart 2014'te Laos'ta 457 kuşun ölümüne neden olmuştur(Hanqin vd. 2015).

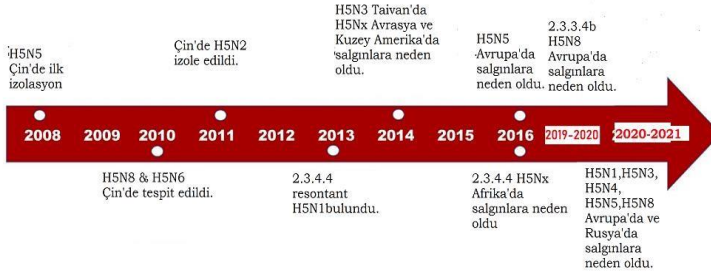
H5N6 alt tipi, H5N1'den HA genleri ve H6N6 virüsünden NA genleri ile bir yeniden sınıflandırma olayında ortaya çıkmıştır(Hanqin vd. 2015). H5N8 alt tipi, 2014 yılında Güney Kore'de bir salgına yol açarak iki farklı H5N8 virüs alt grubu,

grup A ve grup B ayırımına neden olmuştur(Lee vd. 2015). Grup A, bir dizi H5N8 izolatından oluşur ve kıtalararası grup A (icA) grubu olarak adlandırılır. icA H5 virüsleri ayrıca icA1, icA2 ve icA3 olmak üzere üç farklı alt gruba evrilmiştir. icA1 alt tipi grubu, izole edilmiş virüsleri içermektedir. Avrupa, Rusya ve Japonya, icA2 alt grubu, 2014 yılında Kuzey Amerika'dan H5N8 ve HPAIV reassortmentleri H5N2 ve H5N1'den oluşmaktadır. icA3 alt grubu, Japonya ve Kore'de izole edilen H5N8 virüslerinden oluşur(Lee vd. 2015). 2014 yılında H5N8 Avrasya alt tipleri Kanada, Almanya, Hollanda, Birleşik Krallık ve Doğu Asya'da eş zamanlı olarak ABD'nin Washington eyaletinde kapalı alanda yetiştirilen şahinler, yabani kuşlar ve kümes hayvanları. ABD'nin orta-batı ve kuzey-orta eyaletlerine yayılmıştır ve kümes hayvanı endüstrisinde yıkıma neden oldu. 48 milyonun üzerinde tavuk ve hindi itlaf edildi, bu da 1,6 milyar ABD Doları ekonomik kayba yol açmıştır(Greene vd. 2015). Bu kıtalararası benzer virüslerin yayılması, Rusya'dan kuş göçüyle aynı zamanlara rastlaması nedeniyle büyük olasılıkla göçmen kuşlar tarafından yayıldığı tahmin edilmektedir. 2.3.4.4 kladı virüsleri yabani su kuşlarında daha az patojeniktir, bu da göçmen kuşlar aracılığıyla yayılma şansını artırmaktadır(Lee vd. 2015). Mayıs 2021'den bu yana OIE'ye Asya(11), Avrupa(21) ve Afrika(9) olmak üzere toplam 41 ülkeden, yabani kuşlarda ve evcil kümes hayvanlarda kuş gripi hastalığı bildirilmiştir. Bunların moleküler patotiplendirilmesinde HPAI oldukları doğrulanmıştır ve çoğunluğunun HA klavuzu 2.3.4.4b grubunda yer alan virüsler olduğu bildirilmiştir. Afrika'da H5N1'den etkilenen evcil kümes hayvanlarda çok çeşitli alt tipler tespit edilmiştir (FAO, 2021). (Şekil 4).



Şekil 4. Mayıs 2021 ile 10 Kasım 2021 arasında OIE WAHIS ve FAO EMPRES-i'e bildirilen HPAI vakaları(FAO, 2021).

WHO gibi kuruluşlar, insanlarda İnfluenza H5 enfeksiyonlarının oluşumunu izlemek için küresel surveyans çalışmaları yürütmektedir. Kanatlı hayvanlarda H5Nx suşlarının yaygın salgını, zamanla evrimi (şekil 5), insan halk sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmaktadır. WHO'nun özel amaçları arasında (a) insanlarda İnfluenza H5 viral enfeksiyonunun küresel oluşumunun izlenmesi; (b) yeni ortaya çıkan grip suşlarının tanımlanması ve karakterize edilmesi, (c) İnfluenza H5 virüslerinin bulaşma modellerindeki değişikliklerin izlenmesi ve İnfluenza H5 virüslerinin insandan insana potansiyel geçişinin saptanması; (d) akut solunum yolu hastalığına bağlı olağandışı morbidite ve mortalitenin izlenmesi; (e) hayvan popülasyonlarında HPAIV salgınlarının izlenmesine katkıda bulunmaktır(WHO, 2004). H5 virüslerinin gözetimleriyle; araştırmacıların H5Nx reassortment olaylarının doğası hakkındaki bilgilerini artırılacak ve devlet kuruluşlarının pandemik aşı geliştirme için yeni referans suşları tahmin etmesine yardımcı olunabilecektir.



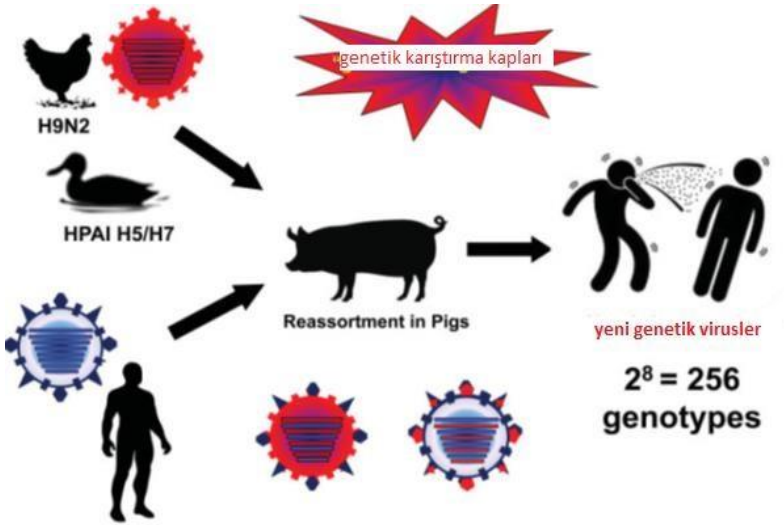
Şekil 5. H5Nx ortaya çıkan salgınları ve evriminin zaman çizelgesi (2008-2021). (Antigua, vd. 2019; FAO, 2021)

8. HPAIV'ININ DOMUZA GEÇİRİLMESİ

Bir AIV'nin insanlar arasında bulaşma yeteneği, virüsün domuz hücrelerinde verimli bir şekilde çoğalma yeteneğine bağlı olabilecektir. Domuzlar genellikle viral yeniden sınıflandırma ve yeni virüsler üretme için ekosistemdeki konakçı türüdür (Şekil 6) (Ito vd. 1998). Domuz türlerinin solunum yollarında bulunan hücreler hem α -2,3 hem de α -2,6 sialik asit reseptörüne sahiptir, bu da onları yeni patojenik virüslerin üretimi için bir "karıştırma kabı" haline getirmektedir.

1998'de ABD'nin Kuzey Karolina, Teksas, Minnesota ve Iowa domuz çiftliklerinde meydana gelen salgınlarda görüldüğü gibi reassortment H3N2 domuz virüsleri epidemiyeye neden olmuştur. Domuz viral izolatlarının genetik analiziyle, insan, domuz ve AIV'lerin viral genleri ortaya çıkarılmıştır(Zhou vd.

1999). Domuz virüsleri insan popülasyonuna yayılabilirler ve insanlarda ciddi hastalıklara neden olabilirler(Myers vd. 2007). ABD'de insan popülasyonlarında görülen toplam üç kaydedilmiş domuz enfeksiyonu vardır(Kitikoon vd. 2012). H3N2 ve H1N1 virüslerinin domuzlarda çoğaldığı ve yeniden sınıflandırıldığı bilinmesine rağmen, H5Nx virüslerinin bu türleri enfekte etme yeteneği halen araştırılmaktadır. Domuzlarda AIV'lerin ve memeli İnfluenza virüslerinin yeniden sınıflandırılma potansiyeli hala bilinmemektedir, ancak domuzlar AIV virüslerin viral replikasyonu için toleranslı konaklardır. Bununla birlikte, H5N1 virüsünün neden olduğu klinik belirtilerin olmaması nedeniyle, H5Nx ve mevsimsel H1N1/H3N2 İnfluenza virüslerinin aynı hayvanı birlikte enfekte edip, insandan insana bulaşan bir İnfluenza H5 virüsüne yol açan, yeniden sınıflandırma olayıyla sonuçlanabileceği endişesi her zaman bulunmaktadır(Şekil 6).



Şekil 6. Domuzlarda, pandemik potansiyeli olan yeni virüslerin oluşum mekanizmasının şematize gösterimi (Kim vd. 2016).

Domuzlar, sonraki nesiller için eski virüs suşlarının potansiyel rezervuarıdır. İnsanları enfekte eden kuş gribi virüsleri, insan epitel reseptörlerine yönelik reseptör bağlama afinitesini değiştirerek adaptasyona uğrayabilir. Tek bir konak hücrede bir kanatlı ve memeli virüsünün koenfeksiyonu, yeni virüs genotipleri üretebilir (iki ana virüsten 256 rekombinant virüs üretilebilir), bunlardan biri, bir sonraki pandemiye neden olabilir.

9. İNSANLARDA AVİAN INFLUENZA

İnsanlarda HPAIV enfeksiyonu Asya, Afrika, Avrupa ve Orta Doğu'da sporadik olarak ortaya çıkmıştır. Ekim 2018 itibariyle, ABD'de herhangi bir insan H5N1 enfeksiyonu vakası bildirilmemiştir, ancak 2014 yılında Kanada'da, yakın zamanlarda Çin'e seyahat etmiş bir kişide tespit edilen bir vaka bildirilmiştir (Rajabali vd. 2015).

İnsanlarda HPAIV H5 virüs enfeksiyonu, başlangıçta, klinik ateş, vücut ağrıları ve üst solunum yolu semptomları belirtileri olan komplike olmayan bir mevsimsel grip enfeksiyonu olarak ortaya çıkmaktadır(CDC, 2017; Ungchusak vd. 2005; Wang vd. 2008; Korteweg vd. 2008). Enfeksiyon daha sonra alt solunum yolu yayılmaktadır. Enfeksiyon ilerleyerek şiddetli pnömoni, çoklu organ yetmezliği, ensefalit ve septik şoka dönüşmektedir(CDC, 2017; Ungchusak vd. 2005; Wang vd. 2008).

H5N1 virüs enfeksiyonu için kuluçka süresinin 7 gün olduğu tahmin edilmektedir, ancak daha fazla maruziyetten sonra 2-5 gün olabilmektedir. İnsandan insana bulaşmanın meydana geldiği nadir durumlarda, kuluçka süresi 3-4 gün ile 2-10 gün arasında değişmektedir. Bu kuluçka dönemindeki değişkenlik muhtemelen viral yayılma, maruz kalma ve immünolojik faktörlerin durumuna bağlıdır(Uyeki, 2009). H5N1 virüs enfeksiyonu olduğu bildirilen bir pediatrik vaka da ateş, ishal ve nöbet gelişimi sonrası koma ve ensefalitis şekillendiği görülmüştür. Hiçbir hastada herhangi bir solunum semptomu görülmemiştir(de Jong vd. 2005) . Hastalığın şiddeti, virüs dizisine, hastanın yaşına ve diğer bilinmeyen genetik faktörlere göre değişmektedir. AIV enfeksiyonunu takiben hızlı hastalık ilerlemesi, insan vakalarının çoğunda meydana gelmektedir. H5 viral enfeksiyonlarından kaynaklanan ekstrapulmoner komplikasyonlar arasında kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, ensefalitis, intravasküler pıhtılaşma, multi-organ yetmezliği bulunmaktadır. Kanatlı H5N1 virüsünün insandan insana bulaşması birkaç evde kaydedilmiştir, ancak genellikle sınırlıdır(Ungchusak vd. 2005; Wang vd. 2008). Bulaşma genellikle

H5N1 virüsleri ile enfekte olmuş bir aile üyesine bakmakla ve yakın temasından kaynaklanmaktadır.

Temaslı hastaların RT-PCR ile izlenmesi, yaşlı erişkinlerde hafif enfeksiyon vakalarının saptanmasına ve kuzey Vietnam'da artan sayıda seropozitif aileye yol açmıştır(WHO, 2005). İnfluenza enfeksiyonu sırasında, enfekte bireylerde sitokinlerin, inflamatuvar hücrelerin büyük bir infiltrasyonu ve doku hasarı, İnfluenza hastalığının morbidite ve mortalite oranını artırır. "Sitokin fırtınası" olarak da bilinen yüksek proinflamatuvar sitokin seviyeleri, enfekte bireylerin iyileşmesini önemli ölçüde etkilemektedir(Teijaro vd. 2014; de Jong vd. 2006)

H5N1 influenza virüsleri ile enfekte olmuş hastalardan alınan klinik örneklerde yüksek sitokin seviyeleri sıklıkla bulunmaktadır. Artmış sitokin seviyeleri genellikle H5N1 İnfluenza virüsleri ile enfekte hastalardan alınan klinik örneklerde bulunur(de Jong vd. 2006; Nakajima vd. 2012; Gao vd. 2010). Otopsi sonuçları, hastanın periferik kanında alveolar hasar ve dolaşımdaki yüksek kemokin ve sitokin düzeylerini ortaya çıkarmıştır(Gao vd. 2010). İnsanlarda H5N1 viral enfeksiyonları, mevsimsel H3N2 veya H1N1 grip İnfluenza virüslerinden daha yüksek proinflamatuvar sitokin transkripsiyonunu indüklemektedir. Sitokinler TNF- α ve IL- β , H5N1 viral enfeksiyonunu takiben önemli ölçüde yükselmektedir. Bu kısmen H5N1 virüslerinin yapısal olmayan gen segmentinden kaynaklanmaktadır ve insanlarda H5N1 İnfluenza virüsü enfeksiyonlarının genel şiddetine katkıda bulunabilmektedir(Cheung vd. 2002). Küresel olarak, Ocak 2003'ten 11 Kasım 2021'e kadar, 18 ülkeden bildirilen Avian influenza A(H5N1) virüsü ile 863 insan enfeksiyonu vakası olmuştur. Bu, 863 vakadan 456'sı ölümüne neden olmuştur. Son vaka Temmuz 2021'de Hindistan'dan bildirilmiştir(WHO, 2021). Son zamanlarda, Rusya'da bir tavuk çiftliğinde çalışan insanların HPAI H5N8 virüsüyle enfekte oldukları ilk kez tespit edilmiştir(WHO, 2021).

Bildirilen insan enfeksiyonu sayısı 2003'ten beri azalmaktadır. İnsandan insana bulaştığı belgelenmiş birkaç vaka olmasına rağmen, bu virüsler insanlar arasında kolayca bulaşmaz. Bu durum, insanlarda yaygın enfeksiyonlara neden olan ve insan popülasyonunda pandemik bir sorun haline gelen H5Nx virüslerinin tehdidini azaltabilecektir. Ayrıca H5 HA proteinlerine sahip virüslerin memeli konakçılar arasında kolayca iletilebilmesi için virüsün yalnızca küçük mutasyonları biriktirmesi gerekmektedir(Herfst vd. 2012). AIV'lerin pandemik potansiyelini artırabilecek bir faktör, bu virüslerin aerosol haline getirilmiş parçacıklar yoluyla bulaşma yeteneğidir(Sorrell vd. 2011). Bu, büyük ölçüde virüsün memeli hücrelerinin üst solunum yollarında çoğalma yeteneğine bağlıdır.

Siyalik asit reseptörlerinin insan ve kanatlı konakçıları arasındaki dağılımı, insanların üst solunum yollarında α -2,6 sialik asitlerin baskın iken, alt solunum yollarında α -2,3 sialik asitlerin baskın olduğu görülmektedir. Kanatlı türlerinde, ağırlıklı olarak hem solunum sisteminde hem de sindirim sisteminde α -2,3 sialik asit reseptörleri baskın olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle, AIV'lerin insandan insana sürekli iletimi, üst solunum yolundan aerosol haline getirilmiş damlacıklar yoluyla yayılmayı sağlamak için α -2,3 sialik asit bağlanmak yerine tercihen α -2,6 sialik asit bağlanması gerekmektedir. Sialik asit tercihi, memeli hücrelerinde AIV'nin patojenitesinden tek başına sorumlu değildir. Tercihli olarak α -2,6 sialik asit reseptörlerine bağlanan AIV mutantları, vahşi tip virüslere kıyasla daha düşük viral replikasyon oranlarına sahiptir(Maines vd. 2011). AIV'nin insan konakçılarda replike olabilmesi için, reseptör bağlama tercihindan daha fazlasına bağlıdır.

Enfeksiyonun kanatlı hayvanlardan memelilere geçişi tartışılırken bu bulaşıcı parçacıkların kopyalanması ve salınması da kritik öneme sahiptir. Bir glutamik asitten bir lizine(E627K) 627 bölgesindeki polimeraz proteini PB2'de spesifik bir mutasyon, memelilerdeki AIV enfeksiyonun patojenitesini artırır(Mehle ve Doudna 2008; Tscherne ve Garcia-Sastre 2011; Subbarao vd. 1993). İnsanları kolaylıkla enfekte eden İnfluenza virüsleri, ağırlıklı olarak konakçıları PB2 proteininde 627'de bir lizin gösterir. Kanatlı türlerinde, PB2 proteinindeki 627 bölgesinde glutamik asit bulunmaktadır. AIV'i 627 bölgesinde glutamik asit (E) içerdiğinde memeli hücrelerinde PB2'nin fonksiyonu kısıtlanmaktadır. Bu tür virüsler, ribonükleoprotein kompleksleri halinde bir araya gelmezler ve genom transkripsiyonu ve virüs üretimini azaltırlar(Mehle ve Doudna, 2008).

PB2 proteinindeki lizin (K) amino asit yer değiştirmesi, kanatlı türlerinin mide-bağırsak yollarındaki daha yüksek sıcaklığının(41°C) aksine (Hatta vd. 2007) memelilerin üst solunum yollarının daha düşük sıcaklıklarda (33°C) bulunması virüsün replike olmasına izin vermektedir. PB2'deki D701N mutasyonu, hayvan tropizminin, polimeraz aktivitesinin ve memelilerde patojenitenin artışı gibi diğer değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. PB1-F2, vRNA segmentinden kodlanan küçük bir proteindir. PB1-F2 proteini İnfluenza virüslerinde önemli bir virülans faktörüdür ve viral enfeksiyonda üç role sahip olabilir, yani (a) doğuştan gelen antiviral bağışıklığı regüle eder; (b) viral polimeraz aktivitesini artırır; (c) hücrel apoptozu indükler(Kamal vd. 2018). 1997 H5N1 pandemisinden izole edilen virüsler, farelerde yüksek patojenite ile korelasyon gösteren N66S konumunda bir amino asit içermektedir. Bir H5N1 virüsünün PB1-F2 proteinine bir S66N mutasyonu eklendiğinde, farelerde hastalıkta bir azalma olur. N66S mutasyonu içeren virüsler, hastalık şiddetini ve

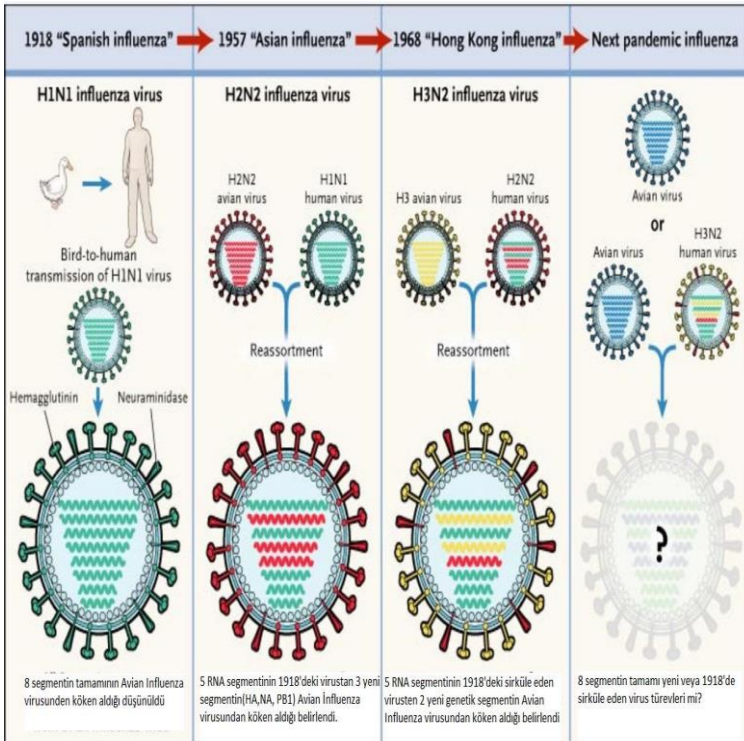
üretimini artırmıştır(Connello vd. 2007). Bir ATG başlangıç bölgesi içermeyen PB1-F2 proteini, bir ATG bölgesi içeren tam uzunluktaki PB1-F2'den 1000 kat daha patojeniktir(Kamal vd. 2015).

H5Nx virüslerinin insan konakçılarda başarılı bir şekilde çoğalma yeteneği, çoklu viral

RNA segmentlerinin adaptasyonuna bağlıdır ve HA ve NA aktivitesi ile sınırlı değildir(Nuñez and Ross, 2019).

10. GELECEK PERSPEKTİFİ

Kanatlı suşları (H5Nx) ile mevsimsel İnfluenza suşlarının eşzamanlı enfeksiyonları, hem insanlardan hem de kanatlı virüslerinden genetik segmentler içeren yeni İnfluenza virüsleri, reassortmentler oluşacaktır. Bu yeni virüsler daha sonra duyarlı insan popülasyonlarına bulaşabilir ve muhtemelen bir pandemik salgına yol açabilecektir (Şekil 7).



Şekil 7. Pandemik İnfluenza'nın kökenleri (Robert and Belshe, 2005).

H5Nx kuş gribinin evrimi ve ayrışmasıyla mücadele etmek için, insan popülasyonuna yönelik evrensel bir kuş gribi aşısı (UAIV) geliştirilmelidir. Bir UAIV, birkaç bölüm boyunca yayılan birden fazla virüse ve birden fazla uyumsuz

NA'ya (H5N1, H5N2, H5N6, H5N8) karşı geniş ölçüde koruyucu olacaktır. Bu aşı, bir aşı dozu ile viral tehdide karşı koruyucu antikor veya hücre aracılı yanıt sağlamalıdır. AIV aşılama çalışmalarında heterolog prime-boost stratejisi ile çoklu veya boost aşılama denenmiştir(Nolan vd. 2014; Boyd vd. 2013; Levine vd. 2017). Bu tip aşı protokollerinin başarılı olduğu kanıtlanmış olmasına rağmen, bir salgın durumunda, tek doz adjuvan aşılama daha az zaman alıcı ve daha uygun maliyetli olacaktır. Tek bir dozun yeterli olması durumunda, belki de nüfusun sadece yarısının dozu alacağı iki dozlu bir strateji ile karşılaştırıldığında, nüfusun daha büyük bir kısmı aşıya erişebilecektir(Matrajt vd. 2015).

11. SONUÇ

2.3.4.4 H5Nx virüslerinin (H5N2, H5N3, H5N5, H5N6, H5N8 ve H5N1) hızlı ortaya çıkışları, kuş popülasyonları arasındaki dolaşımları, kıtalararası yabani kuş göçü yoluyla virüslerin yayılmaları, zaman içinde raporlarının patlaması, olağan mevsimsel aktivitesinin ötesinde devam edebilecekleri, sürekli olarak bir halk sağlığı tehdidi oluşturma potansiyelleri, nedeniyle büyük endişe kaynağıdır. Bu nedenle, HPAI'nin evcil kanatlılarda endemik hale geldiği yerlerde, karantina, aşılama sonrası izleme ile uygun aşılama, hareket kontrolü, üst düzey biyogüvenliği içeren önleyici ve kontrol tedbirlerinin bir kombinasyonunu kullanılarak HPAI'yi ortadan kaldırmak için gayret gösterilmelidir. Bunların yanı sıra, yoğunlaştırılmış gözetim ve HPAI virüslerinin daha fazla karakterizasyonu, gelecekteki salgınları önleme ve zoonotik potansiyeli değerlendirme konusunda fikir verebilecektir.

Tüm konakçı türlerde HPAI (H5) virüsleri için sürekli küresel gözetim ve dizi verilerinin zamanında raporlanması, yeni kuşakları hızlı bir şekilde belirlemek ve bunların insan ve hayvan sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmek için kritik önemli olacaktır. Bir sonraki İnfluenza pandemisi kaçınılmaz gibi görünmektedir ve büyük olasılıkla insan popülasyonunun önceden var olan bağışıklığının olmadığı yeni bir alt tipten ortaya çıkacaktır. Bir HPAIV'nin, etkili bir insan veya domuz virüsü ile uygun mutasyonları veya yeniden sınıflandırmayı biriktirme yeteneği, insandan bulaşan bir virüse neden olabilir ve yeni bir pandemi başlatabilir. Bu nedenle, AIV'lerin sürekli bilimsel çalışmaları ve gözetimi, yalnızca kanatlı endüstrisi için değil, aynı zamanda insan popülasyonunda bir sonraki AIV ortaya çıkışına hazırlanmak için aşılar ve terapötikler geliştirmek için gereklidir.

KAYNAKLAR

- Antigua, K.J.C., Choi, W.S., Baek, Y. H., & Song, M. S. (2019). The emergence and decennary distribution of clade 2.3. 4.4 HPAI H5Nx. *Microorganisms*. 7: E156.
- Bender, C., Hall, H., Huang, J. (1999). Characterization of the surface proteins of influenza A (H5N1) viruses isolated from humans in 1997–1998. *Virology*; 254: 115–123.
- Bi, Y., Chen, Q., Wang, Q., Chen, J., Jin, T., Wong, G., Quan, C., Liu, J., Wu, J., Yin, R. (2016).
- Genesis, Evolution and Prevalence of H5N6 Avian Influenza Viruses in China. *Cell Host Microbe*. 20:810–821. doi: 10.1016/j.chom.2016.10.022
- Bi, Y., Liu, H., Xiong, C., Di, L., Shi, W., Li, M., Liu, S., Chen, J., Chen, G., Li, Y., et al. (2016). Novel avian influenza A (H5N6) viruses isolated in migratory waterfowl before the first human case reported in China, 2014. *Sci. Rep.* 6:29888. doi: 10.1038/srep29888.
- Boyd, AC., Ruiz-Hernandez, R., Peroval, MY., et al. (2013). Towards a universal vaccine for avian influenza: protective efficacy of modified vaccinia virus Ankara and Adenovirus vaccines expressing conserved influenza antigens in chickens challenged with low pathogenic avian influenza virus. *Vaccine* 31: 670–675.
- Burggraaf, S., Bingham, J., Payne, J., et al. (2011). Increased inducible nitric oxide synthase expression in organs is associated with a higher severity of H5N1 influenza virus infection. *PLoS One* 6: e14561.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2017a). *Avian influenza A virus infections in humans*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2017b). *Avian influenza in birds*. 2017, <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/avian-in-birds.htm> (accessed October 30 2017).
- Chan, PK. (2002). Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis*. 34 (Suppl. 2): S58–S64.
- Chen, J, Lee KH, Steinhauer DA. et al. (1998). Structure of the hemagglutinin precursor cleavage site, a determinant of influenza pathogenicity and the origin of the labile conformation. *Cell*. 95: 409–417.
- Cheung, CY., Poon, LLM., Lau, AS., et al. (2002). Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet*. 360: 1831–1837.

- Claes, F., Morzaria, S.P., Donis, R.O. (2016). Emergence and dissemination of clade 2.3.4.4 H5Nx influenza viruses-how is the Asian HPAI H5 lineage maintained. *Curr. Opin. Virol.* 16:158–163. doi: 10.1016/j.coviro.2016.02.005.
- Connor, RJ, Kawaoka, Y., Webster, RG., et al. (1994). Receptor specificity in human, avian, and equine H2 and H3 influenza virus isolates. *Virology*. 205: 17–23.
- Costa, T., Chaves, A.J., Valle, R., et al. (2012). Distribution patterns of influenza virus receptors and viral attachment patterns in the respiratory and intestinal tracts of seven avian species. *Vet Res.* 43: 28.
- Daoust, P.Y., Bildt, M.V.D., Riel, D.V., et al. (2012). Replication of 2 subtypes of lowpathogenicity avian influenza virus of duck and gull origins in experimentally infected mallard ducks. *Vet Pathol.* 50: 548–559.
- de Jong, M.D., Cam, B.V., Qui, P.T., et al. (2005). Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med.* 352: 686–691.
- de Jong, M.D., Simmons, C.P., Thanh, T.T., et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med* 2006; 12: 1203.
- Dhingra, M.S., Artois, J., Robinson, T.P., Linard, C., Chaiban, C., Xenarios, I., Engler, R., Liechti, R., Kuznetsov, D., Xiao, X., et al. (2016). Global mapping of highly pathogenic avian influenza H5N1 and H5Nx clade 2.3.4.4 viruses with spatial cross-validation. *eLife*. 5 doi: 10.7554/eLife.19571.
- Diederich, S., Berhane, Y., Embury-Hyatt, C., et al. (20015). Hemagglutinin-neuraminidase balance influences the virulence phenotype of a recombinant H5N3 influenza A virus possessing a polybasic HA(0) cleavage site. *J Virol.* 89: 10724–10734.
- Food and Agriculture Organization of United Nations (FAO). (2021). Highly pathogenic H5 avian influenza in 2021. https://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/Global_AIV_Zoonotic_Update/situation_update.html.
- Food and Agriculture Organization of United Nations (FAO). (2021). Highly pathogenic H5 avian influenza in 2016 and 2017—Observations and future perspectives. *Focus On* 2017; <http://www.fao.org/3/a-i8068e.pdf>
- França, M.S. and Brown, J.D. (2014). Influenza pathobiology and pathogenesis in avian species. In: Compans RW, Oldstone MBA (eds). *Influenza pathogenesis and control - Volume I*. Cham: *Springer International Publishing*, pp. 221–242.
- Flint, S.J., Enquist, L.W., Racaneillo, V.R., et al. (2015). *Principles of virology*. Washington, DC: ASM Press, 569 p.

- Gao, R., Dong, L., Dong, J., et al. (2010). A systematic molecular pathology study of a laboratory confirmed H5N1 human case. *PLoS One*. 5: e13315.
- Greene, J.L. (2015). Update on the highly-pathogenic avian influenza outbreak of 2014–2015. *Congressional Research Service*.
- Guan, Y. and Smith, G.J.D. (2013). The emergence and diversification of panzootic H5N1 influenza viruses. *Virus Res*. 178: 35–43.
- Gu, M., Zhao, G., Zhao, K., Zhong, L., Huang, J., Wan, H., Wang, X., Liu, W., Liu, H., Peng, D., (2013). Novel variants of clade 2.3.4 highly pathogenic avian influenza A (H5N1) viruses, China. *Emerg. Infect Dis*.19:2021–2024.doi: 10.3201/eid1912.130340.
- Gutierrez, R.A., Naughtin, M.J., Horm, S.V., San, S., Buchy, P. (2009). A(H5N1) Virus Evolution in South East Asia. *Viruses*. 1:335–361. doi: 10.3390/v1030335.
- Harfoot, R. and Webby, R.J. (2017). H5 influenza, a global update. *J Microbiol*. 55: 196–203.
- Hatta, M., Gao, P., Halfmann, P., Kawaoka, Y. (2001). [Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses](#). *Science*. 293 (5536) 1840–1842.
- Herfst, S., Schrauwen, E.J.A., Linster, M., et al.(2012). Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. *Science*. 336: 1534–1541.
- Hoffmann, D., Röhrs, S., Rahn, J., et al. (2015). Pathogenicity evaluation of neuraminidase negative H5 and H7 viruses in day-old chicks and adult chicken. *Vaccine*. 33: 6997–7001.
- Holsinger, L.J., Nichani, D., Pinto, L.H., et al. (1994). Influenza A virus M2 ion channel protein: a structure-function analysis. *J Virol*. 68: 1551–1563.
- Hu, Y.B., Dammer, E.B., Ren, R.J., et al. (2015). The endosomal-lysosomal system: acidification and cargo sorting to neurodegeneration. *Transl Neurodegener*. 4: 18.
- Ito, T., Couceiro, J.N.S.S., Kelm, S., et al. (1998). Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol*. 72: 7367–7373.
- Jeong, O.M., Kim, M.C., Kim, M.J., et al. (2009). Experimental infection of chickens, ducks and quails with the highly pathogenic H5N1 avian influenza virus. *J Vet Sci*. 10: 53–60.
- Kamal, R.P., Kumar, A., Davis, C.T., et al. (2015). Emergence of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus PB1-F2 variants and their virulence in BALB/c mice. *J Virol*.

- Kawaoka Y, Chambers TM, Sladen WL, Webster RG. [Is the gene pool of influenza viruses in shorebirds and gulls different from that in wild ducks?](#). *Virology* 1988; 163 (1) 247-250.
- Kim, S.M., Kim, Y.I., Pascua, P.N.Q., Choi, Y.K. (2016). Avian Influenza A Viruses: Evolution and Zoonotic Infection. S. K. Singh (Ed.), In *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol. 37 No. 4. p 501-511. Thieme Medical Publishers.
- Kitikoon, P., Vincent, A.L., Gauger, P.C., *et al.* (2012). Pathogenicity and transmission in pigs of the novel a(H3N2)v influenza virus isolated from humans and characterization of swine H3N2 viruses isolated in 2010–2011. *J Virol*. 86:6804–6814.
- Klenk, H.D., Rott, R., Orlich, M., *et al.* (1975). Activation of influenza A viruses by trypsin treatment. *Virology*. 68: 426–439.
- Korteweg, C. and Gu, J. (2008). Pathology, molecular biology, and pathogenesis of avian influenza A (H5N1) infection in humans. *Am J Pathol*. 172: 1155–1170.
- Kuchipudi, S.V., Tellabati, M., Sebastian, S., *et al.* (2014). Highly pathogenic avian influenza virus infection in chickens but not ducks is associated with elevated host immune and proinflammatory responses. *Vet Res*. 45: 118.
- Lakadamyali, M., Rust, M.J. and Zhuang, X. (2004). Endocytosis of influenza viruses. *Microbes Infect*. 6: 929–936.
- Levine, M.Z., Holiday, C., Liu, F., *et al.* (2017). Cross-reactive antibody responses to novel H5Nx influenza viruses following homologous and heterologous prime-boost vaccination with a prepandemic stockpiled A(H5N1) vaccine in humans. *J Infect Dis*. 216 (Suppl. 4): S555–S559.
- Li, K.S., Guan, Y., Wang, J., *et al.* (2004). Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature*. 430: 209–213.
- Maines, T.R., Chen, L.M., Van, Hoeven, N., *et al.* (2011). Effect of receptor binding domain mutations on receptor binding and transmissibility of avian influenza H5N1 viruses. *Virology*. 413:139–147.
- Matrajt, L., Britton, T., Halloran, M.E., *et al.* (2015). One versus two doses: what is the best use of vaccine in an influenza pandemic? *Epidemics*. 13: 17–27.
- Matrosovich, M.N., Gambaryan, A.S., Teneberg, S., *et al.* (1997). Avian influenza A viruses differ from human viruses by recognition of sialyloligosaccharides and

- gangliosides and by a higher conservation of the HA receptor-binding site. *Virology*. 233: 224–234.
- McGeoch, D., Fellner, P. and Newton, C. (1976). Influenza virus genome consists of eight distinct RNA species. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 73: 3045–3049.
- McCauley, J.W. and Mahy, B.W. (1983). Structure and function of the influenza virus genome. *Biochem J*. 211: 281–294.
- Myers, K.P., Olsen, C.W. and Gray, G.C. (2007). Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. *Clin Infect Dis*. 44: 1084–1088.
- Nakajima, N., Van, T.N., Sato, Y., *et al.* (2012). Pathological study of archival lung tissues from five fatal cases of avian H5N1 influenza in Vietnam. *Mod Pathol*. 26: 357.
- Nolan, T., Izurieta, P., Lee, B.W., *et al.* (2014). Heterologous prime-boost vaccination using an AS03B-adjuvanted influenza A(H5N1) vaccine in infants and children <3 years of age. *J Infect Dis*. 210: 1800–1810.
- Nuñez, I.A. and Ross, T.M. (2019). A review of H5Nx avian influenza viruses. *Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy*. Vol. 7: 1–15 DOI: 10.1177/2515135518821625.
- World Terrestrial Animal Health Organization (OIE) (2021). Avian Influenza, 2021 Chapter 3.3.4 https://www.oie.int/eng/tahm/3.03.04_AI.pdf.
- Playford, E.G., Dwyer, D.E. (2002). Laboratory Diagnosis of Influenza Virus Infection. *Pathology*, 34, 115-125.
- Rajabali, N., Lim, T., Sokolowski, C., *et al.* (2015). Avian influenza A (H5N1) infection with respiratory failure and meningoencephalitis in a Canadian traveller. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 26: 221–223.
- Robert and Belshe, NEJM, (2005). [http:// www. nejm.org/doi/full/10. 1056/NEJMp058281](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp058281).
- Sauter, N.K., Bednarski, M.D., Wurzburg, B.A., *et al.* (1989). Hemagglutinins from two influenza virus variants bind to sialic acid derivatives with millimolar dissociation constants: a 500-MHz proton nuclear magnetic resonance study. *Biochemistry* 28: 8388– 8396.

- Skehel, J.J., Bayley, P.M., Brown, E.B., et al. (1982). Changes in the conformation of influenza virus hemagglutinin at the pH optimum of virus mediated membrane fusion. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 79: 968–972.
- Sorrell, E.M., Schrauwen, E.J.A., Linster, M., et al. (2011). Predicting “airborne” influenza viruses: (Trans-) mission impossible? *Curr Opin Virol.* 1: 635–642.
- Spackman, E., Senne, D.A., Myers, T.J., Bulaga, L.L., Garber, L.P., Perdue, L.M., Lohman, K., Daum, L.T., Suarez, D.L. (2002). Development of a Real-Time Reverse Transcriptase PCR Assay for Type A Influenza Virus and the Avian H5 H7 Hemagglutinin Subtypes. *J Clin Microbiol.* 40, 3256–3260.
- Spackman, E., Gelb, J., Preskenis, L.A., et al. (2010). The pathogenesis of low pathogenicity H7 avian influenza viruses in chickens, ducks and turkeys. *Virol J.* 7: 331.
- Suarez, D.L. (2000). Evolution of avian influenza viruses. *Veterinary Microbiology.* 74 15–27.
- Taubenberger, J.K., Morens, D.M. (2017). H5Nx Pandemic Bird Flu—Influenza’s Newest Worldwide Evolutionary Tour. *Emerging infectious diseases.* 23:340–342. doi: 10.3201/eid2302.161963.
- Teijaro, J.R., Walsh, K.B., Rice, S., et al. (2014). Mapping the innate signaling cascade essential for cytokine storm during influenza virus infection. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 201400593.
- The Writing Committee of the World Health Organization. (2005). Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med.* 353: 1374–1385.
- Tumpey TM, Maines TR, Van Hoeven N, et al. (2007). A two-amino acid change in the hemagglutinin of the 1918 influenza virus abolishes transmission. *Science.* 315 (5812) 655–659.
- Ungchusak, K., Auewarakul, P., Dowell, S.F., et al. (2005). Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med.* 352:333–340.
- Uyeki, T.M. (2009). Human infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) Virus: review of clinical issues. *Clin Infect Dis.* 49: 279–290.
- Yang, H., Carney, P.J., Mishin, V.P., Guo, Z., Chang, J.C., Wentworth, D.E., Gubareva, L.V., Stevens, J. (2016). Molecular Characterizations of Surface Proteins Hemagglutinin and Neuraminidase from Recent H5Nx Avian Influenza Viruses. *J. Virol.* 90:5770–5784. doi: 10.1128/JVI.00180-16.
- Yu, Y., Zhang, Z., Li, H., et al. (2017). Biological characterizations of H5Nx avian influenza viruses embodying different neuraminidases. *Front Microbiol.* 8: 1084.

- Yu, Z., Cheng, K., Sun, W., Zhang, X., Xia, X., & Gao, Y. (2018). PB2 and HA mutations increase the virulence of highly pathogenic H5N5 clade 2.3. 4.4 avian influenza virus in mice. *Archives of virology*, 163(2), 401-410.
- Zhang, H., Hale, B.G., Xu, K., *et al.* (2013). Viral and host factors required for avian H5N1 influenza A virus replication in mammalian cells. *Viruses*. 5: 1431–1446.
- Zhou, N.N., Shortridge, K.F., Claas, E.C.J, *et al.* (1999). Rapid evolution of H5N1 influenza viruses in chickens in Hong Kong. *J Virol*. 73: 3366–3374.
- Wang, R. and Li, Y. (2015). Biosensord for rapid detection of avian Influenza 2015 DOI:10.5772/64353.
- White, J, Kielian, M. and Helenius, A. (1983). Membrane fusion proteins of enveloped animal viruses. *Q Rev Biophys*. 16: 151–195.
- WHO/OIE/FAO H5N1 (2012). Evolution Working Group. Continued evolution of highly pathogenic avian influenza A (H5N1): updated nomenclature. *Influenza Other Respir Viruses*. 6: 1–5.
- World Health Organization (WHO). (2017). Influenza (avian and other zoonotic). Media Center, http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/ (2017).
- World Health Organization (WHO). (2021). Human Infection with Avian Influenza A (H5N8)—The Russian Federation. Available online: <https://www.who.int/csr/don/26feb-2021-influenza-a-russian-federation/en/> (Erişim tarihi: 22 Ekim 2021).
- WHO/OIE/FAO H.N.E.W.G. (2008). Toward a unified nomenclature system for highly pathogenic avian influenza virus (H5N1). *Emerg Infect.Dis*. 14 doi: 10.3201/eid1407.071681.
- WHO/OIE/FAO H.N.E.W.G. (2009). Continuing progress towards a unified nomenclature for the highly pathogenic H5N1 avian influenza viruses: Divergence of clade 2.2 viruses. *Influenza other Respir. Viruses*. 3:59–62. doi: 10.1111/j.17502659.2009.00078.x.
- WHO/OIE/FAO H.N.E.W.G. (2011). Continued evolution of highly pathogenic avian influenza A (H5N1): Updated nomenclature. *Influenza Other Respir. Viruses*. 6:1–5.
doi: 10.1111/j.1750-2659.2011.00298.x.
- WHO/OIE/FAO H.N.E.W.G. (2014). Revised and updated nomenclature for highly pathogenic avian influenza A (H5N1) viruses. *Influenza Other Respir. Viruses*. 8:384–388. doi: 10.1111/irv.12230.
- World Health Organization (WHO). Cumulative number of confiirmed human cases for avian influenza A9H5N1) reported to WHO, 2003–2017.

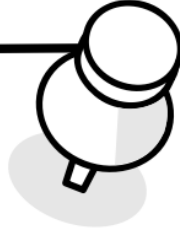
https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/.

World Health Organization (WHO). (2004). WHO guidelines for global surveillance of influenza A/H5.

http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/global_surveillance_h5_guidelines_06_02_2004/en/. 25

Wright, K.E., Wilson, G.A.R., Novosad, D., Dimock, C., Tan, D., Weber, J.M. (1995). Typing and Subtyping of Influenza Viruses in Clinical Samples by PCR. *J Clin Microbiol*, 33, 1180-1184.

Wu, WW., Sun, Y.H. and Panté, N. (2007). Nuclear import of influenza A viral ribonucleoprotein complexes is mediated by two nuclear localization sequences on viral nucleoprotein. *Virology*, 4: 49.



BÖLÜM 2

KÜÇÜK RUMİNANT ABORTLARININ BAKTERİYEL ETİYOLOJİK AJANLARI

Dr. Öğr. Üyesi Ediz Kağan ÖZGEN¹

Abort gebelik süresi tamamlanmadan, tam canlılık kazanmamış ve dış ortamda yaşama şansı bulunmayan fötusun ölü ya da canlı olarak uterus dışına atılması olarak tanımlanır (Haziroğlu & Milli, 1998). Koyunlarda iyi bir işletme yönetimi uygulandığında damızlık dişi hayvanların %80-90'ı gebe kalması beklenir (Davies, 2019). Sağlıklı bir sürüde %2'nin altında abort normal kabul edilirken %5'in üzerindeki abort vakasının dikkate alınması gerekir (Taşal & Bozkurt, 2017). Sürü içerisinde kısa zaman aralığında gebe koyun veya keçilerin %50-60'ının abort yapması abort fırtınası olarak kabul edilir (Taşal & Bozkurt, 2017). Koyun abortlarının ekonomik önemi yüksek olup bir koyun abortunun maliyetinin 122 ila 177 sterlin değerinde kayba neden olmaktadır (Crilly et al., 2021).

Koyun ve keçilerde meydana gelen abort vakalarının nedenlerinin belirlenmesi diğer evcil hayvanlara göre daha kolaydır (Njaa, 2011). Ancak yine de koyunlardaki abortların henüz %44-71'i ile keçilerdeki abortların %47-75'i etiyolojileri ortaya konulabilmiştir. Kalan yüzdelerdeki etiyoloji halen bilinmemektedir (Szeredi et al., 2006). Abortların nedenleri, enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz kaynaklı (metabolik, travmatik, hormonal, beslenme) olmak üzere iki temel gruba ayrılır (Taşal & Bozkurt, 2017). Koyunlarda ağır enfeksiyöz hastalıkların tamamı aborta da neden olabilmektedir. Bazı enfeksiyöz ajanlar direkt gebe koyunlarda üreme sistemini hedef alır ve embriyo/fötusu etkiler (Davies, 2019). Koyun ve keçi abortlarının enfeksiyöz etkenlerinin incelenmesi ve tespit edilmesi; sürüdeki mevcut yavru kayıplarını kontrol etmek, bir sonraki gebelik döneminde görülmesini önlemek, önemli sınır ötesi hastalıkları erken

¹ Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veteriner Mikrobiyolojisi Anabilim Dalı,
ORCID: 0000-0002-5665-6864

teşhis etmek ve halk sağlığını korumak gibi birçok konuda fayda sağlamaktadır (Dorsch et al., 2022).

Abort vakalarında uygulanması gereken işlemler Borel et al. (2014) tarafından 8 madde halinde sıralanmıştır Bunlar;

- İlk olarak uygun anamnezin alınması,
- Enfeksiyonun tanımlanmasına yardımcı olması için maternal serum örneklerinin alınması,
- Placenta ve fötusun makroskopik incelenmesi,
- Laboratuvar analizi için uygun örneklerin alınması,
- Rutin bakteriyel ve fungal analizin gerçekleştirilmesi,
- Placenta ve fötusun histopatolojik incelenmesi,
- Placenta ve fötusun immünohistokimya analizlerinin gerçekleştirilmesi,
- İhbarı zorunlu hastalıkların raporlanmasıdır (Borel et al., 2014).

Abort vakalarının tanısının güçlendirilebilmesi için analizlere uygun örneklerin gönderilmesi gerekmektedir. İyi bir teşhis için 2 kotiledon içeren placenta ile fötusun tamamı soğuk zincirde gönderilmelidir (Menzies, 2011). Fötusun incelemesinde seröz yüzeylerde fibrin bulunması bakteriyel enfeksiyonları işaret etmektedir. Karaciğerde geniş nekroz odakları *Campylobacter*, *Flexispira*, karaciğer, böbrek, adrenal bezlerde iğne başı büyüklüğünde nekrotik alanlar *Listeria*, *Chlamydia* etkenlerini işaret etmektedir (Njaa, 2011). Aborta neden olan patojenlerin çoğunun zoonoz olması nedeniyle örneklerin alınması ve gönderilmesi esnasında biyogüvenlik kurallarına dikkat edilmelidir (Menzies, 2011).

Koyun-Keçi Brusellozu

Brucella spp. Gram negatif, kokobasil morfolojiye sahip, aerobik, hareketsiz, spor oluşturmeyen bakteridir (Markey et al., 2013). Aerobik atmosfer koşullarında yaşama özelliğe sahip olsa da bazı türleri %5-10 CO₂'e ihtiyaç duyan, hücreiçi patojendir (WOAH, 2022). Koyun-keçi brusellozu hem *Brucella melitensis* (*B. melitensis*) hem de *Brucella ovis* (*B. ovis*) tarafından meydana gelmektedir (Davies, 2019).

Her yıl 500.000 insan bruselloz vakası rapor edilmektedir (Głowacka et al., 2018). İnsan bruselloz vakalarının %70'i *B. melitensis* tarafından meydana

gelmektedir (Çakır & Yıldırım, 2018). *B. melitensis*, akdeniz ülkeleri, Afrika ve Orta Amerika’da endemiktir (Corbel, 1997). Abort ve doğum akıntılarında ve sütte oldukça yüksek miktarda bakteri çevreye saçılır ve duyarlı hayvanlar için temel bulaş kaynağını oluşturur (Njaa, 2011). Bulaşma abort materyalinin sindirim sistemi yolu ile alınması veya enfekte hayvanın sütünün içilmesi ile olmaktadır (Davies, 2019). Aşılanmamış hayvanların olduğu sürülere enfekte koyunların dahil edilmesi infeksiyonun bulaşmasının ana kaynağıdır. Sürüye ilk bulaşmadan sonraki gebelikte abort fırtınası meydana gelir, sonraki dönemlerde ise bağışık olmayan gençlerde ve sürüye yeni katılan hayvanlarda abort görülür (Njaa, 2011).

Brucella spp. bulaşması, etkenle kontamine materyal ile direkt temas ile olmakta olup genel olarak kontamine materyalin ağız yolu alınmasıyla gerçekleşmektedir (Caswell et al., 2022; Songer & Post, 2012). Bulaşma sonrasında tedavi olsun veya olmasın kronik seyir göstererek etken ömür boyu vücutta kalmaktadır (Songer & Post, 2012). Etkenin bulaşması sonrasında, fagosite edilir ve sonra bölgesel lenf düğümlerine gider. İnkübasyon periyodunu bölgesel lenf döneminde geçirdikten sonra bakteriyemi ile dalak, karaciğer, kemik iliği gibi retiküloendoteliyal sistem hücreleri, meme bezleri ve üreme organlarına gider ve lokalize olur (Songer & Post, 2012).

Brucella türleri vücut içerisinde monositler/makrofajlar tarafından fagosite edildikten sonra intraselüler yaşıntısını bu hücreler içerisinde sürdürmektedir (Caswell et al., 2022). Gebelik döneminde interkotiledonar bölgede çoğalarak fetal anoksiye neden olur (Songer & Post, 2012). Bunun sonucu olarak da abort meydana gelir (Songer & Post, 2012). *Brucella* türlerinin fagosite olmasına rağmen canlı kalmasının nedeni fagozom ile lizozomun entegrasyonunu engelleyen patogeneze sahip olmasıdır (Songer & Post, 2012). *Brucella* spp.’nin patogenezinde bir diğer önemli nokta ise apoptozis ile ilgili genlerin regülasyonunu engelleyen mekanizmaya sahip olmasıdır, bu sayede enfekte hücrenin canlılığının daha uzun olmasına ve kronik bir şekilde infeksiyona neden olmaktadır (Caswell et al., 2022).

B. melitensis infeksiyonunda abort öncesinde keçilerde ateş, güçsüzlük, anoreksi, ishal, topallık ve mastitis belirtileri nadiren gözlenir (Njaa, 2011). Aborte fetüsler genel olarak tazedir ve çoğunlukla herhangi bir lezyon gözlenmez (Njaa, 2011). Fetüslerde torakal ve abdominal boşluklarda fetal sıvı birikimi, lenf düğümlerinin hipeplazisi, fibrinli pleuritis ve perikarditis görülür (Njaa, 2011). *B. ovis* genel olarak koçlarda hastalığa neden olmaktadır ve orşitis, epididimitis gözlenirken, dişilerde nadiren gebeliğin 3. trimesterinde abort gözlenir (Njaa, 2011).

Brucella spp. örneklerden hazırlanan smearların modifiye Ziehl Neelsen boyama ile incelenebilir. Ancak konak hücreleri içerisinde asit-dirençli kokobasiller, *Chlamydia* spp. ve *Coxiella burnetii*'ye benzerlik gösterir (WOAH, 2022).

Plasenta, vaginal akıntı veya fetal mide içeriğinden kültürde izolasyon ve identifikasyon gerçekleştirilebilir (Davies, 2019; Markey et al., 2013). İzolasyon için koyun kanlı agar kullanılabilir ancak örneklerde kontaminasyon olması durumunda izolasyon zorlaşmaktadır. Bu nedenle Farrell Medium, modifiye Thayer–Martin ve CITA gibi selektif besiyerleri tavsiye edilmektedir (Markey et al., 2013; WOAH, 2022). CITA besiyeri kontaminasyona neden olan bakterilerin daha fazla inhibisyonunu sağlamaktadır. *Brucella* spp. kolonileri şeffaf besiyerlerinde bal renkli, 1-2 mm çaplı, düzgün kenarlı koloniler gözlenir (WOAH, 2022). Bakterinin kültüre ekiminin sonra 2. günden sonra üreme göstermektedir (Markey et al., 2013). Besiyerinde gözlenen tipik kolonilerden Gram negatif kokobasillerin görülmesi, polivalan A-M antiserumları ile aglütinasyon, üreaz ve oksidaz test sonuçlarına göre *Brucella* spp. cins düzeyinde identifikasyon gerçekleştirilebilmektedir (WOAH, 2022).

Serum ihtiyacı, Tbilisi, Weybridge, Izatnagar1 ve R/C fajlarına duyarlılık gibi testler ile tür düzeyinde identifikasyon gerçekleştirilir (Markey et al., 2013; WOAH, 2022). Biyotip düzeyinde identifikasyon; H₂S üretimi, CO₂ ihtiyacı, tiyinin ve bazik fuksin duyarlılığı, antiserum A, antiserum M, antiserum R ile aglütinasyon karakterlerine göre yürütülmektedir (Quinn et al., 2011; WOAH, 2022). Cins ve tür düzeyinde identifikasyon için konvansiyonel PCR, multipleks PCR veya real time PCR metotları mevcuttur (WOAH, 2022).

Brusellozun teşhisi için geliştirilen birçok serolojik teşhis metodu bulunmaktadır (WOAH, 2022). Brusellanın Konjunktival Aşı ile Kontrol ve Eradikasyonu Genelgesi (2022/05) gereğince ülkemizde serolojik olarak rose bengal plate test (RBPT) ve komplement fiksasyon test (CFT) sonuçlarına göre hastalık teşhisi gerçekleştirilmektedir.

Koyun keçi brusellozunda immunizasyon için *B.melitensis* Rev.1 aşısı kullanılmaktadır (WOAH, 2022). 2012 yılından itibaren ülkemizde aşı subkutan aşılama yerine konjunktival yol ile uygulanmaktadır.

Koyun ve keçi brusellozu, Bruselloz İle Mücadele Yönetmeliği ve Brusellanın Konjunktival Aşı ile Kontrol ve Eradikasyonu Genelgesi (2022/05) gereğince tedavisi yasaktır. Hastalığın teşhisi sonrasında itlaf/imha veya şarta tabii kesime sevk edilir ve sürüde negatif olan tüm hayvanlar aşılanmaktadır.

Koyunların Enzootik Abortu

İnfeksiyonun etiyolojik ajanı *Chlamydia abortus* (*C. abortus*)’tur (Davies, 2019). *Chlamydia*, obligat hücreiçi patojen olup sığır, koyun, keçi gibi birçok hayvan türünde enfeksiyona neden olmaktadır (Fayez et al., 2021). *C. abortus*, konak hücresi içerisinde ve dış ortamda canlılığını sürdürebilmek amacıyla farklı formlara sahiptir (Davies, 2019). Enfeksiyöz form, elementer cisimcik olarak adlandırılır. Konak hücresi içerisinde çoğalma özelliğinde olan retiküler cisimcik olmak üzere iki farklı forma sahiptir (Entrican et al., 2012). Elementer cisimcik konak dışındaki çevre koşullarına dirençli metabolik olarak aktif olmayan ancak konak hücrelerini enfekte edebilen formdur (Jelocnik et al., 2022). Bakteri konak dışında, düşük sıcaklıktaki çevre ortamında uzun süre canlılığını korur (Davies, 2019).

Duyarlı olan sürülere bulaşması sonrasında %30 oranında abort meydana gelirken endemik bölgelerde ise abortlar yaklaşık %10 oranında görülmektedir (García-Seco et al., 2016). Duyarlı sürülere enfeksiyonun bulaşmasının en yaygın nedeni sürüye enfekte koyunun alınmasıdır. Doğum dönemlerinde, yüksek miktarda bakteri içeren doğum sıvıları nedeniyle, enfekte koyunlardan sağlıklı koyunlara bulaşma yaygın bir bulaş yoludur. Ayrıca ölü kuzular ile kontamine altlık da diğer bulaş kaynağıdır (Davies, 2019). Hayvanlar, dışkı veya abort materyali aracılığı ile kontamine olmuş yemlerin tüketilmesi ile enfekte olurlar (Fayez et al., 2021). *C. abortus*’un abort materyal ve fötuslar, abort yapan koyunların akıntıları ve dışkıları ile çevrenin kontaminasyonu sonrasında oronazal bulaşma olabildiği gibi veneral bulaşma da mümkündür (Jelocnik et al., 2022).

C. abortus’un elementer cisimcik formu ağız yolu ile alındıktan sonra konak hücre içerisine reseptör aracılıklı endositoz yolu ile girer (Markey et al., 2013). Daha sonra büyük ve metabolik olarak aktif olan retiküler cisimciklere dönüşür ve her 2 veya 3 saatte bir çoğalır. Retiküler cisimciklerin bir kısmı tekrar elementer cisimciklere dönüşür, konak hücresinin lizisi sonrasında serbest kalır ve diğer hücreleri enfekte eder (Jelocnik et al., 2022).

C. abortus’un sindirim sistemi yolu ile alınması sonrasında bakteri öncelikle bağırsaklara yerleşir ve bağırsaklardan ise dolaşım sistemine geçerek gebe uterus ve plasentaya ulaşır. Plasentaya ulaştıktan iki hafta sonra lezyonlar meydana gelir (Njaa, 2011). *C. abortus*’un trofoblast hücrelerine tropizm göstermesi nedeniyle plasentada lezyonlar meydana gelmektedir (Markey et al., 2013). Etkin kotiledon ve interkotiledonar bölgede hızla çoğalması sonucunda lokal nekroz oluşturur ve bunun sonucunda gebeliğin son 2 haftasında abort meydana gelir (Davies, 2019).

Ayrıca koriallantoik arteritis sonucunda plasentada kan akışını bozulur ve fötusun yaşamsal süreci zarara uğrar (Sammin et al., 2009).

C. abortus'a bağlı abortlar sürü içerisinde fırtına şeklinde gözlenebilir. Gebeliğin erken dönemindeki bulaşma sonucunda abort meydana gelir (Davies, 2019). Gebe olmayanlarda infeksiyon asemptomatik formda latent olarak kalır (Jelocnik et al., 2022). Ancak hayvan gebe kaldığında etken aktive olup plasentaya yerleşir, çoğalır ve bunun sonucunda gebeliğin son 2-3 haftasında abort meydana gelir (Jelocnik et al., 2022). Koyunlarda herhangi bir hastalık belirtisi ile abortu işaret eden klinik belirti yoktur (Davies, 2019). Enfekte koyun ve keçilerde nadiren abort öncesinde ateş gözlenir (Njaa, 2011).

Abort sonrasında immun yanıt gelişse de bakterinin saçılımı devam eder (Jelocnik et al., 2022). Plasentitisin makroskobik lezyonları bruselloz ile aynıdır. Plasentada tipik plasentitis belirtisi olarak akut yangı, kalınlaşma ve nekroz gözlenir (Davies, 2019). İnterkotiledonar bölgedeki yangı fetö-maternal bağlantının zayıflamasına neden olmaktadır (Sammin et al., 2009). Kotiledonlar nekrotiktir ve eksudat içerir, interkotiledonar bölge kalınlaşmış ve opaktır (Njaa, 2011). Aborte fötuslar; iyi gelişmiş, taze ve otoliz belirtisi göstermemektedir (Davies, 2019). Fötusta ise karaciğer hafif konjeste ve şişkindir, peritoneal bölgede asites gözlenir, lenf yumruları şişkin ve peteşiyel kanamaya sahiptir (Njaa, 2011).

Plasenta uygun örnek olmasına rağmen bulunama ihtimali nedeniyle vaginal svap alternatif bir numune olarak alınabilir (Markey et al., 2013). Analiz için gönderilebilecek numuneler; kotiledonlar, vaginal svap, fötal akciğer ve karaciğerdir (Markey et al., 2013). Serolojik testler için abortun olduğu dönem ile 3-4 hafta sonrasında alınan serum örnekleri kullanılır (Davies, 2019).

İnterkotiledonar bölgeden hazırlanan smearların modifiye Ziehl-Neelsen boyama sonucunda hücre içi asit dirençli bakteriler görülebilmektedir (Davies, 2019). Etkenin izolasyonunda; fare inokulasyonu, 6-7 günlük yaştaki embriyolu tavuk yumurtası veya hücre kültürü kullanılmaktadır. Serum örneklerinin analizinde ELISA, komplement fiksasyon testi (CFT) ve indirekt immunofloresans testleri ile *C. abortus*'a spesifik antikorların tespiti sağlanmaktadır (Markey et al., 2013). CFT'de 4/32 düzeyindeki titreler pozitif kabul edilir (Davies, 2019). ELISA'nın sensitivitesi CFT'ye göre daha yüksektir (Markey et al., 2013). Fötal sıvılar ile prekolostrol serum örneklerinde indirekt immunofloresans testi ile spesifik antikorun tespiti kesin tanıyı sağlar (Davies, 2019). Bakterinin, örneklerden tespiti için konvansiyonel PCR, real time PCR metotları geliştirilmiştir (Markey et al., 2013).

Antibiyotik tedavisi enfeksiyonun tam tedavisini sağlayamaz yalnızca saçılan mikroorganizma sayısının azalmasını sağlamaktadır. Canlı attenüe aşı ile enfeksiyondan korunma başarı ile sağlanmaktadır (Davies, 2019).

Campylobacteriosis

Küçük ruminant abortlarında campylobacteriosis en yaygın abort nedeni olarak görülmekte olup *Campylobacter fetus* (*C. fetus*), *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) ve *Campylobacter lari* (*C. lari*) koyun ve keçilerde aborta neden olmaktadır (Njaa, 2011; Yaeger et al., 2021). *Campylobacter* spp., Gram negatif, polar flagellaya sahip olması nedeniyle hareketli, ince ve kıvrımlı bir bakteridir. Oksidaz pozitif, katalaz değişken olup mikroaerofilik atmosferik ortama ihtiyaç duymaktadır (Markey et al., 2013).

Campylobacter türlerine bağlı koyun abortları tüm abortların en yaygın nedeni olup abort vakalarının %10-25 arasındaki kısmını kapsamaktadır (Sahin et al., 2017). İlk kez enfekte olan sürüde %5-50 arasında bir oranda abort meydana gelir. Hastalık genel olarak gençlerde veya immun yanıtı zayıflamış yaşlılarda gözlenir. *C. jejuni*, yaban hayatından, *C. fetus* ise taşıyıcı koyunlardan bulaşmaktadır. Herhangi bir semptom göstermeyen taşıyıcılar 18 ay boyunca etkeni çevreye saçarlar. *Campylobacter* türleri soğuk ve nemli koşullarda hayatta kalır ancak sıcak ve kuru ortama duyarlıdır (Davies, 2019). Enfekte hayvanların dışkısı veya ürogenital akıntıları ile saçılan *Campylobacter* ile kontamine yemlerin tüketilmesi ile bulaş meydana gelmektedir (Davies, 2019; Njaa, 2011). Bakteri sağlıklı hayvanlara ya ürogenital sisteminden veneral olarak ya da sindirim sisteminden bulaşmaktadır (Davies, 2019).

C. fetus'un sahip olduğu S tabakası fagositoz ve serum dirençliliği sağlayarak genital organlarda yaşayabilmesini sağlamaktadır (Quinn et al., 2011). *C. jejuni*'nin patogenezinde; hareket, kemotaksis ve sıcaklık stresi gibi önemli faktörler virülens faktörleri olarak kabul edilmektedir. Flagella hem hareket hem de adezyonda önemli rol oynamaktadır (Markey et al., 2013). *C. jejuni*, bulaşma sonrasında kolon florasına yerleşir (Njaa, 2011). Bakteri adezyonu sonrasında bağırsak epitel hücresi içerisine girer ve çoğalır. Bakterinin lipopolisakkaritleri ve polisakkaritleri hem endotoksin hem de serum direnci ile konak hücrelerinin hasarına neden olur (Markey et al., 2013). Gebelik döneminde bakteriyemi meydana gelir ve uterus ile plasentada enfeksiyon meydana gelir (Njaa, 2011). Abort meydana gelmeden önce fötusta septisemi gelişir (Njaa, 2011). Doğuma 3 aydan az süre varken enfekte olan koyunlar etkilenmezken 3 aydan fazla süre kala enfekte olan koyunlarda bakteriyemi meydana gelir ve plasentitis en yaygın

bulgudur (Davies, 2019). Abort yapan koyunlarda immün yanıt meydana gelir ve daha sonra meydana gelecek abortlara karşı dirençli hale gelir (Njaa, 2011).

Abort, gebeliğin son 6 haftasında meydana gelirken, abort olmaması durumunda ise tam gelişmiş kuzunun ölü doğumu veya canlı-zayıf kuzu doğumu gözlemlenebilir (Davies, 2019; Njaa, 2011). Patognomonik olmasa da makroskobik olarak; fetal kotiledonlarda ödem ve nekroz, plasentitis, interkotiledon membranda ödem, hiperemi ve opasite mevcuttur. Fötuslarda çok fazla makroskobik belirti görülmez (Davies, 2019). Makroskobik olarak abdominal ve torakal boşluklarda fibrin, karaciğerde 2-4 cm çapında sarı-kahverengi renklerde nekrozlar göze çarpar (Njaa, 2011).

Özellikle *C. fetus* için olmak üzere alınan numuneler Weybridge medium gibi uygun transport zenginleştirme mediumları ile soğuk zincirde gönderilmelidir (Markey et al., 2013). Fötal abomazum içeriğinden Gram veya modifiye Ziehl-Neelsen boyama yapılabilir (Davies, 2019). Faz kontrast veya karanlık saha mikroskop ile abomazum içeriği incelenerek tipik hareketi gözlenir (Njaa, 2011; Sahin et al., 2017). Ayrıca smearlar dilüe karbol fuksin yöntemi ile boyanarak incelenebilir (Quinn et al., 2011). Tanı için fetal karaciğer, akciğer, abomazum içeriği ve plaseenta örneklerinden bakteriyolojik kültüre ekim yapılmalıdır (Yaeger et al., 2021). *C. fetus*'ün kültürde izolasyonunda Skirrow agar ve Clark's selektif medium tavsiye edilmektedir (Markey et al., 2013). Ekimi yapılan besiyerleri 37°C'de, mikroaerofilik atmosfer koşulu altında 6 gün süre ile inkübe edilir (Markey et al., 2013). *C. fetus*, 1 mm çapında, smooth, şeffaf renkli koloniler, *C. jejuni* ise grimsi ve düz koloniler oluşturur (Markey et al., 2013). Nalidiksik asit, sefalotin duyarlılıkları, 25°C-42°C sıcaklıklarda üreme, H₂S üretimi, nitrat ve katalaz reaksiyonlarına göre identifikasyon gerçekleştirilmektedir (Markey et al., 2013). Gram boyamada, Gram negatif, kıvrımlı, "S" şeklinde veya "martı kanadı" şeklinde gözlenir (Markey et al., 2013). Türlerin tanımlanmasında multipleks PCR, real time PCR, konvansiyonel PCR gibi PCR temelli metotlar artık yaygın olarak kullanılmaktadır (Markey et al., 2013; Quinn et al., 2011). Tiplendirme için pulsed field jel elektroforezi (PFGE) ve multi-locus sequence typing (MLST) metotları uygulanmaktadır (Markey et al., 2013).

Sağlıklı hayvanların korunabilmesi için abort yapan koyunlar diğer koyunlardan ayrılmalı, abort materyalleri imha edilmelidir. Abort yapan koyunlarda 3 yıl kuvvetli bağışıklık sağlanır (Davies, 2019). Abort yapan hayvanlara antibiyotik tedavisi uygulanabilmektedir (Quinn et al., 2011). Avrupada çeşitli ülkelerde, Yeni Zelanda ve Avustralya gibi çeşitli ülkelerde hastalıktan korunmada inaktif aşı etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Aşılama

sonrasında immün yanıt 10-14 gün içerisinde meydana gelmektedir (Davies, 2019).

Listeriosis

Özellikle ruminantlar olmak üzere birçok evcil hayvan türünde listeriosis görülmekte olup koyun abortlarının en yaygın nedenlerinden biridir (Davies, 2019). Koyunlarda *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) ile *Listeria ivanovii* (*L. ivanovii*) türleri yaygın olarak abort etkenidir (Davies, 2019). *Listeria* spp. fakültatif intraselüler, fakültatif anaerob, kısa, Gram pozitif, spor oluşturmeyen basillerdir (Doijad et al., 2018). Mikroskop altında tek tek veya kısa zincirler halinde görülür (Markey et al., 2013).

Listeria spp. dış ortamda canlılığını korur ve replike olabilir (Quinn et al., 2011). *L. monocytogenes* doğada yaygın olarak bulunmaktadır (Davies, 2019). Otlarda, toprakta, sağlıklı hayvanların dışkılarında, kanalizasyon sularında, gıdalarda bulunabilmektedir (Davies, 2019; Quinn et al., 2011). Hastalığın en başlıca kaynağı pH 5.5'in altında ve kötü kaliteli silaj olduğu bildirilmektedir (McVey et al., 2013). Genel olarak kontamine silajın yenilmesinden 7 gün sonra abort meydana gelir (Davies, 2019).

Koyunlara bulaşmanın dış pulpasından olduğu tahmin edilmektedir (Quinn et al., 2011). Lenf ve kan yolu ile birçok organa ulaşabilmektedir (Quinn et al., 2011). Gebeliğin sonlarında sindirim yolu ile alınan bakteri bağırsak mukozasından invaze olduktan sonra gebe uterustaki fötusta septisemiye ve plasentite neden olur ve bunun sonucunda abort meydana gelir (Davies, 2019).

L. monocytogenes'in virülens faktörleri; listeriolizin O, protein ActA, fosfolipaz C, internalinler (In1A ve In1B) ve metalloproteazdır (Markey et al., 2013). *L. monocytogenes*, adezyon, invazyon, çoğalma ve hücreden hücreye geçiş gibi farklı durumlarla tanımlanan patogeneze sahiptir. İlk olarak konak hücresine internalin A proteinleri ile bağlanır, hücre içerisine girer ancak fagozomdan hemolizin ve fosfolipaz C aracılığı ile korunur ve stoplazmada serbest kalır. Hücre içerisinde çoğaldıktan sonra hücreden komşu hücreye geçiş için hücrenin aktin filamentlerini kullanır (Markey et al., 2013). Hücreler arası geçiş ile konağın immün yanıtından da kaçabilmektedir (Quinn et al., 2011). *L. monocytogenes* fetoplasental dokulara tropizm gösterir ve fötusu da enfekte eder. Abort, septisemi ve ensefalitis sonucu meydana gelir (Markey et al., 2013).

Hastalığın tipik nörolojik belirtileri; tek taraflı yüz felci, baş eğme, kendi etrafında dönmedir (Davies, 2019). Koyun ve keçilerde abort öncesinde septisemi de görülebilmektedir. Abortlar gebeliğin 2-3. trimesterlerinde gözlenir (Njaa,

2011). Fötusta hastalığı işaret eden patognomonik bir bulgu yoktur (Davies, 2019). Fötuslarda otoliz gözlenebilir nadiren mumifikasyon gözlenebilir (Njaa, 2011). Fötal karaciğerde miliyer nekroz odakları mevcuttur, plasenta villusları nekrotiktir ve koryon kahverengimsi kırmızı bir eksüda ile kaplıdır (Davies, 2019). Fibrinöz pleuritis, perikarditis ve peritonitis dikkati çeker (Njaa, 2011). Karaciğer, böbrek, dalak, akciğer, miyokard ve adrenal bezlerde gri/beyaz küçük (0.5-2 mm) nekroz odakları, serozal yüzeylerde ise hemoraji gözlenir (Njaa, 2011).

Vaginal swap, fötal membranlar veya fötal karaciğerden bakterinin kültür ile izolasyonu ile teşhis yapılır (Davies, 2019). Kanlı ve nutrient agarlarda üremesine rağmen MacConkey agarda üremez (Markey et al., 2013). *Listeria* spp.'in optimal üreme sıcaklığı; 30-37°C'dir. Bunun yanında 4°C'de de üreyebilmektedir (McLauchlin & Rees, 2015). Abort teşhisi için; plasenta, amniotik sıvı, fötal akciğer ve abomazum içeriği alınarak gönderilmelidir (Markey et al., 2013). Örnekler koyun kanlı agara ekilebileceği gibi polimiksin B-akriflavin-lityum-ceftazidim-eskülin-mannitol (PALCAM), University of Vermont Medium (UVM) ve Oxford agarları selektif besiyeri olarak kullanılabilir (Markey et al., 2013). Kanlı agarda kenarları düzgün, şeffaf gri/beyaz renkli koloniler ile koloniler etrafında geniş beta hemoliz 24 saat içerisinde gözlenir (Markey et al., 2013). Kanlı agarda hemolizli koloniler, Gram pozitif basiller, katalaz pozitifliği, eskülin hidrolizi, 25°C'de hareket, pozitif CAMP testi, ramnoz ile asit üretimi test sonuçları identifikasyon için yeterlidir (Markey et al., 2013; McLauchlin & Rees, 2015).

Hastalığın sürü içerisinde kontrolü için kötü kaliteli silajla besleme durdurulmalı, hastalığa karşı ölü aşılar kullanılmalı ve hasta hayvanlarda ise antibiyotik tedavi uygulanmalıdır (Quinn et al., 2011).

Salmonellosis

Özellikle *Salmonella Abortusovis*, *S. Typhimurium*, *S. Dublin* ve *S. Montevideo* olmak üzere birçok *Salmonella* serotipi küçük ruminantlarda abortlara neden olur (Davies, 2019). *Enterobacteriaceae* familyası altında yer alan *Salmonella* cinsi; Gram-negatif, genel olarak peritirik flagellası sayesinde hareketli, fakültatif anaerobik, laktozu fermente edemeyen, glikozu fermente edebilen, oksidaz negatif, katalaz pozitifdir (Markey et al., 2013).

Salmonellosis yılın herhangi bir zamanında görülebilse de en yaygın olarak kış ve ilkbahar aylarında meydana gelmektedir. Sürü içerisindeki koyunların %80'e kadarı abort yapabilir ve abort yapan koyunların %10-20'si sepsisemi sonucu ölebilmektedir (Mussayeva et al., 2023). Buna karşın endemik bölgelerde

bağışıklığın gelişmesi nedeniyle insidens %10 oranlarına gerilemektedir (Amagliani et al., 2021).

Salmonella, su, yabani kuşlar, toprak, hayvan yemleri, çiğ et ve sakatatta ve bitkisel materyalde bulunabilmektedir (Davies, 2019; Quinn et al., 2011). İnfeksiyonu atlatan birçok hayvan ömürleri boyunca bakteriyi saçabilmektedir (Mussayeva et al., 2023). İnfeksiyonun temel bulaş yolu sindirim sistemi olsa da konjunktiva veya üst solunum yolu ile de bulaşma olabilmektedir (Quinn et al., 2011). *Salmonella* abortları genel olarak aşırı kalabalık, kırkma, aşılama, nakil gibi stres faktörlerinin bulunduğu ve hijyen kurallarının uygulanmadığı sürülerde gözlenir (Davies, 2019; Mussayeva et al., 2023; Njaa, 2011). Abortlar genel olarak gebeliğin 4. ve 5. aylarında meydana gelmektedir (Mussayeva et al., 2023).

Salmonella'lar genel olarak konak adapte patojenlerdir ve adapte oldukları konaklardaki infeksiyonun seyri adapte olunmayan konaktaki infeksiyona göre daha şiddetli olmaktadır (Quinn et al., 2011). *Salmonella*'nın virülensinin temel mekanizması epitel hücrelerine invazyon ve çoğalma ile ilgilidir (Quinn et al., 2011). *Salmonella*'ların virülens faktörleri kromozomal DNA üzerindeki *Salmonella* Patojenite Adaları (SPI) ve virülens plazmidleri tarafından kodlanmaktadır (Quinn et al., 2011).

Serotiplere, hayvanın yaşına bağlı olarak koyunlarda da klinik semptom görülebilmektedir (Uzzau, 2013). *Salmonella Abortusovis*, konak spesifiktir ve infeksiyonu sonucunda gebeliğin son 6 haftasında abort meydana gelir (Davies, 2019). Abort yapan koyunlarda septisemi meydana gelir, 41-42°C vücut ateşi ve ishal görülebilir (Mussayeva et al., 2023). *Salmonella Montevideo*, abortlar dışında çok nadir sistemik infeksiyona neden olur (Davies, 2019). *Salmonella Typhimurium*, çok farklı bir klinik tabloya neden olur ve anoreksi, pireksi, kötü kokulu vaginal akıntı görülebilir (Davies, 2019). Fötusun abdominal ve torakal boşluklar içerisinde seröz veya serosanguinöz eksudat gözlenir (Mussayeva et al., 2023; Njaa, 2011). İnterkotiledonar bölge opaktır ve ödem mevcut olup gri'den kahverengine değişen renkte eksudat içerir (Njaa, 2011).

Fötal abomazum içeriği, plasenta ve vaginal akıntıdan kültürde izolasyon gerçekleştirilebilir (Davies, 2019). Tanı için gönderilen organlardan brilliant green agar veya xylose lysine deoxycholate (XLD) agarlara direkt olarak ayrıca selektif zenginleştirme için selenit F, Rappaport veya tetrasyonat sıvı kültürlerine ekim yapılır (McVey et al., 2013; Quinn et al., 2011). Rappaport sıvı besiyerinde 42°C'de inkübe edilmelidir (Quinn et al., 2011). Sıvı zenginleştirme sonrası yine brilliant green agar veya XLD agara ekim yapılır ve 37°C'de 24-48 saat inkübe edilir (Markey et al., 2013). Brilliant green agarda, laktoz ve sükroz

fermentasyonunun olmaması ve pepton kullanımı nedeniyle alkali reaksiyon sonucunda besiyeri pembe-kırmızı renkte, düzgün kenarlı, beyaz-gri renkli koloniler pozitif kabul edilir (Quinn et al., 2011). XLD agarda ise yine alkali reaksiyon nedeniyle pembe-kırmızı renkli besiyeri üzerinde H₂S üretimi nedeniyle siyah renkte, düzgün kenarlı koloniler *Salmonella* spp. yönünden identifikasyon testleri uygulanmalıdır (Quinn et al., 2011). İdentifikasyon için triple sugar iron (TSI) yatık agar kullanılır. Somatik (O), flagellar (H) ve kapsüler (Vi) antijenlerine spesifik üretilmiş standart serumlar ile serotiplendirme yapılır (Markey et al., 2013). Ayrıca identifikasyon için PCR tabanlı testler yaygın olarak kullanılmaktadır (Quinn et al., 2011).

Abort materyalinden *Salmonella* spp. izolasyonu sonrasında antibiyogram yapılarak uygun antibiyotik tedavisinin yapılması gerekmektedir (Quinn et al., 2011). Gebeliğinin son döneminde aşılana hayvanların yavruları kolostrum aracılığı ile immunize edilir. Rodentler hastalığın kaynağı olabilmesi nedeniyle sürüde rodent kontrolü uygulanmalıdır (Mussayeva et al., 2023).

Q humması

Q humması, ilk olarak 1935 yılında Avustralya’da mezbahane çalışanlarında tespit edilmiş, Yeni Zellanda dışında olmak üzere dünya genelinde yaygın olarak görülen ve zorunlu hücre içi patojen olan *Coxiella burnetii* (*C. burnetii*) tarafından meydana gelen zoonoz karakterde bir hastalıktır (Bauer et al., 2016; WOA, 2018). *C. burnetii*, zorunlu hücre içi, Gram negatif hücre duvarı yapısında ancak Gram boyama ile tespit edilemeyen, zorunlu hücreiçi patojen bir bakteridir (Özbey et al., 2009; WOA, 2018).

Q humması genellikle sığır, koyun ve keçilerde yalnızca abortlarla klinik belirti gösterirken, insanlarda akut dönemde atipik pnömoni, kronik dönemde ise kardiovasküler bozukluklara neden olarak ölümcül bir tabloya neden olmaktadır (Bauer et al., 2017; Özbey et al., 2009; WOA, 2018). Abortlar genel olarak duyarlı ve genç hayvanlarda meydana gelir (Njaa, 2011). İnfeksiyon ile abort yapan hayvanlar sonraki gebeliklerinde abort yapmasalar da doğum sıvıları ve plasentalar içerisinde yüksek miktarda *C. burnetii* ihtiva eder ve çevreye bu şekilde saçılım olur (Njaa, 2011). Hastalığın, *Coxiella burnetii* nedeniyle abort yapan havanların fötus, fötal-maternal zarlar, idrar, dışkı ve süt ile çevreye saçılmaktadır. Ayrıca kontamine çevredeki tozdan da rüzgâr ile ve taşıyıcı kenelerle diğer hayvanlara ve insanlara bulaşmaktadır (Bauer et al., 2016; Özbey et al., 2009; Tissot-Dupont et al., 1999). Etkenin konak dışında çevresel faktörlere dirençli olması sebebiyle dış ortamda uzun süre canlı kalabilmektedir. Örneğin, 4-6°C muhafaza edilen yünde 12-16 ay, bulaşık çamurda 5 ay, süt tozunda 1 ay,

idrarda 49 gün, *Dermocentor andersoni* dışkısında 580 canlı kalmaktadır (Bielawska-Drózd et al., 2013).

Zoonoz olması nedeniyle sürüdeki vakaların değerlendirilmesi ve örneklerin alınması esnasında biyogüvenlik kurallarına uyulmalıdır (Quinn et al., 2011). Fötal abomazum içeriğinin modifiye Ziehl-Neelsen ile boyaması yapılabilir ancak mikroskop altında kolaylıkla *Brucella* spp. veya *C. abortus* ile karıştırılabilir (Davies, 2019; Markey et al., 2013).

Konvansiyonel kültürel besiyerlerinde *C. burnetii*'nin ürememesi nedeniyle tanı için en yaygın PCR temelli metotlar kullanılmaktadır. Bakteri genomunda çok tekrarlı olması nedeniyle yüksek hassasiyet sağlayan *IS1111* gen bölgesi tanıda yaygın olarak kullanılmaktadır. Serolojik teşhis için indirekt ELISA, komplement fiksasyon testi ve indirekt flüoresan antikor testi önerilmektedir. İndirekt ELSIA'nın sensivite ve spesifitesi CFT'ye göre daha yüksektir (WOAH, 2018). *C. burnetii*, 5-7 günlük embriyolu tavuk yumurtası veya hücre kültüründe izole edilebilmektedir (Quinn et al., 2011; WOAH, 2018).

Hastalığın teşhisi sonrasında abort yapan hayvanların sağlıklı hayvanlardan ayrılması, kontamine alanların dezinfeksiyonu ve sağlıklı hayvanların inaktif aşı ile aşılması önerilmektedir (Quinn et al., 2011).

Diğer Bakteriyel Etkenler

Abort yapan koyun ve keçilerin fötal örneklerinden abortla ilişkisi daha az olan bakteriler de izole edilebilmektedir (Njaa, 2011). Diğer bakterilerin abort vakalarının etiyolojilerinde rol oynadığının belirlenebilmesi için, fötus abomazum içeriği ve iç organlarından saf olarak izole edilebilmeli, fötus veya fötal zarlarda etkenin oluşturduğu yangının tespit edilmesi ve diğer abortif patojenlerin tespit edilmemesi gerekmektedir (Kirkbride, 1990). Bu bakterilerin neden olduğu abortlar genel olarak sporadiktir ve sürü problemine neden olmazlar. Koyun ve keçilerin abortlarından izole edilen bakteriler; *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Francisella tularensis*, *Flexispira rappini*, *Staphylococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Bacillus* spp., *Aeromonas* spp., *Streptococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Yersinia pseudotuberculosis*, *Mycoplasma mycoides subspecies mycoides* large colony ve *Mycoplasma agalactiae*'dir (Njaa, 2011). Bu etkenlerin abortları genel olarak 2-3. trimesterde gözlenir (Njaa, 2011).

Kaynaklar

- Amagliani, G., La Guardia, M. E., Dominici, S., Brandi, G., & Omiccioli, E. (2021). Salmonella Abortusovis: An Epidemiologically Relevant Pathogen. *Curr Microbiol*, 79(1), 3. doi:10.1007/s00284-021-02689-1
- Bauer, A. E., Hubbard, K. R., Johnson, A. J., Messick, J. B., Weng, H.-Y., & Pogradichniy, R. M. (2016). A cross sectional study evaluating the prevalence of Coxiella burnetii, potential risk factors for infection, and agreement between diagnostic methods in goats in Indiana. *Preventive veterinary medicine*, 126, 131-137.
- Bauer, A. E., Johnson, A. J., Weng, H.-Y., Pogradichniy, R. M., & Moore, G. E. (2017). An evaluation of risk factors for infection with Coxiella burnetii in domestic goats. *Research in Veterinary Science*, 114, 181-185.
- Bielawska-Drózd, A., Cieslik, P., Mirski, T., Bartoszcze, M., Knap, J. P., Gawel, J., & Zakowska, D. (2013). Q fever-selected issues. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 20(2).
- Borel, N., Frey, C. F., Gottstein, B., Hilbe, M., Pospischil, A., Franzoso, F. D., & Waldvogel, A. (2014). Laboratory diagnosis of ruminant abortion in Europe. *Vet J*, 200(2), 218-229. doi:10.1016/j.tvjl.2014.03.015
- Caswell, C. C., Arenas-Gamboa, A., & Foster, J. T. (2022). Brucella. In *Pathogenesis of Bacterial Infections in Animals* (pp. 361-375).
- Corbel, M. J. (1997). Brucellosis: an overview. *Emerg Infect Dis*, 3(2), 213-221. doi:10.3201/eid0302.970219
- Crilly, J., Carson, A., Gascoigne, E., Griffiths, B., Griffiths, L., Henry, J., . . . Richey, M. (2021). Sheep abortion—a roundtable discussion. *Livestock*, 26(Sup5), S1-S15.
- Çakır, Ş., & Yıldırım, M. (2018). Türkiye’de Küçük Ruminantlarda Brusellozun Kontrol ve Eradikasyon Stratejileri. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 11(2), 98-104.
- Davies, P. (2019). Infertility and abortion in sheep and goats. In David E. Noakes, Timothy J. Parkinson, & G. C. W. England (Eds.), *Veterinary Reproduction and Obstetrics* (Tenth Edition ed., pp. 510-525). Philadelphia: Elsevier.
- Doijad, S. P., Poharkar, K. V., Kale, S. B., Kerkar, S., Kalorey, D. R., Kurkure, N. V., . . . Chakraborty, T. (2018). Listeria goaensis sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*, 68(10), 3285-3291. doi:10.1099/ijsem.0.002980
- Dorsch, M. A., Francia, M. E., Tana, L. R., González, F. C., Cabrera, A., Calleros, L., . . . Giannitti, F. (2022). Diagnostic Investigation of 100 Cases of Abortion in Sheep in Uruguay: 2015-2021. *Front Vet Sci*, 9, 904786. doi:10.3389/fvets.2022.904786

- Entrican, G., Wheelhouse, N., Wattegedera, S. R., & Longbottom, D. (2012). New challenges for vaccination to prevent chlamydial abortion in sheep. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 35(3), 271-276. doi:10.1016/j.cimid.2011.12.001
- Fayez, M., Elmoslemany, A., Alorabi, M., Alkafafy, M., Qasim, I., Al-Marri, T., & Elsohaby, I. (2021). Seroprevalence and Risk Factors Associated with Chlamydia abortus Infection in Sheep and Goats in Eastern Saudi Arabia. *Pathogens*, 10(4). doi:10.3390/pathogens10040489
- García-Seco, T., Pérez-Sancho, M., Salinas, J., Navarro, A., Díez-Guerrier, A., García, N., . . . Álvarez, J. (2016). Effect of Preventive Chlamydia abortus Vaccination in Offspring Development in Sheep Challenged Experimentally. *Front Vet Sci*, 3, 67. doi:10.3389/fvets.2016.00067
- Głowacka, P., Żakowska, D., Naylor, K., Niemcewicz, M., & Bielawska-Drózd, A. (2018). Brucella - Virulence Factors, Pathogenesis and Treatment. *Pol J Microbiol*, 67(2), 151-161. doi:10.21307/pjm-2018-029
- Jelocnik, M., Huston, W. M., & Newton, H. J. (2022). Chlamydia and Coxiella. In *Pathogenesis of Bacterial Infections in Animals* (pp. 433-455).
- Kirkbride, C. A. (1990). *Laboratory diagnosis of livestock abortion*.
- Markey, B., Leonard, F., Archambault, M., Cullinane, A., & Maguire, D. (2013). *Clinical veterinary microbiology e-book* (Second Edition ed.): Elsevier Health Sciences.
- McLauchlin, J., & Rees, C. E. D. (2015). Listeria. In *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria* (pp. 1-29).
- McVey, D. S., Kennedy, M., & Chengappa, M. (2013). *Veterinary microbiology*: John Wiley & Sons.
- Menzies, P. I. (2011). Control of important causes of infectious abortion in sheep and goats. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 27(1), 81-93. doi:10.1016/j.cvfa.2010.10.011
- Mussayeva, A., Yegorova, N., Namet, A., Kozhabayev, M., & Syrym, N. (2023). Salmonella sheep abortion: Distribution, diagnosis, and control measures. *J Appl Anim Welf Sci*, 1-15. doi:10.1080/10888705.2023.2214272
- Njaa, B. L. (2011). *Kirkbride's diagnosis of abortion and neonatal loss in animals*: John Wiley & Sons.
- Özbey, Kalender, & Muz. (2009). Q Hummasi'nin Epidemiyolojisi Ve Teşhisi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 18(2), 100-110.
- Quinn, P. J., Markey, B. K., Leonard, F. C., Hartigan, P., Fanning, S., & Fitzpatrick, E. (2011). *Veterinary microbiology and microbial disease*: John Wiley & Sons.

- Sahin, O., Yaeger, M., Wu, Z., & Zhang, Q. (2017). Campylobacter-Associated Diseases in Animals. *Annu Rev Anim Biosci*, 5, 21-42. doi:10.1146/annurev-animal-022516-022826
- Sammin, D., Markey, B., Bassett, H., & Buxton, D. (2009). The ovine placenta and placentitis-A review. *Vet Microbiol*, 135(1-2), 90-97. doi:10.1016/j.vetmic.2008.09.054
- Songer, & Post. (2012). Bölüm 25: Brucella Cinsi. In Ö. N. Çeviri Ed. Anđ Ö. (Ed.), *Veteriner Hekimlik Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
- Szeredi, L., Jánosi, S., Tenk, M., Tekes, L., Bozsó, M., Deim, Z., & Molnár, T. (2006). Epidemiological and pathological study on the causes of abortion in sheep and goats in Hungary (1998-2005). *Acta Vet Hung*, 54(4), 503-515. doi:10.1556/AVet.54.2006.4.8
- Taşal, & Bozkurt. (2017). Reprodüksiyon, Reprodüksiyon Hastalıkları ve Mastitis. In E. Yarsan (Ed.), *Koyun ve Keçi Hekimliği* (pp. 177-228). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Tissot-Dupont, H., Torres, S., Nezri, M., & Raoult, D. (1999). Hyperendemic focus of Q fever related to sheep and wind. *American journal of epidemiology*, 150(1), 67-74.
- Uzzau, S. (2013). *Salmonella infections in sheep*: CABI.
- WOAH. (2018). Chapter 3.1.17. Q Fever. In *WOAH Terrestrial Manual*. (8th Edition ed.).
- WOAH. (2022). Chapter 3.1.4. Brucellosis (Brucella abortus, B. melitensis and B. suis). In *WOAH Terrestrial Manual*. (8th Edition ed.).
- Yaeger, M. J., Sahin, O., Plummer, P. J., Wu, Z., Stasko, J. A., & Zhang, Q. (2021). The pathology of natural and experimentally induced Campylobacter jejuni abortion in sheep. *J Vet Diagn Invest*, 33(6), 1096-1105. doi:10.1177/10406387211033293



BÖLÜM 3

EVCİL DİŞİ HAYVANLARDA ANTİMÜLLER HORMON

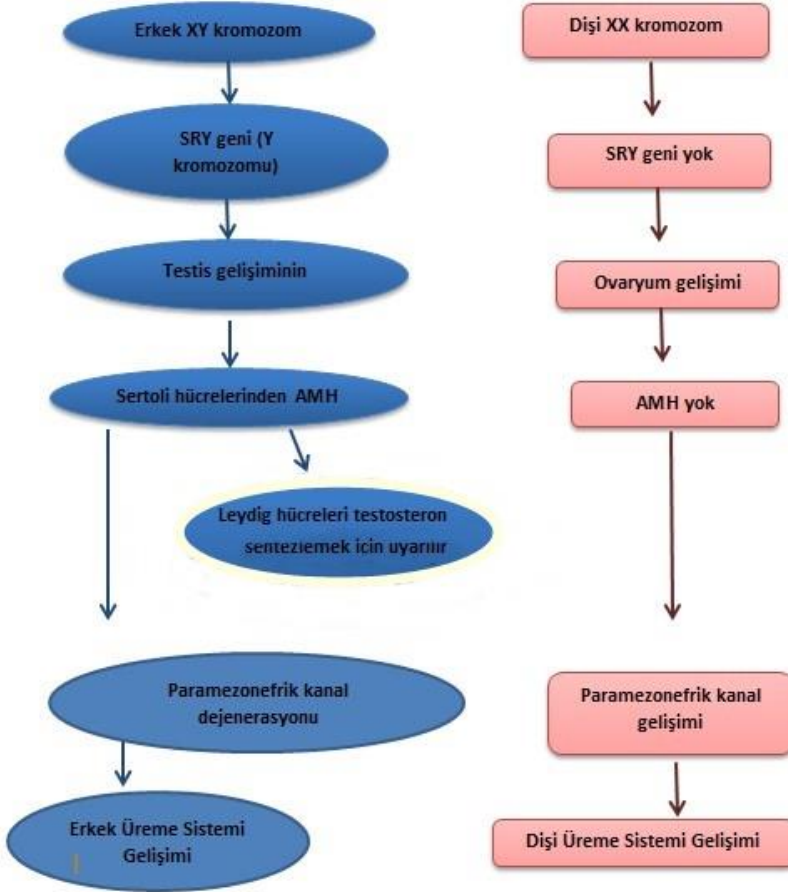
Dr. Öğr.Üyesi Ece KOLDAŞ ÜRER¹

Giriş

Müller inhibe edici madde olarak da bilinen Anti-Müller hormon (AMH), fetal erkek cinsiyet farklılaşması sırasında müller kanalı inhibe edici etkisi ile bilinen, transforming growth faktör β süper ailesinde bulunan homodimetrik bir glikoproteindir (Josso & Di Clemente, 1999). Kromozom 19 (19p13.2-13.3) üzerinde kodlanan AMH'nın molekül ağırlığı 140 kDa'dır (Cohen-Haguenauer ve ark., 1987; Teixeira, Maheswaran, & Donahoe, 2001). İlk olarak 1940'lı yıllarda Profesör Alfred Jost tarafından fetal cinsiyet farklılaşmasındaki rolü tanımlanmıştır (Monniaux ve ark., 2013). Erkeklerde Y kromozomunda ifade edilen SRY geni, testis farklılaşmasından sorumludur. İnsan fetüslerinde gebeliğin 7. haftasının sonundan itibaren Sertoli hücreleri tarafından üretilen AMH'nın etkisiyle Müller kanal gerilemekte, takiben Leydig hücreleri tarafından üretilen testosteronun etkisi altında Wolf kanalı korunmaktadır. Dış cinsiyet organların virilizasyonu ise daha sonra testosteronun dihidrotestosterona dönüştürülmesiyle indüklenmektedir. Dişi fetüslerde Müller kanal varlığını sürdürerek tuba uterina, uterus ve vajinanın üst kısmını oluşturacak şekilde gelişmektedir (Victoria ve ark., 2019), (Şekil 1).

¹ Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Tayfur Sökmen Kampüsü, ORCID: 0000-0002-9631-8501

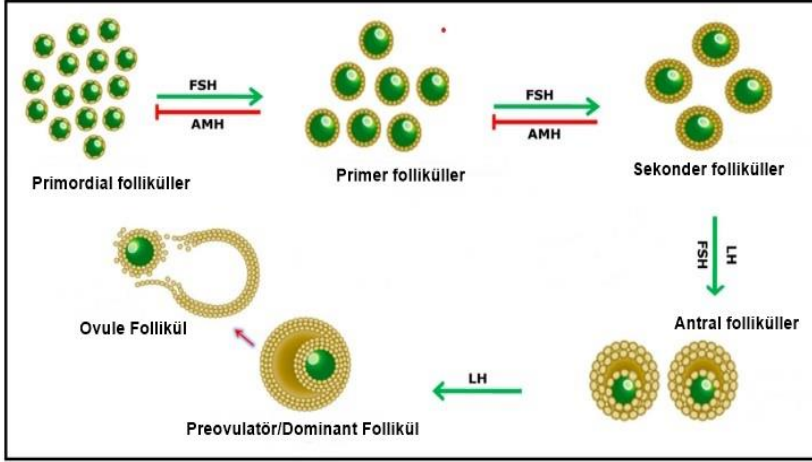
Şekil 1. SRY geninin AMH üretimine ve parametonefrik (Müller) kanal üzerine etkisi



(Alward & Bohlen, 2020'den uyarlanmıştır)

Cinsiyet farklılaşmasındaki rolüne ilaveten günümüzde dişilerde ovaryumlar üzerine AMH' nın etkinliği olduğu bilinmektedir (La Marca & Volpe, 2006). Dişilerde AMH küçük antral ve preantral foliküllerden sentezlenerek foliküllerin FSH duyarlılığı azaltmak suretiyle primordial foliküllerin erken tükenmesinin önüne geçmektedir (Durlinger ve ark., 1999; 2001), (Şekil 2). AMH' nın ovaryumlar üzerine olan etkisinin sistemik hormonal bir etkiden ziyade parakrin bir faktör işlevi gördüğü kabul edilmektedir (Cook ve ark., 2000). Serum AMH konsantrasyonu ovaryan foliküler havuz ile ilişkili olduğundan yalnız ovaryan foliküler aktivitenin değil aynı zamanda foliküler rezervinin de bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir (de Vet ve ark., 2002; Kwee ve ark., 2008; van Rooij ve ark., 2002)

Şekil 2. AMH' nın ovaryan foliküler rezervlerin erken tükenmesini önleyen şematik rolü



LH = luteinize edici hormon, FSH= folikül stimüle edici hormon (Umer ve ark., 2019'den uyarlanmıştır)

AMH Reseptörleri ve Hormon Etkileşimleri

AMH etkinliğini kemik morfogenetik proteinleri ile paylaştığı AMH reseptörü tip I (AMHR1) ve AMH' ya özel bir reseptör olan AMH reseptörü tip II (AMHR2) aracılığıyla gerçekleştirilmektedir (Baarends ve ark., 1994; Di Clemente ve ark., 1994; Josso & Di Clemente 2003). AMH, AMHR2'ye bağlandığında AMHR1'in fosforilasyonunu ve bunun sonucunda Smad proteinlerinin aktivasyonu yoluyla aşağı yönde bir sinyalleşmeyi tetiklemektedir. Çekirdeğe translokasyondan sonra fosforile Smad proteinleri özel genlerin transkripsiyonunu aktive veya inhibe etmektedir (Josso, di Clemente, & Goue'dard, 2001). AMH' nın ovaryan ifadesi ineklerde (Monniaux ve ark. 2008), koyunlarda (Bezard ve ark. 1987), sıçanlarda (Ueno ve ark., 1989; Hirobe ve ark., 1994), farelerde (Dutertre ve ark. 2001; Salmon ve ark. 2004) ve insanlarda (Rajpert-De Meyts ve ark. 1999) sadece büyüyen foliküllerin granüloza hücreleri ile sınırlıdır. Sözü geçen reseptörlerin kadınlarda küçük foliküllerin (5-8 mm) granüloza hücrelerinde büyük foliküllerin (13-24 mm) granüloza hücrelerine göre önemli derecede fazla bulunduğu bildirilmiştir (Poole, Ocon-Grove, & Johnson, 2016). Dominant foliküllerin subordinant foliküllere göre AMHR2 ifadesinin AMHR1 ifadesinden fazla olduğu bilinmektedir. Bu bilgi, bir folikülün foliküler büyüme sırasında dominanslık elde edebilmesinde AMHR2 ifadesinin kritik olduğunu göstermektedir (İlha ve ark., 2014).

Koyun, keçi, inek ve domuzlarında içinde bulunduğu bir çok türde preantral foliküler aşama başladıktan sonra AMH üretimi ve AMH mRNA ifadesi giderek azalmaktadır (Rico ve ark., 2009). Bununla birlikte, sağlıklı foliküllerin atretik foliküllere göre önemli ölçüde daha yüksek AMH seviyelerine sahip olması foliküler canlılık açısından da kritik bir durum olarak kabul edilmektedir (Monniaux ve diğerleri, 2013).

AMH, reseptörlerine bağlandıktan sonra foliküllerin FSH duyarlılığı azalmakta, böylece primordiyal foliküllerin büyüyen folikül havuzuna geçişinde engelleyici bir etkiye ortaya çıkmaktadır (Durlinger ve ark.,1999; Durlinger ve ark., 2002). Gigli ve ark. (2005), in vitro ortamda sığır ovaryan korteks dokusunun AMH' ya maruz bırakılması halinde primordiyal foliküllerin büyümeyi başlatmadığını ortaya koymuşlardır. Tersine, in vitro ortamda sığır granüloza hücrelerinin FSH' ya maruz bırakılması halinde ise AMH üzerine olumsuz etkiler olduğu da belirlenmiştir. Buna göre, FSH muamelesi sonrası 3 ila 5 mm arası çapa sahip foliküllerde AMH sekresyonu %50 oranında azalmış ve 5 ila 10 mm arası çapa sahip foliküllerde AMH gen ifadesi %30 oranında durdurulmuştur (Rico ve ark., 2011). Bu bulgular, insanlar, sıçanlar ve fareler de dahil olmak üzere bir çok türün dişilerinde FSH ile AMH arasındaki antagonistik bir ilişkiye işaret etmektedir (Baarends ve ark., 1995; Pellatt ve ark., 2011).

AMH' nın FSH üzerindeki etkisine ek olarak östradiol' ün de AMH konsantrasyonlarını etkilediği ortaya koymuştur. Sıçanlarda yapılan araştırmalar sonucunda östradiol' ün granüloza hücrelerinde AMH ifadesinin düzenlenmesinde de rol oynadığı teorisi kurulmuştur (Baarends ve ark., 1995; Ikeda ve ark., 2002). AMH ile aromataz ekspresyonu ve östradiol üretimi arasında ortaya koyuşmuş bir ters ilişki mevcuttur; ancak bu ilişkinin mekanizması henüz açıklığa kavuşturulamamış gibi görünmektedir (Ireland ve ark., 2009; Monniaux ve ark.,2013).

Evcil Hayvanlarda Ovaryan AMH Üretimi

Köpeklerde AMH temel olarak preantral ve küçük antral foliküllerden sentezlenmektedir (Nagashima ve ark., 2016). İneklerde ovaryan AMH, preantral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerinden ve kumulus ooforustan sentezlenmektedir. Primordial foliküllerde ise büyüme aktivasyonundan önce tespit edilmemiştir (Monniaux ve ark., 2013). İneklerde sağlıklı antral foliküllerin kümülüs hücrelerinin ve tekaya yakın bölgede bulunan granüloza hücrelerinin dış katmanlarının AMH ifadesi için özellikle tercih edilen bölgeler olduğu ortaya koyulmuştur (Rico ve ark., 2011).

Koyun, keçi ve ineklerde küçük antral foliküllerin foliküler sıvısında AMH konsantrasyonlarının en yüksek olduğu ancak folikül preovulator boyuta ulaştığında bu konsantrasyonun önemli derecede azaldığı bilinmektedir. Ovaryan kistlerin foliküler sıvılarında ise AMH konsantrasyonu en düşük seviyededir (Monniaux ve ark., 2008; Monniaux ve ark., 2013). Ruminantlarda folikül boyutu arttıkça intrafoliküler AMH konsantrasyonunun belirgin şekilde azalmaktadır. Buna karşılık, domuzlarda antral foliküllerin intrafoliküler AMH konsantrasyonlarında anlamlı bir fark bulunmazken özellikle antral foliküllerinde ruminantlara kıyasla çok daha düşük AMH konsantrasyonu bulunduğu bildirilmiştir (Monniaux ve ark., 2013).

Dolaşımdaki AMH Konsantrasyonu ile Ovaryan Folikül Sayısı Arasındaki İlişki

Dolaşımdaki AMH konsantrasyonlarının farelerde sağlıklı folikül ve oositlerin toplam sayısı ile (Kevenaar ve ark. 2006) ve kadınlarda büyüyen sağlıklı foliküllerin sayısı ile (La Marca & Volpe, 2006) pozitif olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir. İneklerde çapı 3-7 mm (Rico ve ark. 2009) ve keçilerde çapı 1-5 mm (Monniaux ve ark. 2011) boyutta olan foliküllerin sayısı ile plazma AMH konsantrasyonu arasında güçlü bir ilişkili olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde koyunlarında dolaşımdaki AMH konsantrasyonu ile antral folikül sayısı (AFS) ($r=0,88$) ve progesteron (P4; $r=0,41$) konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon belirlenmiştir (Waheeb, 2017). Düvelerde dolaşımdaki AMH ve AFS ile morfolojik olarak sağlıklı folikül ve oositlerin toplam sayısının histolojik olarak belirlenmesi arasında yüksek pozitif bir korelasyon ($r > 0.90$) gözlenmiştir (Ireland ve ark. 2008). Kısıraklarda dolaşımdaki AMH, orta yaşlı (9-18 yaş) ve yaşlı kısıraklarda (19-27 yaş) östrus döngüleri içinde ve her bir östrus siklusu arasında AFS ile pozitif ilişki göstermiştir. Ancak genç kısıraklarda (3-8 yaş) dolaşımdaki AMH konsantrasyonu ile AFS arasında önemli bir ilişki belirlenmemiştir (Claes ve ark., 2015). Dişi köpeklerde LH zirvesinden önce erken antral folikül sayısındaki artış ve düşüş ile eş zamanlı bulunan bir AMH zirvesi tanımlanmıştır ve bunun AFS ile potansiyel olarak ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Nagashima ve ark., 2016). Bu bulgular AMH konsantrasyonunun birçok hayvan türünde östrus siklusunun herhangi bir gününde tek bir rastgele kan örneklemesine dayalı güvenilir bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.

Fertilitenin Değerlendirilmesinde AMH Kullanımı

Evcil hayvanlarda dolaşımdaki AMH konsantrasyonunun ile fertilitenin değerlendirilip değerlendirilemeyeceği merak uyandıran bir konudur. Yapılan bir çalışmada sabit zamanlı suni tohumlama protokolü uygulanan bir sürüde AMH

konsantrasyonu yüksek olan ineklerin yüksek oranda östrus gösterdiği, bu ineklerden daha yüksek oranda gebelik elde edildiği ve gebeliklerin ilk 2 aylık dönemindeki kayıpların bu ineklerde daha düşük oranda izlendiği bildirilmiştir (Ribeiro ve ark., 2014). Bunun yanına Jimenez-Krassel ve ark (2015) sütçü düvelerde AMH konsantrasyonunun belirlenmesinin hayvanların sürüdeki ömrünü değerlendirmede de kullanılabileceğini iddia etmişlerdir. Çalışmada, 11-15 aylık yaş aralığınızda bulunan Holştayn düvelerden östrus senkronizasyonunu takiben AMH ölçümü için kan alınmış, düveler tohumlanmış ve gebelik sonrası laktasyon süreçleri takip edilmiştir. Düveler, dolaşımlarındaki AMH konsantrasyonlarına göre 4 gruba ayrılmış ($Q1=19$ pg/mL, $Q2=41.8$ pg/mL, $Q3=68.9$ pg/mL ve $Q4=153.2$ pg/mL) ve en düşük AMH konsantrasyonuna sahip düvelerin AMH konsantrasyonu en yüksek olan düverlerden daha az sayıda laktasyon geçirdiğini, ayrıca sürüdeki üretim ömürlerinin diğer gruplardan 196 gün daha kısa olduğunu bildirmişlerdir. Bu bilginin henüz düveyken ileriki yıllardaki verimini tahmin etmeye ve olası itlaf kararlarının erken alınmasına fayda sağlayabileceği iddia edilmiştir. Benzer ilişki prepubertal kuzularda da araştırılmıştır. İlk çiftleşmede gebe kalacak olan kuzuların serum AMH konsantrasyonlarının ikinci çiftlemede gebe kalacak ya da hiç gebe kalmayacaklardan daha yüksek olduğu ortaya koyulmuştur (Lahoz ve ark., 2012).

Düşük AMH konsantrasyonu ve/veya düşük AFS' ye sahip ineklerde fertilitenin, yüksek AMH konsantrasyonu ve/veya yüksek AFS' ye sahip ineklerle kıyaslandığında optimalin altında olduğu ifade edilmektedir (Mossa ve ark., 2017). Prepubertal kısıraklardaki AMH seviyesinin pubertas sonrası ovaryan rezervi göstermede etkili olduğu ifade edilmiştir (Scarlet ve ark., 2018). Yetişkin kısıraklarda ise doğal çiftleşme sonrası elde edilen gebelik oranları ile serum AMH konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (Ball ve ark., 2019). Birçok evcil hayvan türünde yapılmış olan çalışmalar fertilite ile dolaşımdaki AMH konsantrasyonu arasında güçlü ilişkiler olduğunu ispat eder niteliktedir. Bununla birlikte özellikle yetişkin dişi hayvanlarda dolaşımdaki AMH konsantrasyonu ile fertilite arasındaki ilişkiyi inceleyen daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Evcil Hayvanlarda Farklı Yaş Gruplarının AMH Dinamiği

Kadınlarda AMH konsantrasyonları gebelik sayısından bağımsız olarak yaşla birlikte azalmaktadır (La Marca ve ark., 2012). Ayrıca hem ovariektomi geçirmiş hem de menapoz sonrası kadınlarda AMH konsantrasyonun ölçülebilir değerlerin altında olduğu ifade edilmiştir (La Marca ve ark., 2005). Dişi köpeklerde 4 yaş AMH konsantrasyonu ile 5 yaş AMH konsantrasyonu kıyaslandığına, yıl başına

0.5 ng/ml’lik bir düşüş olduğu görülmüştür (Hollinshead, Walker, & Hanlon, 2017). Prepubertal dişi köpeklerde 6 aylık yaştan önce AMH konsantrasyonunun ölçülebilir seviyenin altında seyrettiği bildirilmiştir (Hill ve ark., 2018). Genç yaştaki kedilerde AMH konsantrasyonunun ilk östrus siklusunda ve takip eden anöstrus döneminde de yüksek seyrettiği bildirilmiştir (Flok ve ark., 2022). Ayrıca, prepubertal evcil dişi kedilerde AMH konsantrasyonunun neonatal ve postpubertal kedilerden yüksek olduğu, 12 aylık yaştan küçük dişi kedilerin en yüksek AMH düzeylerine sahip olduğu bildirilmiştir (Lapuente ve ark., 2023). İlk ovulasyonun bir yaş civarında gerçekleştiği Maine-Anjou ırkı etçi düvelerde 1-3 aylık yaştaki buzağılarının AMH konsantrasyonunun 6 aya kadar yükseldiği, 7 ile 12 arasında yavaşça düştüğü ifade edilmiştir (Monniaux ve ark., 2013). Benzer şekilde sütçü Holştan ırkı buzağılarında AMH konsantrasyonunun 2 aylık yaşa kadar yükseldiği, 5 aylık yaşta düşmeye başladığı ve ovulasyon yaşı olan 8-9 aylık yaşa kadar sabit kaldığı gösterilmiştir (Monniaux ve ark., 2013). Kısıraklarda AMH konsantrasyonunun erken yaşlarda attığı ve ilerleyen yaş ile birlikte azaldığı ifade edilmiştir (Ball ve ark., 2019; Uliani ve ark., 2019). Keçilerde plazma AMH konsantrasyonunun 3 aylık yaştan itibaren artmaya başladığı, 3-4 yaş aralığında en yüksek seviyesine çıktığı ve 5 yaştan itibaren düşme eğiliminde olduğu ifade edilmiştir (Haldar ve ark., 2018). Et ve yün yönünde yetiştirilen bir ırk olan Rasa Aragonesa koyunlarında, dolaşımdaki AMH konsantrasyonunun 3-4.5 aylık yaştan itibaren arttığı ve 6 aylık yaşta azaldığı bildirilmiştir (Lahoz ve ark., 2014). Benzer şekilde süt verimi yönünden yetiştirilen Sarda ırkı koyunlarda AMH konsantrasyonunun 2-5 haftalık yaşta arttığı ve 6 haftalık yaştan itibaren azaldığı gösterilmiştir (Torres-Rovira ve ark., 2016). Hayvan türleri ve hatta aynı türe ait ırklar arasında pubertas başlangıç yaşı arasında önemli varyasyonlar olmakla birlikte, birçok hayvan türünde yaşamın ilk dönemlerindeki AMH konsantrasyonunu genç yaşlara kıyasla daha yüksek görmektedir (Evans, Adams, & Rawling, 1994). Türler arasındaki farklılıkların daha net ortaya koyulması açısından daha geniş çalışma gruplarında daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yardımcı Üreme Tekniklerinde AMH Kullanımı

Hiperstimülasyon protokollerine verilen yanıt doğrudan AFS ile ilişkilidir. Büyük AFS sahip olan dişiler hiperstimülasyon protokollerine daha fazla sayıda folikülün ovule olması ile cevap vermektedir (Singh ve ark. , 2004). Ayrıca yüksek AFS’ ye sahip hayvanlardan elde edilen foliküllerin daha verimli olduğu gösterilmiştir (Morotti ve ark., 2017). Ek olarak, ovaryumlarda çapı 3 mm ve daha fazla olan foliküllerin sayısının hem ovulatör hem de non ovulatör foliküller dalgaları sırasında korunduğu belirlenmiştir (Burns ve ark., 2005). Çok sayıda

folikülün ovulasyon potansiyeli nedeniyle AFS' nin ultrasonografik görüntülüne ile belirlenmesi hiperstimülasyon için optimal hayvanları belirlemede kullanılmaktadır Bununla birlikte antral foliküllerin sayımına yönelik operatör tarafından tanımlanan kriterlerin değişken olması hiperstimülasyon adaylarını belirlemek için eşit derecede güvenilir başka bir araç arayışına yol açmaktadır (Souza ve ark., 2015). AMH, antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretildiğinden, dolaşımdaki Yapılan ilk çalışmalarda AMH seviyelerinin AFS 'nin ve dolayısıyla bir hayvanın hiperstimülasyon tepkisinin göstergesi olabileceği hipotezi kurulmuştur. İzleyen yıllarda kadınlarda ve birçok evcil hayvan türünde dolaşımdaki AMH konsantrasyonu ile gonadotropinler ile hiperstimülasyon sonrasında ovaryumlardan verilecek tepkiyi tahmin etmenin mümkün olduğu ispatlanmıştır. Örneğin günümüzde kadınlarda AFS ve serum FSH konsantrasyonuna ilaveten AMH konsantrasyonunun belirlenmesi invitro fertilizasyon tedavisinde kullanılacak gonadotropin dozunun ayarlanmasında önemli bir kriterdir (Sadrudin ve ark., 2020). Ancak ilginç bir şekilde medikal tedavi uygulanmayan subfertil kadınlarda serum AMH konsantrasyonu ile gebelik oranları arasında ilişki kurulamamıştır (Casadei ve ark., 2013). Benzer şekilde koyunlarda plazma AMH konsantrasyonunun FSH tedavisine verilecek yanıtı tahmin etmek için iyi bir parametre olduğu ancak gonadotropin stimülasyonu olmayan bir ovaryumda foliküler popülasyonu temsil etmediği bildirilmiştir (Lahoz ve ark., 2014).

Dolaşımdaki AMH konsantrasyonu keçilerde (Monniaux ve ark., 2011), koyunlarda (Lahoz ve ark., 2014), kısıraklarda (Claes ve ark., 2016) ve mandalarda (Liang ve ark., 2016) süperovulasyon yanıtını tahmin etmede bir belirteç olarak kullanılmıştır. Donör sığır, koyun ve keçilerin dolaşımındaki AMH seviyesinin süperovülasyon ve in vivo embriyo üretim yanıtı için güvenilir bir belirteç olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (Monniaux ve ark., 2011; Rico ve ark., 2012; Fushimi ve ark., 2020; Pinto ve ark., 2018). Domuzlarda tek bir serum AMH ölçümünün gonadotropin duyarlılığı ve takip eden fertilité ile pozitif olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (Am-In, Suwimonteerabutr, & Kirkwood, 2020; Almeida ve ark., 2018). İneklerde AMH konsantrasyonunun süperovulasyon tedavisinden önce ve sonraki folikül sayısı ve korpus luteum sayısı ile pozitif ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur (Rico ve ark., 2009). Kuru dönemdeki sütçü ineklerinde AMH konsantrasyonu, süperovulasyon ve embriyo transferi protokolü kullanılarak toplanan embriyo sayısı ile yüksek bir korelasyon göstermiştir (Rico ve ark., 2012). Benzer bir ilişki laktasyondaki Holştayn ırkı ineklerin dolaşımdaki AMH düzeyler ile süperstimülasyon arasında da kurulmuştur (Souza ve ark., 2015). Rico ve ark. (2012) sığırlarda ovaryan

uyarımdan sonra düşük embriyo üretecek ineklerin ayırımında dolaşımında 75-80 pg/mL aralığından daha düşük AMH seviyeleri olduğunu bildirmişlerdir. Papas ve ark. (2021), ovum pick-up (OPU)- intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulanan kısıraklarda serum AMH ölçümünün çoklu in vitro embriyo üretme şansı daha yüksek olan kısırakları tanımlamak için kullanılabileceğini ancak başarılı OPU-ICSI' nın belirleyicisi olarak kullanılamayacağını bildirmişlerdir. Çalışmalardan elde edilen sonuçlar evcil hayvanlarda AMH konsantrasyonunun yardımcı üreme teknikleri alanında, özellikle süperovülasyonda uyarımı sonrası yanıtı öngörmede bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Evcil Hayvanlarda AMH' nın Klinik Kullanımı

Ovaryum hastalıkları

Ovaryum hastalıkları, ovaryan fonksiyonunun değişmesine yol açarak evcil hayvanlarda görülen kalıcı foliküllere ve endokrin ve/veya parakrin değişikliklere neden olabilmektedir. İneklerde çeşitli ovaryan tümörlerde (El-Sheikh ve ark., 2013; El-Sheikh ve ark., 2019; Kitahara ve ark., 2012) yüksek AMH konsantrasyonları belirlenmiştir. Özellikle granüloza hücre tümörlerinin (GHT) kadınlarda (La Marca & Volpe, 2007), kısıraklarda (Ball, Almeida, & Conley, 2013) ve ineklerde (El-Sheikh ve ark. 2013; Kitahara ve ark., 2012) belirlenmesinde AMH tümöre özgü bir belirteçtir olarak değerlendirilmektedir. Benzer şekilde dişi köpek (Walter ve ark., 2018) ve kedilerde (Heaps ve ark., 2017) GHT varlığında yüksek AMH seviyeleri bildirilmiştir AMH' nın ayrıca sığır granüloza-teka hücreli tümörün (GTHT) spontane iyileşmesinin izlenmesi için potansiyel bir araç olabileceği ifade edilmiştir (El-Sheikh ve ark., 2015). Kısıraklarda GTHT' nin teşhisinde AMH kullanılmasının inhibin, testosteron ve progesteron konsantrasyonlarından çok daha spesifik olduğu bildirilmiştir (Almeida ve ark., 2011).

Ovaryum tümörlerine ilaveten ovaryum kistlerinin teşhisinde de AMH kullanılabiliirliği araştırılmıştır. Kadınlarda polikistik over sendromunda büyümekte olan çok sayıda folikül varlığını nedeniyle AMH konsantrasyonu normal seviyesinin üç katına kadar çıkabilmektedir (Bungum ve ark., 2013). Ancak sığırlarda kistik ovaryum bozukluğu sırasında büyüyen foliküllerin sayısında farklılık olmamasına rağmen AMH 'nın ifadesinde ve dolaşımdaki konsantrasyonunda açıkça yükselme belirlenmiştir (Díaz ve ark., 2018). Benzer şekilde luteinize foliküler kistleri olan dişi köpeklerde yüksek AMH konsantrasyonu rapor edilmiştir (Walter ve ark., 2018). Ancak dişi kedilerde ovaryum kistleri varlığında benzer bir ilişki saptanamamıştır (Gözer ve ark., 2022) AMH' nın ovaryum hastalıklarının teşhisinde kullanılmasını inceleyen

çalışmaların sonuçlarına göre birçok evcil hayvanda ovaryum tümörleri için potansiyel bir teşhis aracı olarak kullanılabilen AMH'nın kistik ovaryum hastalıklarını öngörme yeteneği tartışmalı görünmektedir. Evcil hayvan türlerinde ovaryum kistlerinin patogeneğinde AMH'nın rolünü inceleyen daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kedi ve köpeklerde ovaryum varlığının araştırılması

Dişi kedi ve köpeklerde klinik pratikte en sık uygulanan cerrahi girişimler, pyometra ve meme tümörü gibi ölümcül hastalıkların ve kontrolsüz üremenin önüne geçilmesinde fayda sağladığından ovariektomi ve ovaryohisterekтоми ameliyatlardır (Jitpean ve ark., 2012; Robbins, 2003). Bazı durumlarda hayvanların geçmiş cerrahi kayıtlarına ulaşmak mümkün olmayabilir. Bu durumda kediler ve köpekler için seksüel aktivite başlangıcını beklemeden ovaryum dokusunun varlığının ortaya koyulması ihtiyacı doğmaktadır. AMH analizi, ovaryohisterekтоми ya da ovariektomi yapılmış kedi ve köpekleri kısırlaştırılmamış kedi ve köpeklerden ayırt etmede başarılı şekilde kullanılmaktadır (Place ve ark., 2011). Serum AMH seviyelerinin belirlenmesi ile kısırlaştırılmamış dişi köpeklerin %90 oranında ve kısırlaştırılmış dişi köpeklerin %100 oranında doğru bir şekilde tanımlandığı bildirilmiştir (Themmen ve ark., 2016). Aynı zamanda AMH ölçümleri Serum LH ölçümüne göre daha başarılı sonuçlar vermektedir. Benzer şekilde dişi kedilerde serum AMH analizi, kısırlaştırılmış dişileri kısırlaştırılmamış dişilerden ayırt etmek için güvenilir bir test olarak tanımlanmış ve her iki grup için de %100 oranında doğru sonuç verdiği bildirilmiştir (Axner & Strom Holst, 2015). Aynı amaçla LH kullanıldığında kısırlaştırılan kedilerin %100 oranında ve kısırlaştırılmayan kedilerin %94 oranında doğru teşhis edildiği bildirilmiştir (Rohlertz, Strom Holst, & Axner, 2012).

Kısırlaştırılmış dişi kedi ve köpeklerin sık karşılaşılan postoperatif komplikasyonlarından biri ovaryum kalıntısı sendromu (OKS)'dir. AMH, kedilerde (Place ve ark., 2011) ve köpeklerde (Turna Yılmaz ve ark., 2015) OKS teşhisinde de başarılı şekilde kullanılmıştır.

İnfertilite değerlendirilmesi

İnsanlarda yüksek AMH konsantrasyonlarının anovulatuvar infertilitenin yaygın bir nedeni olan polikistik over sendromu teşhisinde faydalı olduğu bilinmektedir (Jamil ve ark., 2016). Ovaryum rezervinin azalması ve işlevsiz folikülogenez nedeniyle doğurganlığı azalan obez kadınlarda düşük AMH konsantrasyonları bildirilmişlerdir (Jamil ve ark., 2016). AMH konsantrasyonlarının ineklerde (Monniaux ve ark., 2013) ve kadınlarda (Van

Disseldorp ve ark., 2010) siklus aşamasından nispeten bağımsız olduğu kabul edilmektedir. Diğer taraftan köpek ve kedilerde AMH konsantrasyonunu bireysel varyasyonlar göstermektedir (Axner & Strom Holst, 2015; Nagashima ve ark., 2016; Place ve ark., 2011). Hollinshead, Walker, ve Hanlon (2017) dişi köpeklerde yaştan ilerlemesiyle AMH konsantrasyonunun düştüğü bildirmişlerdir. Benzer şekilde Korkmaz ve ark. (2016), köpeklerde ileri yaş ile birlikte primordiyal ve primer folikül sayısının, sekonder ve preantral foliküllerin granüloza hücre tabakasının azaldığı ifade etmişlerdir. Buna paralel olarak yaşla beraber AMH düzeyi de azalmaktadır. Dişi kedi ve köpeklerin reproduktif ömürlerinde gerçek anlamda bir menapoz dönemi olmadığından AMH'nın infertilite değerlendirilmesinde kullanımında daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Benzer şekilde çiftlik hayvanlarında da ileri yaşın AMH konsantrasyonu üzerine olan etkisini ortaya koymak karlı bir girişim olmayabilir. Ancak bu hayvanlarda da ovaryum işlevini bozan infertilite nedenleri ile dolaşımdaki AMH seviyesini ortaya koyacak kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Evcil dişilerde AMH' nın potansiyel klinik kullanım alanları

AMH konsantrasyonunun belirlenmesi erken pubertas ve süttan kesme için potansiyel bir biyobelirteç olarak önerilmiştir (Santa Cruz, Cushman, & Viñoles, 2018; Ali ve ark., 2017). Pubertasa erken ulaşan düvelerin (≤ 10 ay) daha geç ulaşan ırklara göre daha düşük maliyetle yetiştirilebileceği iyi bilinmektedir (Wehrman ve ark., 1996). Üstelik pubertas erken ulaşan düvenin üreme çağından önce daha fazla östrus siklusuna sahip olmasına, ilk serviste gebelik oranının artmasına (Buskirk, Faulkner, & Ireland, 1995), erken gebeliğe (Bagley, 1993) ve yaşam boyu üretkenliğin artmasına olanak tanımaktadır (Lesmeister, Burfening & Blackwell, 1973). Ali ve ark (2017) dişi Japon kara buzağılardan doğumdan sonraki ilk haftadan erken ergenliğin altıncı haftasına kadar aldıkları kan numunelerinde yüksek AMH düzeylerinin pubertasın erken başlangıcına işaret ettiğini ifade etmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada süttan kesim sonrası ölçülen AMH düzeylerinin pubertasa erken ulaşan Bradford ırkı düvelerinin seçiminde faydalı olduğunu göstermiştir (Santa Cruz, Cushman, & Viñoles, 2018). Bununla birlikte, AMH' nın erken pubertası göstermede bir biyobelirteç olarak öngörme yeteneğini doğrulamak için bu tür çalışmaların büyük sürülerde ve çok ırklı düzeylerde değerlendirilmesi gerekmektedir.

AMH' nın bir diğer alternatif kullanım alanı kısıraklarda bildirilmiştir. Joone ve ark., (2018) yaptıkları çalışmada domuz zona pellucida aşısı ile immunokontrasepsiyon sağlanan kısırakların dolaşımdaki AMH

konsantrasyonunun ovaryum fonksiyonunu değerlendirmede iyi bir endokrin belirteç olduğunu bildirmişlerdir.

AMH ayrıca insanlarda cinsiyet gelişimi bozukluklarını klinik olarak araştırılmasında kullanılmaktadır (Josso, Rey, & Picard, 2013; Lindhardt Johansen ve ark., 2013). Virilize kadınlarda, testis dokusu olan vakalarda erkek referans aralığında AMH konsantrasyonları görülürken, adrenal androjen üretiminin yüksek olduğu vakalarda kadın referans aralığında AMH konsantrasyonları görüldüğü bildirilmiştir (Josso, Rey, & Picard, 2013; Lindhardt Johansen ve ark., 2013). Walter ve ark., (2022) köpeklerde testis ve ovatestis gibi cinsiyet gelişim bozukluklarında AMH'nın başarılı şekilde kullanıldığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde freemartin yenidoğan hayvanların ayırımında da AMH konsantrasyonu faydalı olabilir. Freemartinismus en sık sığırlarda, daha nadiren koyun, keçi ve domuzlarda görülen (Rota ve ark., 2002), ters cinsiyetlere ait ikiz gebeliklerde plasental anastomoz nedeniyle erkek fetüsten salgılanan AMH'nın dişi fetüste maskulanizasyona neden olduğu, uterus ve vaginal hipoplazi ile seyreden bir cinsiyet gelişimsel bozukluğudur. (Vigier ve ark., 1988). Rota ve ark., (2002) yeni doğan erkek ve freemartin buzağılarda AMH konsantrasyonunun dişi buzağılardan oldukça yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada erkek buzağının AMH konsantrasyonunun 5. ayda ani şekilde azalığı, buna karşılık freemartin buzağının AMH seviyesinin 15 gün içinde azaldığını bildirilmiştir (Rota ve ark., 2002). Bu, farklı cinsiyete ait ikiz sığır gebeliklerinde freemartin buzağının ayırımında AMH'nın rutin olarak kullanılabileceğini doğrulamaktadır. Birçok hayvan türünde tanımlanmış çok sayıda cinsiyet gelişim bozukluğu bulunmaktadır. Bu alanda AMH kullanımı ile ilgili henüz yeterince veri bulunmasa da AMH potansiyel bir belirteç olarak düşünülebilir.

Sonuç

AMH hayvan türleri ve aynı türe ait farklı ırklarda çeşitlilik göstermektedir. Dahası, aynı ırka ait bireylerde yaş, vücut ağırlığı, geçirilmiş siklus sayısı gibi bireysel değişikliklerden etkilenmektedir. Bununla birlikte birçok evcil hayvan türünün dişilerinde folikülogenezis sürecinin ön görülmesi, takip edilmesi ve bu süreçteki aksaklıkların ortaya koyulmasında faydalı bir parametre olarak değerlendirilmektedir. Hayvan türlerinde AMH referans aralıklarının belirlenebilmesi için AMH ifadesinin ve salgılanma sürecinin çeşitli bireysel ve çevresel değişkenler altında incelendiği daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Josso, N. and Di Clemente, N. (1999). TGF-beta family members and gonadal development. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 10, 216-222.
2. Cohen-Haguenauer, O., Picard, J.Y., Matte'I, M. G., Serero, S., Nguyen, V.C., de Tand, M. F., ... Frézal, J. (1987). Mapping of the gene for anti-Mullerian hormone to the short arm of human chromosome 19. *Cytogenetics and Cell Genetics*, 44(1), 2-6.
3. Teixeira, J., Maheswaran, S., and Donahoe, P.K. (2001). Mullerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocrine Reviews*, 22(5), 657-74.
4. Monniaux, D., Drouilhet, L., Rico, C., Estienne, A., Jarrier, P., Touze, J. L., ... Fabre, S. (2013). Regulation of anti-Mullerian hormone production in domestic animals. *Reproduction, Fertility, and Development*, 25, 1-16.
5. Victoria, M., Labrosse, J., Krief, F., Cédric-Durnerin, I., Comtet, M. and Grynberg, M. (2019). Anti Müllerian Hormone: More than a biomarker of female reproductive function. *Journal of Gynecology Obstetrics Human Reproduction*, 48(1), 19-24.
6. Alward, K. J. and Bohlen, J. F. (2020). Overview of Anti-Müllerian hormone (AMH) and association with fertility in female cattle. *Reproduction in Domestic Animal*, 55(1), 3-10.
7. La Marca, A. and Volpe, A. (2006). Anti-Mullerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clinical Endocrinology* 64, 603-610.
8. Durlinger, A. L., Kramer, P., Karels, B., de Jong, F. H., Uilenbroek, J. T., Grootegoed, J. A. and Themmen, A. P. (1999). Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology*, 140, 5789-5796.
9. Durlinger, A. L., Gruijters, M. J., Kramer, P., Karels, B., Kumar, T. R., Matzuk, M. M., ... Themmen, A. P. (2001). AntiMüllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology*, 142, 4891-4899.
10. Cook, C. L., Siow, Y., Taylor, S., and Fallat, M. E. (2000). Serum müllerian-inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertility and Sterility*, 73, 859-861.
11. de Vet, A., Laven, J. S., de Jong, F. H., Themmen, A. P., and Fauser, B. C. (2002). Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertility and Sterility*, 77, 35-362.

12. Kwee, J., Schats, R., McDonnell, J., Themmen, A., de Jong, F., and Lambalk, C. (2008). Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertility and Sterility*, 90(3), 737-743.
13. Van Rooij, I. A. J., Broekmans, F. J. M., Te Velde, E. R., Fauser, B. C. J. M., Bancsi, L. F. J. M. M., Jong, F. D., and Themmen, A. P. N. (2002). Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Human reproduction*, 17(12), 3065-3071.
14. Umer, S., Zhao, S.J., Sammad, A., Weldegebriall Sahlu, B., Yunwei, P., and Zhu, H. (2019). AMH: Could It Be Used as A Biomarker for Fertility and Superovulation in Domestic Animals? *Genes*, 10(12), 1009.
15. Baarends, W. M., van Helmond, M. J., Post, M., van der Schoot, P. J., Hoogerbrugge, J. W., de Winter, J. P., ... Grootegoed, J. A. (1994). A novel member of the transmembrane serine/threonine kinase receptor family is specifically expressed in the gonads and in mesenchymal cells adjacent to the mullerian duct. *Development*, 120, 189-197.
16. Di Clemente, N., Wilson, C., Faure, E., Boussin, L., Carmillo, P., Tizard, R.,... Cate, R. (1994). Cloning, expression, and alternative splicing of the receptor for anti-Mullerian hormone. *Molecular Endocrinology*, 8, 1006-1020.
17. Josso, N., and Di Clemente, N. (2003). Transduction pathway of anti-Mullerian hormone, a sex-specific member of the TGF-beta family. *Trends in Endocrinology&Metabolism*, 14, 91-97.
18. Josso, N., di Clemente, N., and Goue'dard, L. (2001). Anti-Mullerian hormone and its receptors. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 179(1-2), 25-32.
19. Monniaux, D., Clemente, N., Touzé, J. L., Belville, C., Rico, C., Bontoux, M.,... Fabre, S. (2008). Intrafollicular steroids and anti-mullerian hormone during normal and cystic ovarian follicular development in the cow. *Biology of Reproduction*, 79, 387-396.
20. Bezard, J., Vigier, B., Tran, D., Mauleon, P., and Josso, N. (1987). Immunocytochemical study of anti-Mullerian hormone in sheep ovarian follicles during fetal and post-natal development. *Journal of Reproduction and Fertility*, 80, 509-516.
21. Ueno, S., Takahashi, M., Manganaro, T. F., Ragin, R. C., and Donahoe, P. K. (1989). Cellular localization of mullerian inhibiting substance in the developing rat ovary. *Endocrinology*, 124, 1000-1006.
22. Hirobe, S., He, W. W., Gustafson, M. L., MacLaughlin, D. T., and Donahoe, P. K. (1994). Mullerian inhibiting substance gene expression in the cycling

- rat ovary correlates with recruited or graafian follicle selection. *Biology of Reproduction*, 50, 1238-1243.
23. Dutertre, M., Gouedard, L., Xavier, F., Long, W. Q., di Clemente, N., Picard, J. Y., and Rey, R. (2001). Ovarian granulosa cell tumors express a functional membrane receptor for anti-Mullerian hormone in transgenic mice. *Endocrinology*, 142, 4040-4046.
 24. Salmon, N. A., Handyside, A. H., and Joyce, I. M. (2004). Oocyte regulation of anti-Mullerian hormone expression in granulosa cells during ovarian follicle development in mice. *Developmental Biology*, 266, 201-208.
 25. Rajpert-De Meyts, E., Jorgensen, N., Graem, N., Muller, J., Cate, R. L., and Skakkebaek, N. E. (1999). Expression of anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84, 3836-3844.
 26. Poole, D. H., Ocon-Grove, O. M., and Johnson, A. L. (2016). Anti-Müllerian hormone (AMH) receptor type II expression and AMH activity in bovine granulosa cells. *Journal of Theriogenology*, 86(5), 1353-1360.
 27. Iiha, G. F., Rovani, M. T., Gasperin, B. G., Ferreira, R., deMacedo, M. P., Neto,... Goncalves, P. B. (2016). Regulation of Anti-Müllerian Hormone and Its Receptor Expression around Follicle Deviation in Cattle. *Reproduction in Domestic Animals*, 51(2), 188-194.
 28. Rico, C., Fabre, S., Medigue, C., diClemente, N., Clement, F., Bontoux, M., ... Monniaux, D. (2009). Anti-Müllerian Hormone is an Endocrine Marker of Ovarian Gonadotropin-Responsive Follicles and can help to Predict Superovulatory Responses in the Cow. *Biology of Reproduction*, 80(1), 50-59.
 29. Durlinger, A. L., Gruijters, M. J., Kramer, P., Karels, B., Ingraham, H. A., Nachtigal, M. W., ... Themmen, A. P. (2002). Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology*, 143, 1076-1084.
 30. Gigli, I., Cushman, R. A., Wahl, C. M., and Fortune, J. E. (2005). Evidence for a role for anti-Mullerian hormone in the suppression of follicle activation in mouse ovaries and bovine ovarian cortex grafted beneath the chick chorioallantoic membrane. *Molecular Reproduction and Development*, 71, 480-488.
 31. Rico, C., Medigue, C., Fabre, S., Jarrier, P., Bontoux, M., Clement, F., and Monniaux, D. (2011). Regulation of anti-Mullerian hormone production in the cow: a multiscale study at endocrine, ovarian, follicular, and granulosa cell levels. *Biology of Reproduction*, 84, 560-571.

32. Baarends, W. M., Uilenbrowk, J. T., Kramer, P., Hoogerbrugge, J. W., vanLeeuwen, E. C., Themmen, A. P., Grootegeod, J. A. (1995). Anti-Müllerian hormone and anti-Müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology*, 136(11), 4951-4962.
33. Pellatt, L., Rice, S., Dilaver, N., Heshri, A., Galea, R., Brincat, M., ... Mason, H. D. (2011). Anti-Müllerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle stimulating hormone in human granulosa cells. *Fertility and Sterility*, 96(5), 1246-1251.
34. Ikeda, Y., Nagai, A., Ikeda, M. A. and Hayashi, S. (2002). Increased expression of Müllerian inhibiting substance correlates with inhibition of follicular growth in the developing ovary of rats treated with E2 benzoate. *Endocrinology*, 143(1), 304-312.
35. Ireland, J. L., Scheetz, D., Jimenez-Krassel, F., Themmen, A. P., Ward, F., Lonergan, P.,... Ireland, J. J. (2009). Antral follicle count reliably predicts number of morphologically healthy oocytes and follicles in ovaries of young adult cattle. *Biology of Reproduction*, 79(6), 1219-1225.
36. Nagashima, J. B., Hansen, B. S., Songsasen, N., Travis, A. J., and Place, N. J. (2016). Anti-Mullerian hormone in the domestic dog during the anestrus to oestrous transition. *Reproduction in Domestic Animals*, 51, 158-164.
37. Kevenaar, M. E., Meerasahib, M. F., Kramer, P., van de Lang-Born, B. M., de Jong, F. H., Groome, N. P., ... Visser, J. A. (2006). Serum anti-mullerian hormone levels reflect the size of the primordial follicle pool in mice. *Endocrinology*, 147 3228-3234.
38. Monniaux, D., Baril, G., Laine, A. L., Jarrier, P., Poulin, N., Coggié, J. and Fabre, S. (2011) Anti-Mullerian hormone as a predictive endocrine marker for embryo production in the goat. *Reproduction*, 142, 845-854.
39. Waheeb, R. S. (2017). Changes in serum levels of anti-mullerian hormone and ovarian steroids in Barki sheep during follicular and early luteal phase of estrous cycle. *Pakistan Veterinary Journal*, 37, 421-426
40. Ireland, J. L., Scheetz, D., Jimenez-Krassel, F., Themmen, A. P., Ward, F., Lonergan, P., ... Ireland, J. J. (2008). Antral follicle count reliably predicts number of morphologically healthy oocytes and follicles in ovaries of young adult cattle. *Biology of Reproduction*, 79, 1219-1225.
41. Claes, A., Ball, B. A., Scoggin, K. E., Esteller-Vico, A., Kalmar, J. J., Conley, A. J., ... Troedsson, M. H. T. (2015). The interrelationship between anti-Müllerian hormone, ovarian follicular populations and age in mares. *Equine Veterinary Journal*, 47, 537-541

42. Ribeiro, E. S., Bisinotto, R. S., Lima, F. S., Greco, L. F., Morrison, A., Kumar, A.,... Santos, J. E. P. (2014). Plasma anti-Müllerian hormone in adult dairy cows and associations with fertility. *Journal of Dairy Science*, 97, 6888-6900.
43. Jimenez-Krassel, F., Scheetz, D.M., Neuder, L. M., Ireland, J. L. H., Pursley, J. R., Smith, G. W., ..., Mossa, F. (2015). Concentration of anti-Müllerian hormone in dairy heifers is positively associated with productive herd life. *Journal of Dairy Science*, 98, 3036-3045.
44. Lahoz, B., Alabart, J. L., Monniaux, D., Mermillod, P., and Folch, J. (2012). AntiMüllerian hormone plasma concentration in prepubertal ewe lambs as a predictor of their fertility at a young age. *BMC Veterinary Research* 8, 118.
45. Mossa, F., Jimenez-Krassel, F., Scheetz, D., Weber-Nielsen, M., Evans, A. C. O., and Ireland, J. J. (2017). Anti-Müllerian Hormone (AMH) and fertility management in agricultural species. *Reproduction*, 154(1), 1-11.
46. Scarlet, D., Wulf, M., Kuhl, J., Köhne, M., Ille, N., Conley, A. J., and Aurich, C. (2018). Anti-Müllerian hormone profiling in prepubertal horses and its relationship with gonadal function. *Theriogenology*, 117, 72-77.
47. Ball, B. A., Ali, H. E. S., Scoggin, K. E., Riddle, W. T., Schnobrich, M., Bradekamp, E., ... & Troedsson, M. H. T. (2019). Relationship between anti-Müllerian hormone and fertility in the mare. *Theriogenology*, 125, 335-341.
48. La Marca, A., De Leo, V., Giulini, S., Orvieto, R., Malmusi, S., Giannella, L., and Volpe, A. (2005). Anti-Mullerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 12, 545-548.
49. Hollinshead, F. K., Walker, C., and Hanlon, D.W. (2017). Determination of the normal reference interval for anti-Müllerian hormone (AMH) in bitches and use of AMH as a potential predictor of litter size. *Reproduction Domestic Animals*, 52 (2), 35-40.
50. Flock, U., Reese, S., Otzdorff, C., Klein, R., and Walter, B. (2022). Anti-Müllerian hormone concentrations in queens throughout the estrous cycle. *Domestic Animal Endocrinology*, 81, 106749.
51. Lapuente, C., Faya, M., Blanco, P. G., Grisolia-Romero, M., Marchetti, C., and Gobello, C. (2023). Anti-Müllerian hormone in queens: Serum concentrations and total ovarian follicle population. *Theriogenology*, 197, 111-115.
52. Uliani, R. C., Conley, A. J., Jo Corbin, C., Friso, A.M., Maciel, L. F. S., Alvarenga, M. A. (2019). Anti-Müllerian hormone and ovarian aging in mares. *Journal of Endocrinology*, 240, 147-156.

53. Haldar, A., Sachinandan, D., Singh, V., Datta, M., Pal, P., and Prakash, B. S. (2019). Age-specific peripheral anti-müllerian hormone concentrations in goats (*Capra hircus*). *Indian Journal of Animal Research*, 53(5), 599-603.
54. Lahoz, B., Alabart, J. L., Cocero, M. J., Monniaux, D., Echegoyen, E., Sánchez, P., and Folch, J. (2014). Anti-Müllerian hormone concentration in sheep and its dependence of age and independence of BMP15 genotype: An endocrine predictor to select the best donors for embryo biotechnologies. *Theriogenology*, 81, 347-357.
55. Torres-Rovira, L., Succu, S., Pasciu, V., Manca, M. E., Gonzalez-Bulnes, A., Leoni, G. G.,... Berlinguer, F. (2016). Postnatal pituitary and follicular activation: A revisited hypothesis in a sheep model. *Reproduction*, 151, 215-225.
56. Evans, A. C. O., Adams, G. P., and Rawling, N. C. (1994). Follicular and hormonal development in prepubertal heifers from 2 to 36 weeks of age. *Reproduction*, 102, 463-470.
57. Singh, J., Dominguez, M., Jaiswal, R. and Adams, G. P. (2004). A simple ultrasound test to predict the superstimulatory response in cattle. *Theriogenology*, 62, 227-243.
58. Morotti, F., Zngirolamo, A.F., Covre-da-Silva, N., Bizarro da Silva, C., Rosa, C. A., and Seneda, M. M. (2017). Antral follicle count in cattle: advantages, challenges and controversy. *Animal Reproduction*, 14(3), 514-520.
59. Burns, D. S., Jimenez-Krassel, F., Ireland, J. L., Knight, P. G., and Ireland, J. J. (2005). Numbers of Antral Follicles During Follicular Waves in Cattle: Evidence for High Variation Among Individuals, Very High Repeatability in Individuals, and an Inverse Association with Serum Follicle-Stimulating Hormone Concentrations. *Biology of Reproduction*, 73(1), 54-62.
60. Souza, A. H., Carvalho, P. D., Rozner, A. E., Vieira, L. M., Hackbart, K. S., Bender, R. W., ... Wiltbank, M. C. (2015). Relationship between circulating anti-Müllerian hormone (AMH) and superovulatory response of high-producing dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 98, 169-178.
61. Sadruddin, S., Barnett, B., Ku, L., Havemann, D., Mucowski, S., Herrington, R., Burggren, W. (2020). Maternal serum concentration of anti-Müllerian hormone is a better predictor than basal follicle stimulating hormone of successful blastocysts development during IVF treatment. *PloS one*, 15(10), e0239779.
62. Casadei, L., Madrigale, A., Puca, F., Manicuti, C., Emidi, E., Piccione, E., Dewailly, D. (2013). The role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) in

- the hormonal diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 29(6), 545-550.
63. Claes, A., Ball, B. A., Troedsson, M. H. T., Curry, T. E., Squires, E. L., Scoggin, K. E. (2016). Molecular changes in the equine follicle in relation to variations in antral follicle count and anti-Müllerian hormone concentrations. *Equine Veterinary Journal*, 48, 741-748.
 64. Liang, A., Salzano, A., D'Esposito, M., Comin, A., Montillo, M., Yang, L., ... Gasparrini, B. (2016). Anti-Mullerian hormone (AMH) concentration in follicular fluid and mRNA expression of AMH receptor type II and LH receptor in granulosa cells as predictive markers of good buffalo (*Bubalus bubalis*) donors. *Theriogenology*, 86, 963-970.
 65. Rico, C., Drouilhet, L., Salvetti, P., Dalbie's Tran, R., Jarrier, P., ... Monniaux, D. (2012). Determination of anti-Mu'llerian hormone concentrations in blood as a tool to select Holstein donor cows for embryo production: from the laboratory to the farm. *Reproduction, Fertility and Development*, 24, 932-944.
 66. Fushimi, Y., Okawa, H., Monniaux, D., and Takagi, M. (2020). Efficacy of a single blood anti-Müllerian hormone (AMH) concentration measurement for the selection of Japanese Black heifer embryo donors in herd breeding programs. *Journal of Reproduction and Development*, 66(6), 593-598.
 67. Pinto, P. H. N., Balaro, M. F. A., Souza-Fabjan, J. M. G., dos Santos Ribeiro, L., Bragança, G. M., Leite, C. R., ... Brandão, F. Z. (2018). Anti-Müllerian hormone and antral follicle count are more effective for selecting ewes with good potential for in vivo embryo production than the presence of FecGE mutation or eCG pre-selection tests. *Theriogenology*, 113, 146-152.
 68. Am-In, N., Suwimonteerabutr, J., and Kirkwood, R. N. (2020). Serum anti-mullerian hormone and estradiol concentrations in gilts and their age at puberty. *Animals*, 10(11), 2189.
 69. Almeida, F. R., Costermans, N. G., Soede, N. M., Bunschoten, A., Keijer, J., Kemp, B., Teerds, K. J. (2018). Presence of anti-Müllerian hormone (AMH) during follicular development in the porcine ovary. *PLoS One*, 13(7), e0197894.
 70. Papas, M., Govaere, J., Peere, S., Gerits, I., Van de Velde, M., Angel-Velez, D., ... Smits, K. (2021). Anti-Müllerian Hormone and OPU-ICSI Outcome in the Mare. *Animals*, 11(7), 2004.
 71. El-Sheikh A.H., Kitahara, G., Nibe, K., Yamaguchi, R., Horii, Y., Zabel, S., Osawa, T. (2013). Plasma anti-Müllerian hormone as a biomarker for bovine granulosa-theca cell tumors: Comparison with immunoreactive inhibin and ovarian steroid concentrations. *Theriogenology*, 80, 940-949.

72. El-Sheikh A. H., Kitahara, G., Nibe, K., and Osawa, T. (2019). Endocrinological characterization of an ovarian sex cord-stromal tumor with a Sertoli cell pattern in a Japanese Black cow. *Reproduction in Domestic Animals*, 54, 1501-1504.
73. Kitahara, G., Nambo, Y., El-Sheikh A. H., Kajisa, M., Tani, M., Nibe, K., Kamimura, S. (2012). Anti-Müllerian hormone profiles as a novel biomarker to diagnose granulosa-theca cell tumors in cattle. *Journal of Reproduction and Development*, 58, 98-104.
74. La Marca, A., and Volpe, A. (2007). The Anti-Mullerian hormone and ovarian cancer. *Human Reproduction Update*, 13, 265-273.
75. Ball, B. A., Almeida, J., and Conley, A. J. (2013). Determination of serum anti-Müllerian hormone concentrations for the diagnosis of granulosa-cell tumours in mares. *Equine Veterinary Journal*, 45, 199-203.
76. Walter, B., Coelfen, A., Jäger, K., Reese, S., Meyer-Lindenberg, A., and Aupperle-Lellbach, H. (2018). Anti-Muellerian hormone concentration in bitches with histopathologically diagnosed ovarian tumours and cysts. *Reproduction in Domestic Animals*, 53, 784-792.
77. Heaps, L. A., Scudder, C. J., Lipscomb, V. J., Steinbach, S. M., Priestnall, S. L., Martineau, H., ... Garden, O. A. (2017). Serum anti-Müllerian hormone concentrations before and after treatment of an ovarian granulosa cell tumour in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*, 3, 1-6
78. El-Sheikh A. H., Kitahara, G., Torisu, S., Nibe, K., Kaneko, Y., Hidaka, Y., Osawa, T. (2015). Evidence of spontaneous recovery of granulosa-theca cell tumour in a Heifer: A retrospective report. *Reproduction in Domestic Animals*, 50, 696-704.
79. Almeida, J., Ball, B. A., Conley, A.J ., Place, N. J., Liu, I. K. M., Scholtz, E. L., ... Moeller, B. C. (2011). Biological and clinical significance of anti-Müllerian hormone determination in blood serum of the mare. *Theriogenology*, 76, 1393-1403.
80. Bungum, L., Franssohn, F., Bungum, M., Humaidan, P., and Giwercman, A. (2013). The circadian variation in anti-müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome differs significantly from normally ovulating women. *PLoS ONE*, 8, e68223.
81. Díaz, P. U., Rey, F., Gareis, N. C., Notaro, U. S., Matiller, V., Belotti, E. M.,... Ortega, H. H. (2018). Altered expression of anti-Müllerian hormone during the early stage of bovine persistent ovarian follicles. *Journal of Comparative Pathology*, 158, 22-31

82. Gozer, A., Bahan, O., Dogruer, G., and Kutlu, T. (2023). Serum antimüllerian hormone concentrations in female cats. Relation with ovarian remnant syndrome, ovarian cysts and gonadectomy status. *Theriogenology*, 200, 106-113.
83. Jitpean, S., Hagman, R., Ström Holst, B., Höglund, O., Pettersson, A., Egenvall, A. (2012). Breed Variations in the Incidence of Pyometra and Mammary Tumours in Swedish Dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, 47, 347-350.
84. Robbins, M. (200). Reproductive oncology. D.H. Slatter (Ed), *Textbook of small animal surgery* (ss.2437-2443). London, UK: Saunders. ISBN 0721686079.
85. Place, N. J., Hansen, B. S., Cheraskin, J. L., Cudney, S. E., Flanders, J. A., Newmark, A. D., ... Scarlett, J. M. (2011). Measurement of serum anti-Müllerian hormone concentration in female dogs and cats before and after ovariohysterectomy. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 23, 524-527
86. Themmen, A. P., Kalra, B., Visser, J. A., Kumar, A., Savjani, G., De Gier, J., and Jaques, S. (2016). The use of anti-Müllerian hormone as diagnostic for gonadectomy status in dogs. *Theriogenology*, 86, 1467-1474
87. Axner, E., and Strom Holst, B. (2015). Concentrations of anti-Müllerian hormone in the domestic cat. Relation with spay or neuter status and serum estradiol. *Theriogenology*, 83, 817-821.
88. Rohlertz, M., Strom Holst, B., and Axner, E. (2012). Comparison of the GnRH1stimulation test and a semiquantitative quick test for LH to diagnose presence of ovaries in the female domestic cat. *Theriogenology*, 78, 1901-1906.
89. Turna Yilmaz, Ö., Toydemir, T. S. F., Kirsan, I., Gunay Ucmak, Z., and Caliskan Karacam, E. (2015). Anti-Müllerian hormone as a diagnostic tool for ovarian remnant syndrome in bitches. *Veterinary Research Communications*, 39, 159-162.
90. Jamil, Z., Fatima, S. S., Ahmed, K., and Malik, R. (2016). Anti-Müllerian hormone: Above and beyond conventional ovarian reserve markers. *Disease Markers*, 2016, 5246217
91. Van Disseldorp, J., Lambalk, C. B., Kwee, J., Looman, C. W., Eijkemans, M. J., Fauser, B. C., Broekmans, F. J. (2010). Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts. *Human Reproduction*, 25, 221-227.

92. Korkmaz, Ö., Korkmaz, D., Polat, İ.M., Yağcı, İ. P., Pekcan, M., Emre, B., Zonturlu A. K. (2016). Differences in the follicular morphology of young and aged bitches and their correlation with the anti-müllerian hormone. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 22: 733- 739.
93. Santa Cruz, R., Cushman, R. A., and Viñoles, C. (2018). Antral follicular count is a tool that may allow the selection of more precocious Bradford heifers at weaning. *Theriogenology*, 119, 35-42
94. Ali, H. E. S., Kitahara, G., Takahashi, T., Mido, S., Sadawy, M., Kobayashi, I., ... Osawa, T.(2017). Plasma anti-Müllerian hormone profile in heifers from birth through puberty and relationship with puberty onset. *Biology of Reproduction*, 97, 153-161.
95. Wehrman, M. E., Kojima, F. N., Sanchez, T., Mariscal, D. V., Kinder, J. E. (1996). Incidence of precocious puberty in developing beef heifers. *Journal of Animal Science*, 74, 2462-2467.
96. Buskirk, D. D., Faulkner, D. B., and Ireland, F. A. (1995). Increased postweaning gain of beef heifers enhances fertility and milk production. *Journal of Animal Science*, 73, 937-946.
97. Bagley, C.P. (1993). Nutritional management of replacement beef heifers: A review. *Journal of Animal Science*, 71, 3155-3163.
98. Lesmeister, J. L., Burfening, P. J., and Blackwell, R. L. (1973). Date of first calving in beef cows and subsequent calf production. *Journal of Animal Science*, 36, 1-6
99. Joone, C. J., Schulman, M. L., Fosgate, G. T., Claes, A. N. J., Gupta, S. K., Botha, A. E., ... Bertschinger, H. J. (2018). Serum anti-Müllerian hormone dynamics in mares following immunocontraception with anti-zona pellucida or-GnRH vaccines. *Theriogenology*, 106, 214-220.
100. Josso, N., Rey, R. A., and Picard, J. Y. (2013). Anti-mullerian hormone: A valuable addition to the toolbox of the pediatric endocrinologist. *International Journal of Endocrinology*, 2013, 674105.
101. Lindhardt Johansen, M., Hagen, C. P., Johannsen, T. H., Main, K. M., Picard, J. Y., Jorgensen, A., ... Juul, A. (2013). Anti-mullerian hormone and its clinical use in pediatrics with special emphasis on disorders of sex development. *International Journal of Endocrinology*, 2013, 198698.
102. Walter, B., Flock, U., Leykam, C., Otdorff, C., Simmet, K., Hecht, W.,... Reese, S. (2022). Serum anti-Müllerian hormone concentration as a diagnostic tool to identify testicular tissue in canine disorders of sexual development. *Domestic Animal Endocrinology*, 78, 106654.

103. Rota, A., Ballarin, C., Vigier, B., Cozzi, B., Rey R. (2002). Age dependent changes in plasma anti-Müllerian hormone concentrations in the bovine male, female, and freemartin from birth to puberty: relationship between testosterone production and influence on sex differentiation. *General and Comparative Endocrinology*, 129(1), 39-44.
104. Vigier, B., Watrin, F., Magre, S., Tran, D., Garrigou, O., Forest, M. G., Josso, N. (1980). Anti-müllerian hormone and freemartinism: inhibition of germ cell development and induction of seminiferous cord-like structures in rat fetal ovaries exposed in vitro to purified bovine AMH. *Reproduction Nutrition Development*, 28(4B), 1113-28.



BÖLÜM 4

E-ÖĞRENME YOLUYLA “ZOOTİK RİSKLER” EĞİTİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Öğr. Gör. Sevil ÇIRAKOĞLU KELLEÇİ¹

Doç. Dr. Gülşen GONCAGÜL²

GİRİŞ

Her alanda olduğu gibi eğitim alanında da önceki yıllara göre çok hızlı ve farklı boyutlarda ilerlemektedir. Zaman kısıtlamaları, eğitim materyallerine erişim ve değişimin hızı, eğitime yeni ve daha verimli yaklaşımlar gerektirmektedir. Günümüzde bilgi ve iletişim teknolojileri, öğrencilerin ve eğitimcilerin geleneksel öğrenmeyi tamamlamak veya değiştirmek için kullandıkları güçlü bir araç haline gelmiştir. Bu araçlardan biri de internet ile birleşerek eğitimde yeni, esnek ve daha kullanışlı ortamlar oluşturan e-öğrenmedir. E-öğrenme sürecinde tutumlar, katılımcıların davranışlarının gelişmesinde ve değişmesinde önemli etkiye sahip olan faktörlerden biridir. Çünkü e-öğrenmenin daha uzun süreler kullanılacağı ve bu ortamlara yönelik tutum faktörünün incelenmesi başarının, etkililiğin ve verimliliğin artırılması açısından önemli olacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı, zootik riskleri katılımcılara e-öğrenme materyali ile anlatılmaktadır. Öğrenenlerin ihtiyaçlarını, öğrenme çıktıları ve diğer beklentilerini belirlemek için eğitim ihtiyaç analizi ile e-öğrenme tasarım süreci başlatılmıştır. Zootik riskler modülü, bir konu uzmanı ve konu danışmanının, bir eğitim teknolojisi danışmanlığı, iki öğretim tasarımcısı, tarafından tamamlanmıştır. E-öğrenme modülünde temalar çeşitli e-öğrenme materyali

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu

ORCID ID: 0000-0001-6124-0954

² Bursa Uludağ Üniversitesi, Mennan Pasinli Atçılık Meslek Yüksekokulu

ORCID ID: 0000-0003-4331-9698

geliştirme araçları aracılığıyla zoonotik risklere özgü görseller seçilerek geliştirilmiştir.

KAVRAMSAL ÇERÇEVE: ZONOTİK RİSKLER

Zoonoz, evcil ya da vahşi hayvanlar ile insanlar arasında bulaşabilen bir hastalıktır. İnsanlar ve çok çeşitli hayvan türleri, farklı ortamlarda giderek daha fazla yakın temas halinde olduğundan, hayvanlar ve insanlar arasında yayılan patojenlerin neden olduğu zoonotik hastalıkların önlenmesinde acilen rehberliğe ihtiyaç duyulmaktadır. Gelişmiş ülkelerde zoonotik hastalıklar çok düşük seviyelere indirilmiş olmasına rağmen, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde halen kontrol altına alınamamıştır. Günümüzde artan nüfusla birlikte küresel ısınma, iklim değişiklikleri, köylerden kentlere göç ve olası biyolojik savaşlar, hayvanlardan insanlara bulaşan hastalıkların tespit edilerek mücadele edilmesini zorunlu kılmaktadır.

Zoonoz terimi ilk olarak 1821 ile 1902 yılları arasında yaşamış olan Alman doktor patoloğ Rudolf Virchow tarafından ortaya atılmıştır (Köseoglu & Güner, 2021).

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı şekliyle zoonoz, "omurgalı hayvanlar ve insanlar arasında doğal olarak bulaşan hastalıklar ve enfeksiyonlar" veya basitçe insan olmayan hayvanlardan insanlara bulaşma potansiyeli olan bulaşıcı bir hastalık anlamına gelir (World Health Organization , 1992).

Zoonoz hayvanlarla uğraşan mesleklerde görülen bir meslek hastalığıdır. Kasaplıktan veteriner hekimliğe kadar hayvancılıkla uğraşan kişilerin yeri önemlidir. Hayvancılık çalışanları, genellikle hayvan dışkı veya yan ürünleri ile kontamine olmuş bir ortamda bulunduklarından, zoonotik hastalık açısından daha yüksek risk altında olabilir. Ayrıca, çiftlik evinin diğer üyeleri, çiftlikte çalışmasalar bile hayvanlarla doğrudan ve dolaylı temas riskinde artış gösterebilirler (Şahin, Nazlıcan, & Akbaba, 2019).

Avrupa Birliği'nde 2013 yılında 214.779 vaka sayısı ile zoonoz hastalıklar ilk sırada yer alırken, bunu 84.694 vaka sayısı ile salmonelloz takip etmektedir (Adkinson, Çağlarırnak, & Hepçimen, 2022).

2016 yılında Avrupa'da en yaygın ve bildirilen zoonoz hastalıklar: *Campylobacter*, 2005 yılından bu yana olduğu gibi ilk sırada yer alıyor ve tüm vakaların %70'ini kapsıyor (Şahin, Nazlıcan, & Akbaba, 2019).

Başta Kırım-Kongo kanamalı ateşi, şarbon, kuduz ve bruselloz olmak üzere birçok zoonotik hastalık ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Zoonotik hastalıklar; Halk sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinin yanı sıra hayvanlarda verim kayıpları ve ölümler nedeniyle ekonomik kayıplara da neden olmaktadır (Şahin, Nazlıcan, & Akbaba, 2019).

Türkiye’de Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından 2011 yılından yayınlanan Zoonozlar ve Zoonotik Etkenler, İlgili Antimikrobiyal Direnç ve Gıda Kaynaklı Salgınların İzlenmesi Yönetmeliği tarafından zoonoz, hayvanlar ve insanlar arasında dolaylı ya da doğrudan bulaşan her tür hastalık ve/veya enfeksiyonu veya enfestasyonu, olarak tanımlanmaktadır. Bu yönetmeliğin amacı ise *“ilgili bakanlıklarla işbirliği içerisinde zoonozların, zoonotik etkenlerin ve ilgili antimikrobiyal direncin uygun bir biçimde izlenmesini ve gıda kaynaklı salgınların uygun epidemiyolojik araştırmalarla incelenmesi ile mevcut durum ve kaynakların değerlendirilmesi için gerekli olan bilgilerin toplanmasını sağlamak”* olarak belirtilmektedir.

Zoonoz kaynağı olarak kabul edilen yeşil alanlar ve sulak alanlar, insanların ruh ve beden sağlığını korumak için gitmeyi tercih ettikleri, doğa yürüyüşü yaptıkları yerler olarak görülmektedir. Zoonotik hastalıklar hayvanlardan insanlara doğrudan temas veya gıda, su ve çevre yoluyla bulaşabilmektedir (Toker & Aksakal, 2023).

Literatür araştırması sonucunda, 217 virüs ve prion, 538 bakteri ve riketsiya, 307 mantar, 66 protozoa ve 287 helmint dahil olmak üzere insanlar için patojenik olduğu bilinen 1415 bulaşıcı organizma türünü tanımlanmaktadır. Bunlardan 868'i (%61) zoonotiktir, yani insanlar ve hayvanlar arasında bulaşabilirler ve 175 patojenik tür, 'ortaya çıkmakta olan' hastalıklarla ilişkilidir. Zoonotik patojenlerin yeni ortaya çıkan hastalıklarla, ortaya çıkmayanlara göre daha fazla ilişkili olduğu hipotezini test ediyoruz. Ortaya çıkan patojenlerden 132'si (%75) zoonotiktir ve genel olarak zoonotik patojenlerin, zoonoz olmayan patojenlere göre ortaya çıkan hastalıklarla ilişkili olma olasılığı iki kat daha fazladır (Taylor, Latham, & Woolhouse, 2001).

Tüm insan hastalıklarının yaklaşık %61'i ve ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkların yaklaşık %75'i zoonotiktir (Grace, 2019).

Önceleri antropozoonoz, zooantroponoz, amfiksen ve euzoonoz olarak sınıflandırılan zoonozlar, etiyolojik etkene (bakteriyel, viral, parazitik, mantar, riketsiyal, klamidyal ve protozoal zoonoz, hücresiz viral olmayan patojenik etkenlerin neden olduğu hastalıklar) veya yaşam döngülerine (orthozoonozlar, siklozoonozlar, ferozoonozlar/ metazoonozlar, saprozoonozlar) göre de sınıflandırılabilir (Arslanbaş & Baydan, 2022).

Geçmişte yarasaların çok önemli zoonozların rezervuarı olduğu bilinmesine rağmen taşıdıkları bulaşıcı ajanların bolluğu son 30 yılda anlaşılmıştır. Bu durumun anlaşılmasında şüphesiz moleküler teşhis teknolojilerinin ve yeni nesil dizileme tekniklerinin geliştirilmesi büyük rol oynamaktadır. "*Ekolojik dengenin bozulması*" nedeniyle besin zincirlerinin bozulması, küresel ısınma ve iklim değişiklikleri bu virüslerin değiş tokuşunda ve daha fazla konakçıya bulaşmasında çok önemli faktörlerdir (Kırdar & Koç, 2020).

İklim değişikliği gibi bazı fenomenlerle bağlantıları olan zoonozların, son COVID-19 ve Ebola salgınları nedeniyle mevcut çalışmalarda özel bir önemi vardır. Ayrıca, tropik bölgelerde ve çevresinde ikamet eden toplumlar orantısız bir şekilde zoonotik hastalıklardan etkilenmektedir. İklim değişikliği böceklerle yayılan hastalıkların coğrafi dağılımını da etkileyebilir. Daha önce tropik bölgeler gibi yüksek sıcaklıklara sahip bölgelerde lokalize olan zoonotik virüslerin, subtropikal iklimlere ve yüksek rakımlı alanlara yayıldığı dünya çapında gözlemlenmiştir. İklim değişikliği, çeşitli coğrafi bölgelerde sıcaklık değişikliklerine neden olmuştur; bu durum daha önce belirli hastalıkların görülmediği bölgelerde artık enfeksiyon yaygınlığında artışlar görüldüğü anlamına gelmektedir. Ayrıca, iklim değişikliği insanların genel sağlığının bozulmasına neden olarak zoonotik enfeksiyonun yayılmasını kolaylaştırmakta, şu anda küresel tehditler haline gelen; Zika ve dang virüslerinde görüldüğü gibi. Ek olarak, daha az gelişmiş bölgelerde, kuraklık ve seldeki artış tatlı su mevcudiyetini azalttı ve bu da insanların şistozomiyaz gibi zoonotik su kaynaklı hastalıklarla kirlenmiş suları tüketmesine neden olmaktadır. Bunun dışında iklim koşullarındaki değişimler patojen ve vektörleri uyum mekanizmaları geliştirmeye zorlamıştır. Bu tür bir gelişme, artan esneklik ve hayatta kalma teknikleri nedeniyle hastalıkların geleneksel tedavilere dirençli hale gelmesiyle sonuçlanmış ve böylece enfeksiyonun yayılmasını daha da kolaylaştırmıştır. Bazı durumlarda, iklim koşullarındaki değişiklikler bakteri ve virüsler gibi mikropların direncini artırmaya yardımcı olarak tedaviyi zorlaştırabilir ve hastalığın yayılmasının artmasına katkıda bulunabilir. Zoonotik hastalıklar giderek artan bir küresel çevre sorunudur. Bugüne kadar, özellikle yeni ortaya çıkanlar olmak üzere zoonotik hastalıklar, yeni ve güncel insan hastalıklarının

önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Zoonozlar, COVID-19 örneğinde görüldüğü gibi bir pandemi haline gelebildikleri için küresel bir tehdittir. Ek olarak, küresel iklim krizi, başta tropik düşük ve orta gelirli ülkelerde olmak üzere çeşitli vektör kaynaklı hastalıkların bulaşma oranları da dahil olmak üzere, dünya nüfusu arasında hastalıkların bulaşmasını etkilemektedir. Son yıllarda, sıcaklık ve yağışın zamanlaması ve büyüklüğündeki değişiklikler de kuzey ülkelerinde bulaşıcı hastalıkların yayılmasını hızlandırmıştır (Filho, Ternova, Parasnis, Kovaleva, & Nagy, 2022).

Zoonotik hastalık salgınları, hayvan yetiştirme ve yetiştirme tesislerinde çalışanlar dahil olmak üzere çeşitli mesleklerde çalışan işçileri etkilemiştir; hayvan dağıtımında yer alanlar, evcil hayvan dükkanları ve yem dükkanları gibi perakende satış yerlerindeki işçiler, ve veteriner kliniği personeli, fare yetiştirme tesisi sahiplerinde Seul virüsü enfeksiyonu, ve veteriner hekimler, evcil hayvan dükkanı çalışanları ve hayvan dağıtıcılarındaki maymun çiçeği enfeksiyonları, yem deposu çalışanları ve köy kümes hayvanlarının dağıtımı ve satışıyla uğraşan diğerleri salmonella enfeksiyonları tespit edilmiştir (Varela, Brown, Lipton, Dunn, & Stanek, 2022).

Literatürde iklim değişikliğinin insan ve hayvan sağlığını da etkileyen karmaşık bir etkiye sahip olduğu görülmektedir. Gelecekte, iklim değişikliği muhtemelen vektörlerin koşullarını değiştirebilir ve dağılımlarını ve yeterliliklerini etkileyebilir. Bununla, diğer vektör kaynaklı zoonotik enfeksiyonlar, daha önce hastalıktan arı ülkelere yayılabilir. Gıdaların tüketilmesi ve işlenmesi, hayvanların barındırılması ve yönetimi konularındaki insan davranışındaki değişiklikler de gelecekteki zoonoz risklerini etkileyebilir. Önlemler esas olarak hastalığın neden olduğu veya öngördüğü hasara, yerel duruma ve zoonozların epidemiyolojisine, enfektif ajanın vahşi ve diğer hayvanlardaki varlığına ve ayrıca çevredeki ve çevredeki nedensel mikroorganizmaların direncine bağlıdır (Ganter, 2015).

Zoonotik hastalıkların teşhisi ve önlenmesine yönelik kılavuzların geliştirilmesi ve uygulanması için veteriner halk sağlığı liderliğine özellikle ihtiyaç duyulmaktadır (Köseoğlu & Güner, 2021).

İnsanı koruma önlemlerinin, kişisel koruyucu ekipman kullanımının ve eğitimin zoonotik hastalıkları azalttığı kanıtlanmıştır. Hayvanların ıslahı, meslek hastalıkları hekimliğinin uygulanması, bölgesel koruma, kişisel koruyucu donanım kullanımının gerekliliği ve özellikle bunların nasıl kullanılacağına yönelik eğitimlere katılım ile zoonozlarla etkin bir şekilde mücadele etmek mümkündür. Kurumlar arası işbirliği ile bütüncül bir yaklaşım, Türkiye'de

gerekli eğitim ve uygulamaların artırılması, hayvancılık ve gözetim ile uğraşanlara yönelik meslek hastalıkları hizmetlerinin güçlendirilmesi için daha iyi sonuçlar verebilir (Şahin, Nazlıcan, & Akbaba, 2019).

KAVRAMSAL ÇERÇEVE: E-ÖĞRENME

E-öğrenme kavramı ilk olarak Elliot Masie tarafından 1999 yılında TechLearn Konferansında “Çevrimiçi Öğrenme” olarak ifade edilmiş ve yeni çevrim içi teknolojilerle etkileşimli ve bireyselleştirilmiş eğitim geliştirmek için de kullanılmıştır (Gutierrez, 2023). Çoğu kişinin e-öğrenmenin ne olduğu konusunda temel bir fikri olmasına rağmen, net bir tanım vermek zordur ve her kaynakta farklı tanımlanmıştır. Bu karışıklığın temel nedeni, çevrimiçi öğrenme, uzaktan öğrenme, bilgisayar destekli öğrenme, web tabanlı öğrenme, harmanlanmış öğrenme, sanal öğrenme gibi kavramların birbirinin yerine kullanılmasıdır (Gülbahar, 2022).

E-öğrenme, bilgi ve performansı artırmak için çok çeşitli çözümler sağlayabilen bilgi ve iletişim teknolojilerinin kullanılmasıdır. E-öğrenme bileşenlerinin, öğrenme deneyimini, öğrenenlerin ağ topluluğunu ve içerik geliştiricileri ve uzmanları yönetmek için farklı formatlarda materyal teslimini içermektedir. E-öğrenme, bireysel katılımcıya odaklanan kişiselleştirilmiş bir yaklaşımdır ve kendi hızında eğitimi, birçok sanal etkinliği, mentorluğu, simülasyonu, işbirliğini, değerlendirmeyi, yetkinlik yol haritasını, yazarlık araçlarını, e-mağazayı ve öğrenme yönetimini içeren bir sistemdir (Basak, Wotto, & Be’langer, 2018).

Uzaktan eğitime erişim için bilgi ve iletişim teknolojilerinin kullanımı, teknolojiye erişimi etkinleştiren veya engelleyen birçok faktör bulunmaktadır. Bağlantının güvenilirliği ve bant genişliği, kullanıcıların ihtiyaç duyulan tüm içeriğe erişme yeteneğini etkileyecek unsurlar arasındadır. İçeriğin yerleştirilmesi, ders materyalinde kullanılan imajlar ve semboller yerel kültüre, geleneklere uyacak şekilde nasıl uyarlandığı ile ilgilidir (Tîrziua & Vrabie, 2015).

E-öğrenmenin ve e-öğrenme ortamlarının; öğrenmeyi içeren bilişsel süreçlere ve beynin nasıl çalıştığına bilişsel bakış açısı, motivasyon, katılım ve öğrenmenin diğer duygusal yönlerine duygusal bakış açısı, öğrenme sürecinin becerilerine ve davranışsal sonuçlarına, rol oynama ve iş başında ortamlara uygulamaya davranışsal bakış açısı, öğrenmeyi teşvik edebilecek çevresel ve sosyal yönlerine, insanlarla etkileşimine, işbirliğinin keşfedilmesine ve akran desteği ve baskısının önemine odaklanan bağlamsal perspektif olarak dört bakış açısına da odaklanması sağlanmalıdır (Basak, Wotto, & Be’langer, 2018). Bu araçları amaca yönelik olarak birleştirmek ve öğrenenlere bu evrensel araçları öğrenme

için kullanmalarını öğretmek konunun uzmanlarının rolüdür (Tîrziua & Vrabie, 2015).

Aparicio vd. (2016), e-öğrenme sistemlerinin üç ana bileşenini içeren teorik çerçevesi sunmuştur. Bu bileşenler insanlar, teknolojiler ve hizmetlerdir. İnsanlar e-öğrenme sistemleriyle etkileşime girer. Bu sistemler, insanların farklı kullanıcı gruplarıyla doğrudan veya dolaylı etkileşimini sağlar. Teknolojiler, içeriği entegre etmek, iletişimi etkinleştirmek ve işbirliği araçları sağlamak için destek sağlar. E-öğrenme hizmetleri, pedagojik modellere ve öğretim stratejilerine karşılık gelen tüm etkinlikleri bütünleştirir. Bu etkileşim kombinasyonu, e-öğrenme sistemleriyle doğrudan veya dolaylı bir etkileşime girmektedir. Aynı zamanda sistemler, faaliyetler için belirlenen stratejilere göre hizmet vermektedir (Aparicio, Bacao, & Oliveira, 2016).

E-içerik, öğrenme-öğretme sürecine doğrudan yön veren önemli bir etkidir. Konunun amacına ve istenilen standarda uygun bir e-içerik, e-öğrenme sürecini gerçekleştirebileceği gibi her açıdan zayıf bir e-içerik de öğrenme-öğretme sürecini sekteye uğratabilir. Şimdilerde e-öğrenme süreçlerinde kullanılan e-içerikler incelendiğinde gelişmiş, interaktif e-içeriklerin çoğunlukla somut veriler ve göstergelerle ifade edilebilen sayısal derslerde geliştirildiği; buna karşılık salt metne dayalı sözel içerikli derslerde e-içeriklerin daha basit bir kurgu ile sunulduğu görülmektedir (Demir, 2014). Bu durum interaktif e-öğrenme yapısına uygun değildir. Bu yüzden belirlenen konunun uzmanları ve eğitim teknolojileriyle entegre bir çalışma ile e-öğrenme içerikleri düzenlenmelidir.

E-ÖĞRENME MODÜL İÇERİĞİ: ZOONOTİK ENFEKSİYONLAR

Zoonoz, hayvanlardan insanlara bulaşan enfeksiyonlardır. Çalıştığımız iş ile ilgili olarak zoonotik hastalıklara ve bunların neden belirli meslekler için sağlık ve güvenlik endişesi oluşturdıklarını bilerek o iş dalında çalışmak, özellikle, zoonotik hastalıkların ortaya çıkışı ve bulaşmasına genel bir bakış açısı oluşturma ve vurgu yapılması açısından önemlidir.

Günümüzde zoonotik enfeksiyon riski taşıyan meslekler ve işe dayalı faaliyetler ve bu riskleri azaltmak için alınabilecek temel önleyici tedbirler bir çok kesimde değerlendirilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), zoonotik enfeksiyonları "omurgalı hayvanlar ve insanlar arasında doğal olarak bulaşan herhangi bir hastalık veya enfeksiyon" olarak tanımlamaktadır. Dünya çapında farklı bölgelere lokalize olan 200'den fazla zoonoz enfeksiyon olduğu bilinmektedir.

Zoonotik hastalıklara neden olan etkenler bakteri, mantar, virüs, parazit veya diğer bulaşıcı maddeler, örneğin prionlar olabilmektedir. Zoonozlar, insanlar ve hayvanlar arasında yakın temas olduğunda ortaya çıkma eğilimindedir. Özellikle hayvanlarla kurulan yakın temas, yeterince güvenlik tedbirinin alınmaması, artan küreselleşme bu tür enfeksiyonların ortaya çıkışını arttırmaktadır.

Zoonoz enfeksiyonlar insanlara farklı yollarla bulaşabilir. Çiftlik ortamında doğrudan temasta, dolaylı temas dediğimiz kontamine araç gereç ve yemlerle bulaşma şekillenebilir. Bunun dışında kene, sivrisinek gibi vektörlerle de bulaşma söz konusudur. Temas dolaylı ise ve kişinin hayvanlarla doğrudan teması yoksa, bulaşmanın nasıl meydana geldiğini belirlemek genellikle zor olabilir.

Zoonotik enfeksiyonların her birinin, belirli bir popülasyonda, belirli bir zaman dilimi içerisinde belirli o enfeksiyonun ya da o enfeksiyondaki yeni olgularının sayısını yani insidansı değiştirebilmektedir. İnsidans hasta hayvanların enfeksiyonun yayılma hızı, bulaşma yöntemi ve o hastalığın görüldüğü hayvanla insan arasında ki temasın yakınlığı olmak üzere bir çok faktörden etkilenir. Bazı zoonotik hastalıklar sporadik (Tek tük görülen) vakalar olarak ortaya çıkma eğilimindeyken, diğerleri salgınlar olarak ortaya çıkar. Gelişmişlik düzeyi dünya geneli düşünüldüğünde ileri düzeyde bilinen Avrupa'da bile zoonoz hastalıkların prevalansı kaydedilmiştir, ancak mesleki olarak edinilen bildirilen vakaların oranı hakkında çok az veri vardır (EFSA, 2013).

Bu hastalıklar modern yaşamla birlikte, dünya nüfusunun hızla artışı, küreselleşme, iklim değişiklikleri ve küresel ısınma ve gibi-faktörler ve insan popülasyonunun hareketliliği, yaşam tarzı, davranışları ve gıda seçimlerindeki değişikliklerin tümü zoonotik hastalıkların ortaya çıkış dinamiklerini etkilemiş ve patojen bulaşmasının etkin hale getirmiştir (Taylor, Latham, & M.E.J. Woolhouse, 2001, s. 983-989) (Rogers & S.E. Randolph, 2006, s. 345-381) (Verma, Sinha, & Singh, 2008, s. 29-35) (Bhatia & Narain, 2010, s. 388-394).

Zoonotik hastalıklar son derece tehlikeli, ciddi sağlık sorunları yaratan hastalıklardır. Bundan dolayı hayvanların ve insanların aşılınması, çalışma ortamında sağlık önlemleri alınması, yiyeceklerin sağlıklı şekillerde kullanılması hastalıklara yakalanma riskini azaltacaktır. Ancak zoonoz bir enfeksiyon olan Ruam'ın, en önemli koruyucu tedbiri olan aşısının olmaması nedeniyle bu enfeksiyondan korunmada, biyogüvenlik önlemlerinin at işletmelerinde uygulanması, hayvan ve insan sağlığı açısından oldukça elzemdir.

Mesleki zoonotik hastalıklar en çok hayvanlar ve insanlar arasında yakın temasın olduğu yerlerde söz konusudur. Dünyada pek çok mesleki zoonotik hastalık vardır ve bunların çoğu çok nadiren ortaya çıkar, ancak bazıları belirli mesleklerde çalışanlar için önemli bir sağlık riski oluşturur. Bazı zoonozların ciddi sağlık etkileri olabilir ve nadir vakalarda ölümcül bile olabilirken, birçok vakada zoonotik enfeksiyonlar hafif veya hiç semptom göstermez ve bu nedenle birçok mesleki zoonozun yeterince rapor edilmediği düşünülmektedir.

Avrupa İş Sağlığı ve Güvenliği Ajansı (EU-OSHA), iş sağlığı ve güvenliği için ortaya çıkan biyolojik riskleri analiz ederek riskleri önem sırasına göre değerlendirmiştir. Rapora göre, küresel salgınlarla ilgili mesleki risklerin ilk sırada yer aldığı ve zoonozların insanlarda ortaya çıkan tüm hastalıkların dörtte üçünü temsil etmesi nedeniyle, mesleki zoonozların ortaya çıkan bu hastalıkların önemli bir bölümünü oluşturduğunu bildirmişlerdir (Fouchier, ve diğerleri, 2004).

Dünya Sağlık Örgütü Raporu/ Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü/Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (WHO/FAO/OIE) yeni ortaya çıkan zoonotik hastalıklarla ilgili ortak istişare, Avrupa'da artan bir etkiye sahip olması muhtemel zoonozları belirledi ve bunların çoğu aynı zamanda meslek hastalıklarıdır (Havelaar, ve diğerleri, 2010).

Zoonotik etkenler olan bakteri, mantar, virüs, parazit veya diğer bulaşıcı maddeler, örneğin prionlar çalışanların sağlığına zarar verme potansiyeli ile mesleki risk oluşturmaktadırlar.

Zoonoz riski taşıyan ana meslekler, çalışanların aşağıdakilerle temas halinde olduğu mesleklerdir:

- Enfekte hayvanlar;*
- Enfekte hayvanlardan elde edilen malzemeler veya ürünler;*
- Tükürük, kan ve dışkı dahil olmak üzere enfekte hayvanlardan salgılar;*
- Enfekte hayvanların salgılarıyla kontamine olmuş aerosoller veya tozlar;*
- Enfekte hayvanların materyalleri veya salgıları ile kirlenmiş arazi veya su;*
- Bir zoonozun bulaşmasında yer alan enfekte vektörler (Sivrisinek , kene gibi).*

Atlar, çoğu zoonotik olarak yeni ortaya çıkan hastalıklara karşı bağışık değildir. Atlarda son 20-25 yıl içerisinde ortaya çıkan hastalıklar arasında at protozoal miyeloensefaliti, klostridial enterokolit, ehrlichiosis, Japon ensefaliti,

veziküler stomatit virüsü enfeksiyonu, *Venezüella at ensefalomiyeliti (VEE)*, *Hendra virüsü enfeksiyonları* ve *Batı Nil virüsü ensefaliti* görülmektedir.

İnsanlarda ve atlarda yaygın olan virüsler arasında kuduz, grip, veziküler stomatit virüsü, Japon B ensefalit virüsü ve bir dizi alfa virüsü bulunur.

Sivrisinekler, Doğu at ensefaliti, Batı at ensefaliti, VEE ve Batı Nil virüsünü kuşlardan atlara ve insanlara aktarılabilirdiği bilinmektedir. Genel olarak, ne atlar ne de insanlar bu enfeksiyonların önemli bir bulaşma kaynağı gibi görülmemekle birlikte , atların özellikle Venezuelan equine encephalitis (VEE) enfeksiyonunda virüsün yükselticileri olarak hizmet etmeye yetecek kadar viremi geliştirebildiği bildirilmiştir. Nadir görülen VEE vakaları, laboratuvar ortamlarında virüsün solunması ile ilişkilendirilmiştir (Acha & Szyfres, 2003).

Avustralya 'da 1994 yılında insan ve at sağlığı üzerindeki potansiyel etkisi ciddi bir solunum yolu enfeksiyonu ile Queensland'de 18 atı, onların eğitmenini ve bir seyis yardımcısını etkiledi (O'Sullivan, ve diğerleri, 1997). Yine aynı yıl 35 yaşında bir erkek, iki hasta ata baktıklarından sonra aseptik menenjitte yakalanmışlar (Barclay & Paton, 2000). Bu enfeksiyondan kurtulduktan 13 ay sonra şiddetli bir ensefalit sonucu hayatını kaybetmiştir. Bu vaka incelendiğinde atların otopsisinin de gerekli biyogüvenlik tedbirlerine uymadığı belirlenmiştir.

Küreselleşen dünya da yeni enfeksiyonların ortaya çıkışıyla gelecekte devam eden zorluklar olması öngörülmektedir. Öngörülen durumlarla ilgili veteriner hekimleri, veteriner fakültesi öğrencileri ve teknisyenleri, at antrenörleri, seyisleri, nalbantları ve at ile direk ya da dolaylı ilgilenen teması olan kişilerin standart ve bulaşmaya dayalı önlemler de dahil olmak üzere temel enfeksiyon kontrol önlemleri konusunda bilinçlendirilmeleri gerekmektedir.

Bazı enfeksiyonlar gelişmiş ülkelerde iyileştirilmiş yönetim ve antimikrobiyallerin ortaya çıkışı nedeniyle çoktan unutulmuştur; ancak, bu hastalıkların bazıları hala önemli tehditler oluşturabilir. Bu, 2000 yılının Mart ayında bir askeri araştırmacının Burkholderia mallei enfeksiyonu (Ruam) teşhisi ile vurgulanmıştır (Srinivasan, ve diğerleri, 2001). Bu durumda da görüldüğü gibi zoonoz enfeksiyonlar karşı bilinç yaratılması ve bu bilincin zaman zaman tazelenmesi ve gelecek nesillerde de bu bilincin yaratılması önemlidir. Bu da beraberinde iş sağlığı ve güvenliği açısından biyolojik risk faktörlerinin etkilediği insan popülasyonunda etkilenmesi azalacağı kanaati hasıl olmaktadır.

At işletmesinde zoonotik enfeksiyonların belirlenmesi ve bu enfeksiyonlara karşı, "6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu" ve ona bağlı düzenlenmiş

olan “Biyolojik Etkenlere Maruziyet Risklerinin Önlenmesi Hakkında Yönetmeliğine” göre atçılık sektöründe rastlanılan önemli zoonotik enfeksiyonlar Tablo 3’de görülmektedir. Zoonoz hastalıkların bazıları ciddi düzeyde bulaşıcı ve ölümcül olabilmektedir. Hatta zoonotik enfeksiyöz etkenleri, biyolojik savaş ajanları olarak kullanım potansiyeline sahiplerdir. Doğal koşullarda, atlardan insanlara çok az enfeksiyon geçebilir. Ancak, insanla iç içe olan atçılık sektöründe risk oluşturabilecek zoonotik hastalıkların bilinmesi ve buna özgü korunma tedbirlerinin alınması önemlidir.

Tablo 1. Atçılık sektörünün önemli zoonotik enfeksiyonları

ZOONOTİK ENFEKSİYONLAR	ETKİLENEN HAYVANLAR
Salmonellosis	<i>At ve diğer memeliler, kanatlılar</i>
Ruam (Mankafa)	<i>At ve diğer tek tırnaklılar</i>
Melioidosis (Yalancı Ruam, Whitmore Hastalığı)	<i>At ve diğer memeliler</i>
Tayların Rhodococcus equi Enfeksiyonu	<i>At , sığır, kedi, köpek</i>
Anthrax (Şarbon)	<i>At ve tüm memeliler</i>
Brucellosis (Malta Ateşi, Akdeniz Humması)	<i>At, sığır, koyun, keçi, deve, domuz, kızıl tilki, fok balığı</i>
Leptospirosis (Tufan sonrası humma)	<i>At ve diğer memeliler, balık, sürüngenler, kuşlar, kemiriciler</i>
Tuberculosis	<i>At ve diğer evcil hayvanlar</i>

Kaynak: (Goncagül, 2019)

Salmonella enfeksiyonu (*Salmonellosis*), sindirim sistemini etkileyen yaygın görülen bakteriyel bir enfeksiyondur. İnsanları, atları, diğer memelileri ve kuşları etkileyen ateş ve ağır vakalarda kolik ve ölümcül kanlı ishale neden olabileceği bulaşıcı enfeksiyondur (Beaudoin & Valberg, 2018). *Salmonella*'nın özellikle genç atlarda kötü prognozlu bir enfeksiyon olduğu bilinmektedir. Özellikle, bu bakterinin toksinleri, enfeksiyonun belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur.

Ruam tek tırnaklı hayvanların, akut, kronik ve subklinik seyreden deri, solunum sistemi ve iç organlarda nodül ve ülserasyonla karakterize bir enfeksiyondur (OIE, 2018). Enfeksiyon burun ruamı, deri ruamı ve akciğer ruamı olmak üzere üç klinik formda görülür. Bu klinik formlar tek tek veya birlikte görülebilir. Ruam insanlarda genellikle meslek hastalığı olarak görülür ve hayvanlarla meşgul olan çiftçilerde, veterinerlerde, seyyislerde ve laboratuvar enfeksiyonu olarak laboratuvarlarda çalışanlarda rastlanır. Hastalık bir kişiden diğerine de geçebilir (Zandt, Greer, & Gelhaus, 2013).

Melioidosis (Yalancı Ruam, Whitmore Hastalığı), halk sağlığı açısından önemli olan Asya ve Güney Avustralya'da görülen lenf nodüllerini, dalak ve akciğerleri etkileyen yaygın bir enfeksiyöz hastalıktır (Cheng & Currie, 2005).

Atlardaki melioidoz belirtileri, etkilenen organa göre değişiklik gösterir. Tüm enfeksiyon formlarında vücut ısısında bir artış, iştahsızlık, lenf bezlerinde şişlik, cilt apseleri ve ödem görülür. Solunum semptomları (öksürük, burun akıntısı), kas ve eklem ağrısı, merkezi sinir sisteminin etkilenmesi dolayısıyla yürüme sırasında denge kaybı, görme kaybı ve sindirim sistemi etkilendiğinde ise ishal ve kolik de görülür (Ladds, Thomas, & Pott, 1981).

Tayların Rhodococcus equi enfeksiyonu, , esas olarak taylarda ve atlarda görülen ve bağışıklık sistemi tam olarak gelişmemiş hayvanlarda ve insanlarda ölümcül pyogranüloz pnömoniye neden olan bir enfeksiyondur (Takai, Sekizaki, Ozawa, Sugawara, & Tsubaki, 1991) (Takasugi & Godwin, 1991). Atçılık sektöründe, taylar için önemli olan, 1-6 ay gibi pürülan pnömoniye neden olan ciddi bir enfeksiyondur. Enfeksiyon atlarda 2 formda seyreder. Bunlar pnömonik ve intestinal formlardır. Halk sağlığı açısından enfeksiyon, immun sistemi baskılanmış olan hemolenfatik tümörlü veya böbrek nakli insanlarda izole edildiği bildirilmiştir (Gallen, ve diğerleri, 1999)

Anthrax (Şarbon), akut, hızla gelişen bir septisemik enfeksiyondur. Birçok hayvanda olduğu gibi, hastalık atlarda ve insanlarda ölüme neden olabilir. Hatta hastalık etkeni, biyoterörizmde amacıyla da kullanılmaktadır. Şarbon en fazla sığırlar, koyunlar ve keçiler görülmekle birlikte ve atlar enfeksiyonun yaygınlığı daha azdır. Enfeksiyöz etkenin olan Bacillus anthracis sporları, ısı veya kimyasallar kullanarak etkisiz hale getirilmesinde çok zordur ve bu nedenle uzun yıllar toprakta canlı kalabilir (Stoltenow, 2001).

Brucellosis (Malta Ateşi, Akdeniz Humması) etkeni at dışında, çok sayıda başka hayvanın ve bunun yanı sıra insanları da enfekte etmesi nedeniyle çok yaygın bir hastalıktır. Atlarda, Brucella abortus ve Brucella suis enfeksiyonları doğal olarak oluşur ve deneysel olarak Brucella canis enfeksiyon oluşturabildiği bildirilmiştir. Özellikle az gelişmiş ülkelerde bu enfeksiyon uzun zamandır sorun oluşturmaktadır. Serolojik olarak teşhis edilen bruselloz, atların çoğunda hala rapor edilmektedir (Karthik, Prabakar, Bharathi, Khurana, & Dhama, 2016). Atlarda, bruselloz çoğunlukla bursit, artrit ve tendosinovite neden olur. Ayrıca omurga osteomyelitin ve aygırlarda orşitise neden olduğu bilinmektedir (Ocholi, ve diğerleri, 2004).

Leptospirosis ilk önce atlarda nadir görülen bir enfeksiyon olduğu düşünülmüş, ancak daha sonra dünya çapında hem vahşi hem de evcil hayvanlarda çok yaygın olduğu bulunmuştur. Etkenin dünyanın farklı yerlerinde, farklı serotipler de olduğu bulunmuştur (Verma, Stevenson, & Adler, 2013).

Atlarda leptospirosis'in klinik bulguları, etkilenen organlara göre farklı formlarda görünebilir.

Tüberküloz, memeli popülasyonunu etkileyen bir enfeksiyondur (Cousins, ve diğerleri, 2003) (Kaneene, R, & Thoen, 2010). İnsanlarda ve hayvanlarda enfeksiyona duyarlılıkta farklılıklar vardır (Lewerin, ve diğerleri, 2005). Atların, mikobakteriyel enfeksiyonlara diğer türlere kıyasla daha fazla doğal direnç gösterdiğine inanılmaktadır (Lyashchenko, ve diğerleri, 2012). Bununla birlikte, atlarda Mycobacterium bovis, Mycobacterium avium veya Mycobacterium tuberculosis tüberküloz enfeksiyon etkenleri olarak bilinirken, atlarda M. bovis ve M. tuberculosis etkenlerinin atlarda tüberküloz vakalarında daha fazla izole olduğu bildirilmiştir (Lyashchenko, ve diğerleri, 2012) (Blahutkova, ve diğerleri, 2011). Mikobakteriyel enfeksiyonlu atlarda ateş, iştahsızlık, uyuşukluk, kilo kaybı, ara sıra ishal, kronik öksürük, koşu performansının düşmesi ve deri altı ödemler görülür (Thoen, LoBue, Enarson, Kaneene, & Kantor, 2009) (Waters, ve diğerleri, 2006) (Pavlik, ve diğerleri, 2004).

Zoonoz hastalıkların tamamına yakını son derece tehlikeli, ciddi sağlık sorunları yaratan hastalıklar olduğundan dolayı, hayvanların aşılınması, insanların aşılınması, çalışma ortamında sağlık önlemleri alınması, yiyeceklerin sağlıklı şekillerde kullanılması hastalıklara yakalanma riskini azaltacaktır. Doğru antibiyotiklerin kullanılarak dirençli bakterilerin gelişiminin engellenmesi bu hastalıkların önlenmesinde çok önemlidir. Bu hastalıkların nasıl bulaştıkları konusunda kavramsal bir çerçeve yaratılarak kişilerin bilgilendirilmesi de gerekmektedir. Kapalı alanlarda yerel cebri çekişli havalandırma sistemlerin kurulması ve düzenli temizlik yapılması maruz kalınan toz miktarını önemli ölçüde azaltacaktır. Solunum koruyucu donanımlar kullanılarak ortamda bulunan tehlikeli gazlar ve tozlarla temas engellenebilir. Ortamdaki tozu süzmek için uygun toz maskeleri kullanılmalıdır. Diğer tehlikeli ve öldürücü olan gazlara karşı korunmak için ise sadece tozları süzen maskeler yeterli olamaz. Bunun için havayı süzebilecek solunum maskeleri ve aygıtları gerekmektedir.

Zoonotik hastalıkların kontrolü ve önlenmesi, atçılık işletmesinde çalışanların zoonotik hastalıklar ve önlenmesi konusunda bilinçlendirilmesi oldukça önemlidir. Bunun için Zoonozlara karşı risk grubunda bulunan kişilere eğitim faaliyetleri düzenlenmelidir. Bu amaçla işletmelerde görev yapacak çalışanlara zoonoz enfeksiyonlarla ilgili işe giriş eğitimleri ve hizmet içi eğitimler verilmelidir. İşletmelerde yapılacak zoonotik enfeksiyonlara karşı yapılacak monitoring çalışmalarıyla, bir enfeksiyon saptanması durumunda Hayvan

Sağlığı Zabıtası Kanunu gereği işlemler yapıp, en yakın Veteriner İşleri Teşkilatına bilgi verilmesi gerekmektedir.

ZOONOTİK RİSKLERİN E-ÖĞRENME SİSTEMİNDE İNCELENMESİ

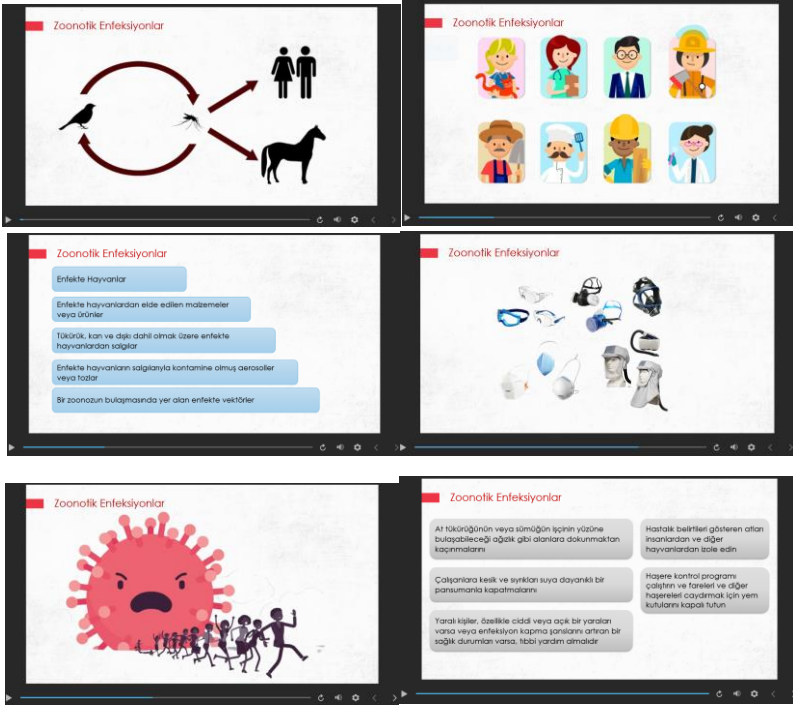
E-öğrenme içeriği, zoonotik enfeksiyonlar alanında uzman kişiler tarafından yalın, anlaşılır bir şekilde düzenlenerek eğitim teknoloji uzmanları tarafından hazırlanmıştır.

Öğretim tasarımı sürecinde önemli olan dört soru vardır. Bu soruları Kemp, Morrison ve Ross (1994) şu şekilde belirlemektedir.

- 1. Kimin için program geliştirilecek?*
- 2. Neler öğretilecek?*
- 3. Öğrenmeyi en iyi biçimde gerçekleştirmede ne gibi kaynaklar ve prosedür kullanılacak?*
- 4. Gerekli olan öğrenmelerin oluşup oluşmadığı nasıl kontrol edilecek?*

Hangi öğretim tasarımı modeli kullanılacak olursa olsun bu sorulara ihtiyaçlar doğrultusunda uygun ve ayrıntılı bir şekilde cevap verilmeli ve tüm detaylar düşünülmelidir (Özgür, 2011).

“Zoonotik Riskler” konusunun e-öğrenme yöntemine göre hazırlanmasında öncelikle hedef kitleye uygun olarak eğitimin amaçları ve içeriği belirlenmiştir. Bu aşamada nasıl hazırlanması gerektiğine dair eğitim teknolojü desteği alınmıştır. E-içeriğin ekranda belirli aşamalarda nelerin yer aldığını ayrıntılı bir şekilde tanımlayan akış diyagramları hazırlanmıştır. Konunun uzmanı ve danışmanı tarafından zoonotik riskleri içeren metin belgesinden sonra öğretim tasarımcıları tarafından Articulate Storyline paket programlarla e-içerikler ve içerik ağacı oluşturulmuştur.



Şekil 1. Zoonotik Riskleri Gösteren Etkileşimli Uygulama Ekranı Örnekleri

Alıştırma ve uygulama bölümlerinin bazı ekran örnekleri Şekil 1'de gösterilmiştir. Şekil 1'de ki gibi, modüller etkileşimli bir şekilde düzenlenmiştir. Katılımcılar tarafından alınan geri bildirimlere göre uygun olarak yeniden düzenlenmeye ve tasarlanmaya çalışılmıştır.

Katılımcılar seçilirken özellikle zoonotik enfeksiyonlara neden olan enfeksiyöz ajanların e-öğrenme yöntemi ile bu enfeksiyonlara maruz kalabilecek öncelikli sektörler seçilmeye çalışılmıştır. E-öğrenme modülü, katılımcıların internet olan tüm araçlardan erişebilecekleri şekilde oluşturulmuştur. Bu nedenle çalışma alanı dışında olan tüm katılımcılara ulaşılmaya çalışılmıştır. 231 kullanıcıya ulaşılmış ve zoonotik enfeksiyonların anlatıldığı interaktif e-öğrenme modülü izlenmiştir. 231 katılımcıdan 109'u modülü tamamlamış, 122'si tamamlayamamıştır. Daha sonra tamamlamayan kullanıcılardan neden tamamlamadıklarına dair geri bildirim alınmıştır. Bu geri bildirimlerin çoğunluğu modülün belirli tarihler arasında tamamlanması gerektiğini ve yoğunluktan dolayı tamamlayamadıklarını belirtmişlerdir.

Yapılan çalışma sonucunda, «Zoonotik Riskler» konusunun e-öğrenme yönteminde gösterimi ve tanıtımı ulaşılabilir grup tarafından etkili ve verimli olmuştur. Ancak alınan geri bildirimler ile daha da geliştirilebilir durumda olduğuda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle daha fazla katılımcıya ulaşarak e-öğrenme içeriği geri bildirimlerle geliştirilmeli ve sürdürülebilir bir materyal olması sağlanmalıdır. Günümüz teknolojilerinin toplumun farklı kesimlerindeki risk gruplarının bilinç düzeyinin yükseltilmesinde faydalı olduğu aşıkardır. Bu çalışma, ilgili sektörlerle (Milli Eğitim Bakanlığı, İl Tarım ve Orman Müdürlükleri vb.) iş birliği içinde eğitim ve bilinçlendirme çalışmalarında e-öğrenme yöntemi kullanılarak daha geniş bir hedef kitleye ulaşarak çalışma yapılmalı ve sürdürülmelidir. İyi bir koordinasyon mekanizması kuramayan veya eksik olan ülkeler zoonozları yönetmede, erken teşhiste ve gerekli diğer işlemlerde yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle zoonotik enfeksiyon kavramının yerleşmesi için yerel, bölgesel ve ulusal düzeyde sağlık, veterinerlik, tarım, çevre, tanı laboratuvarları ve ilgili diğer bilim dallarının zoonotik hastalıkların tanımlanması ve önlenmesinde yakın işbirliği ve birlikte çalışması gerekmektedir.

Halk sağlığı ve hayvan sağlığı açısından, bildirilen zoonotik enfeksiyonlar dahil hastalıkların kontrolü için tek sağlık ve biyogüvenlik konsepti altında ulusal ve uluslararası tüm paydaşları içerecek araştırma gruplarının oluşturulması, farklı öğrenme yöntemleri dahil edilerek risk gruplarının bilinçlendirilmesi çalışmanın sürdürülebilirliği açısından fayda sağlayacaktır.

ENFEKSİYON ETKENLERİN BULAŞMA YOLLARI VE BUNA AİT BULAŞMANIN ÖNLENMESİ

Zoonotik hastalıklara şu yollarla maruz kalabilirsiniz:

- gözlerinize, burnunuza veya ağzınıza sıçrayan hayvan kanı, idrar veya gübre
- çatlak cilt veya açık kesiklerden kan dolaşımınıza giren böcekler
- havadaki tozu veya mikroorganizmaları solumak
- enfekte hayvan ürünlerini yemek veya içmek
- enfekte hayvanları da ısırılmış olan sinekler, sivrisinekler, keneler veya pireler tarafından ısırılmak.

Zoonotik hastalıklardan şu yollarla korunabilirsiniz:

- ❖ İyi sağlık ve hijyen uygulamaları yoluyla zoonozları yönetin.

✓ Aşılama ve parazit kontrol programlarını çalıştırın (örn. keneler ve solucanlar için).

✓ Hayvan alanlarında çalışırken işçilere temiz ve sağlıklı kalmalarını söyleyin, öğretin ve denetleyin.

✓ Çalışanların ellerini yıkamak için temiz bir yere sahip olduğundan emin olun. Akan su, sıvı sabun ve tek kullanımlık kağıt havlular gibi elleri kurutmanın bir yolunu içermelidir. Birkaç kişi tarafından kullanılan kovalar veya su tekneleri uygun değildir. Temiz elleri sterilize etmek için susuz alkol bazlı el losyonları kullanın.

✓ Çalışanlara ellerini yıkamalarını söyleyin:

○ Hayvanlara dokunduktan ve ekipmanlarına dokunduktan, KKD'yi çıkardıktan ve hayvan alanlarından ayrıldıktan sonra

○ Yemeden, içmeden ve sigara içmeden önce

○ Bir atın kanı ve vücut sıvılarıyla kazara kontaminasyonu takiben.

✓ Küçük çocukları ellerini yıkayarak denetleyin.

✓ Hayvan alanlarından uzakta yemek yeme alanları sağlayın ve işçilerin hayvan alanlarında yemek yemelerini, içmelerini ve sigara içmelerini önleyin.

✓ Ahırları ve bahçeleri temiz tutun. Hayvan gübresini ve kirli yatakları çıkarın.

✓ Hayvaların kanına ve vücut sıvılarına temas etmiş herhangi bir ekipman dahil olmak üzere ve aletlerini düzenli olarak temizleyin.

✓ İşçilerin giysilerini, açıkta kalan derilerini ve yüzlerini kanı ve vücut maddeleriyle temastan korumak için KKD sağlayın. Örneğin, bir atın yarasını incelerken tek kullanımlık eldivenler giyin.

✓ İğne ve şırınga gibi kesici aletler kullanıyorsanız, bunları güvenli bir şekilde kullanın ve bunları sert duvarlı, delinmeye karşı dayanıklı bir kesici alet kutusuna atın.

✓ İşçilere, hayvan tükürüğünün veya sümüğünün işçinin yüzüne bulaşabileceği ağızlık gibi alanlara dokunmaktan kaçınmalarını söyleyin. Örneğin, çalışanlara atları ağızlarından öpmekten caydırın.

✓ Çalışanlara kesik ve sıyrıkları suya dayanıklı bir pansumanla kapatmalarını söyleyin. İnsanlar çalışırken yaralanırsa, yarayı düzgün bir şekilde temizleyin ve suya dayanıklı bir pansumanla örtün.

✓ Yaralı kişiler, özellikle ciddi veya açık bir yaraları varsa veya enfeksiyon kapma şanslarını artıran bir sağlık durumu varsa, tıbbi yardım almalıdır.

✓ Bir veterinerin tüm hayvanları düzenli olarak kontrol ettiğinden emin olun.

✓ Hastalık belirtileri gösteren hayvanları insanlardan ve diğer hayvanlardan izole edin.

✓ Bir haşere kontrol programı çalıştırın ve fareleri ve diğer haşereleri caydırmak için yem kutularını kapalı tutun (Worksafe, 2023).

Enfeksiyonlarını önlemenin temelini, dezenfeksiyon, sterilizasyon, temizlik, el hijyeni, sürveyans, hasta izolasyonu gibi kontrol yöntemleri oluşturmaktadır (Sayıştay Başkanlığı, 2007).

TEK SAĞLIK YAKLAŞIMI İÇERİSİNDE BİYOGÜVENLİK UNSURLARI VE ZONOTİK ENFEKSİYONLARDAN KORUNMA

Zoonotik hastalıkların en önemli özelliği, insan ve hayvan sağlığı ile çevreyi ilgilendiren çok yönlü bir durum olmasıdır. Bu hastalıkların önlenmesi ve önüne geçilebilmesi için birçok kurumun birlikte hareket etmesi gerekmektedir. Başarı için insan ve hayvan sağlığı başta olmak üzere çevreyi birlikte değerlendirmek gerekir. Bu amaçla zoonoz hastalıklarla mücadelede yerel, bölgesel, ulusal ve küresel çalışmalarda çaba gösterilmelidir. Özellikle zoonozların epidemiyolojisi, döngüleri ve biyolojisi beklenenden daha karmaşıktır. Bu nedenle etkin bir şekilde kontrol edilebilmesi için farklı bilim dallarının bilgi, beceri ve deneyimlerinin bir araya getirilmesi gerekmektedir. Bu anlamda enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının, halk sağlığı uzmanlarının, mikrobiyologların, veteriner hekimlerin, çevre bilimcilerin, biyologların, hatta ekonomist ve sosyologların yer aldığı ortak bilimsel çalışmalara ve işbirliğine ihtiyaç olduğu vurgulanmalıdır. Tek sağlık kavramı içerisindeki oluşumların hastalık, salgın ya da pandemi öncesi nasıl işbirliği yapılacağını tanımlaması ve geleceğe yönelik öngörülerde bulunması salgınların yönetiminde yol gösterici olacaktır (Sağlık Bakanlığı, 2023).

Sağlık Bakanlığı tarafından 2019 yılında yayınlanan Türkiye Zoonotik Hastalıklar Eylem Planı (2019-2023); “*Tek Sağlık Yaklaşımı çerçevesinde sektörlerin güçlerinin birleştirilmesini ve bütünsel bir yaklaşım ile Türkiye’de zoonotik hastalıkların yaygınlığını azaltarak toplumun yaşam kalitesini artırmayı hedeflemek*” olduğunu ve dört tane genel hedef belirlenmiştir bunlar şu şekildedir;

HEDEF 1: Toplumu zoonotik hastalıklar ve önlenmesi konusunda bilinçlendirmek.

HEDEF 2: Zoonotik hastalıklar ile ilgili risk analizi yapmak ve tehditleri belirlemek.

HEDEF 3: Ülke çapında zoonotik hastalıklar tanı laboratuvarlarını geliştirmek ve etkinliğini sağlamak.

HEDEF 4: İzleme, değerlendirme, koordinasyon ve planlama yapmak.

Uygun biyogüvenlik önlemlerinin kullanılması, hastalığın hassas bir çiftliğe girmesini önlemek için çok önemlidir. Atık yavruların ve zararlarının uzaklaştırılması, tesislerin dezenfeksiyonu, bakteri bulaşmış gübrenin uzaklaştırılması, malzemenin yakılması gibi önlemler alınmalıdır. Farklı kaynaklardan gelen reaktör hayvanlarının ortak meralarda otlatılarak bulaşma özellikle sınır bölgelerinde kontrol altına alınmalı ve bulaşmayı önleyici stratejiler geliştirilmelidir. Örneğin; Enfekte hayvanlar ve kontamine ortamlar için brusella enfeksiyonuna karşı hijyenik önlemler, canlı bruselloz ajanlarıyla temas olasılığını azaltmaya odaklanmalıdır.

Zoonotik hastalıkların önlenmesi ve kontrolü, ancak "Tek Sağlık" yaklaşımı çerçevesinde ilgili kurumların işbirliği ile koordineli olarak gerçekleştirilebilir. Kurumlar arasında etkin bir koordinasyon mekanizmasının oluşturulması, var olan zoonozların önlenmesinde, gelecekteki tehditlerin önceden tahmin edilmesinde ve önleme stratejilerinin geliştirilmesinde son derece önemlidir.

Tek Sağlık Yaklaşımı çerçevesinde sektörlerin güçlerinin birleştirilmesini ve bütünsel bir yaklaşım ile Türkiye’de zoonotik hastalıkların yaygınlığını azaltarak toplumun yaşam kalitesini artırmayı hedeflemektedir.

E-ÖĞRENME YÖNTEMİ İLE ERİŞİLEN RİSK GRUPLARINA YÖNELİK FARKINDALIK ARTIRILMASI

Zoonozların önlenmesi ve korunma çalışmalarında; Hayvancılığı geçim kaynağı haline getiren kişi ve kişilerin bilinçlendirilmesi, insan ve hayvan sağlığı alanında çalışanların zamanında ve etkin iletişim ve işbirliği içinde olmaları önemlidir. Zoonozlarla mücadeleyle yönelik programlarda; Yaygın zoonozlara karşı insan, hayvan ve çevre sağlığı alanında çalışanların eğitiminin sürekliliğinin sağlanması ve yeni hastalıklardan haberdar olunması için toplumun ve risk gruplarının bilinçlendirme faaliyetlerine hız verilmesi önemlidir. Risk gruplarının sosyal bilgilendirme ve eğitim programlarında sürü sağlığı, biyogüvenlik önlemleri, hayvan kesimi ve atık bertarafı, hayvanlarla yakın temas halinde karşılaşılabilecek risklerin bilinmesi, kişisel korunma önlemleri, vektör kaynaklı korunma ve risk azaltma yöntemleri hakkında temel bilgiler yer almalı ve diğer zoonotik hastalıklar öğretilmelidir (Sağlık Bakanlığı, 2023). Bu çalışmada, e-öğrenme yöntemi kullanılarak risk gruplarından oluşan katılımcılara farklı öğrenme yöntemleri ile farkındalık çalışması yapılmıştır.

Zoonotik hastalıkların kontrolü ve önlenmesi, risk altındaki tüm sektörlerde çalışanların zoonotik hastalıklar ve önlenmesi konusunda bilinçlendirilmesi

oldukça önemlidir. Bunun için zoonozlara karşı risk grubunda bulunan kişilere eğitim faaliyetleri düzenlenmelidir. Bu amaçla işletmelerde görev yapacak çalışanlara zoonoz enfeksiyonlarla ilgili işe giriş eğitimleri ve hizmet içi eğitimler verilmelidir. İşletmelerde yapılacak zoonotik enfeksiyonlara karşı yapılacak monitoring çalışmalarıyla, bir enfeksiyon saptanması durumunda Hayvan Sağlığı Zabıtası Kanunu gereği işlemler yapıp, en yakın Veteriner İşleri Teşkilatına bilgi verilmesi gerekmektedir (Çırakoğlu & Goncagül, 2019).

Web tabanlı uzaktan eğitim olarak da adlandırılan e-öğrenme yöntemi ile öğrenciler ve öğretmenler çok kısa sürede bir araya gelmekte ve öğrenciler farklı zamanlarda farklı mekanlarda eğitim alma imkânına sahip olmaktadır. E-öğrenme yöntemi, sınıf ortamında klasik olarak adlandırılan eğitim yönteminin yerini alma ya da sağladığı olanaklarla eğitim faaliyetlerini destekleyerek zenginleştirme yönüne sahiptir (Toplu & Gökçearslan, 2012).

E-öğrenmenin kullanımı tüm tarafların (öğretenler, öğrenenler, vb.) faaliyetlerinin kalitesini ve niteliğini artırması nedeniyle katılımcılara büyük katkılar sağladığı alan yazında sıkça yer almaktadır. E-öğretim süreci sadece eğitim süreci içerisinde ele alınıp değerlendirilecek bir olgu değildir. Yükseköğretim kurumlarında öğrencilere bilgi teknolojilerinin ve internetin etkin kullanımının hem eğitim hem de araştırma odaklı olarak öğretilmesi ve katılımcıların eğitim sisteminde oluşturulan bilgi ve eğitime dayalı sistemlerden etkin bir şekilde yararlanmalarının sağlanması, bireylerin gelecek dönemlerdeki mesleki yaşamlarını da doğrudan etkileyecektir. Bireyler bu deneyimleri ilerideki mesleki yaşamlarında da sürdürmeye devam edecek ve kurumlarında etkin bilgi tabanlı sistemlerin kurulmasına katkı sağlayacaktır. Böylece kurumların teknolojik dönüşümleri sağlıklı bir şekilde gerçekleşirken, bilgiye dayalı ekonomik yapılar ve kurumlar ortaya çıkacaktır (Toplu & Gökçearslan, 2012).

Uygulanan çalışmada, zoonotik riskleri öğrenmelerini desteklemek için Tam Öğrenme Tekniğini kullanan Uyarlanabilir Web Tabanlı E-öğrenme içeriği geliştirilmeye çalışılmıştır. Mayer'in multimedya kuramı, kelimelerden ve resimlerden öğrenmeyi içerir ve metin ve resimler içeren ders kitaplarından, animasyon ve anlatım içeren bilgisayar tabanlı derslerden ve grafikler ve sözlü kelimeler içeren yüz yüze slayt sunumlarından öğrenmeyi desteklemektedir (Mayer, 2014).

Verbert ve ark. (2013), kişisel bilgi işlem uygulamalarını ve özellikle öğrenme analitiği uygulamalarını dikkate alırken dört aşamayı birbirinden ayırır. Bunlar şöyledir. İlk aşama farkındalıktır. Bu aşamada faaliyetlerin işlenme durumu, konulara genel bir bakış sağlanması ve bu verilerin görsel sunumu gibi verileri

içerir. İkinci aşama, yansıtmadır. Veriler kendi başına çok yararlı değildir, bu nedenle bu aşama, kullanıcıların sorular sormasına ve bunların ne kadar yararlı ve alakalı olduklarını değerlendirmelerine odaklanır. Üçüncü aşama yorumlamadır. Bu aşama, kullanıcıların yansıtma sürecinde belirlenen soruları yanıtlaması ve yeni içgörüler oluşturmalarıyla ilgilidir. Bir kurstan ayrılma gibi risk altındaki öğrencileri veya aktif olarak katılmayan kullanıcıları belirlemek için kullanılır. Dördüncü aşama, etki aşamasıdır. Etki aşaması, kullanıcı yararlı bulursa yeni bir anlam uyandırmak veya davranışı değiştirmektir (Verbert, Duval, Klerks, & Govaerts, 2013).

E-öğrenme yöntemi kullanılarak ulaşılmaya çalışılan gruplar zoonotik risklere maruz kalabilecek gruplardır. Zaman ve mekan kaynaklı problemlerin yaşanmaması için e-öğrenme yöntemi tercih edilerek farkındalık oluşturulmaya çalışılmıştır. E-öğrenme sunucuları çağın gerektirdiği başarıyı yakalayabilmeleri için bilgisayar, internet ve diğer teknolojik altyapı araçlarını eğitmen ve öğrenenlerin hizmetine sunmaları gerekmektedir.

ENFEKSİYON YAYGINLIĞININ AZALTILMASI VE BU DURUMUN EKONOMİYE OLAN KATKISI

Teknolojik, politik ve ekonomik değişimler iş hayatında bireylerden beklenen nitelikleri değiştirmiştir. 21. yüzyıl becerileri olarak da adlandırılan bu nitelikler, okulda kazanılan becerilerin yanı sıra duygusal, bilişsel ve davranışsal açıdan yetkinliği ifade etmektedir (Cansoy, 2018). Bu gelişmeler; teknolojik ilerlemeler, dünyadaki politik gelişmeler, ekonomik değişimler, kitle iletişim araçlarının gelişimi, küreselleşme ve çok kültürlülüktür. Bu bağlamda katılımcıların dünyadaki olayları yorumlaması, özgün fikir ve ürünler üretmesi, kitle iletişim araçlarını tanıması ve bilinçlendirmesi, farklı dil ve kültürlerle bir arada yaşamayı öğrenmesi gerekecektir. Wagner (2008) çalışmasında küresel ekonomide başarılı olabilmek için bireylere farklı becerilerin kazandırılması gerektiğini, aksi takdirde bu ülkelerin küresel ekonomik yarışta rekabet güçlerinin zayıflayacağını belirtmektedir (Wagner, 2008). Lizbon Stratejisinde ele alınan ekonomik hedeflerin çoğunun eğitimle bağlantılı olduğu ve hayat boyu öğrenmeyi desteklediği görülmektedir (Tosun, 2019).

İnsan sağlığı üzerindeki olumlu etkileri tartışılmaz bir şekilde açık olmakla birlikte, sağlık hizmetlerinin sağlık düzeyinin korunmasında ve sağlık düzeyinde meydana gelen olumsuz değişimlerin düzeltilmesinde yalnız olmadığı gerçeği de dikkate alınmalıdır. Çünkü genetik, çevresel, sosyal ve ekonomik faktörler de sağlık düzeyinin korunmasında ve bunun sonucunda ortaya çıkan

denge-sizliklerin düzeltilmesinde etkilidir. Çevresel ve sosyal faktörlerin büyük çoğunluğu aynı zamanda ekonomik bir niteliktedir. Sağlık hizmetlerinin tüketilmesinin ekonomik faydaları, üretim ve tüketim ile ilişkilidir. Öncelikle sağlıklı olmak daha fazla tüketmede etkilidir. Ayrıca sağlıklı olma sonucunda elde edilen üretim artışı hem bireylerin hem de içinde yaşadıkları toplumun ekonomisine katkı sağlamaktadır (Alpugan, 1984). Bilimsel çalışmalar, enfeksiyonların neden olduğu sağlık problemleri yanında, çok ciddi ekonomik maliyetlere de yol açtığını ortaya koymaktadır.

Ülkemizde enfeksiyonlardan kaynaklanan ekonomik maliyetler Sağlık Bakanlığı tarafından hesaplanmamıştır. Hastane enfeksiyonları ile ilgili maliyet çalışmalarının yapılmaması ve enfeksiyonların ülke ekonomisine olan toplam yükünün ortaya konmaması, bu alanda yeterli farkındalığın oluşmasını ve mücadele gücünün artmasını engelleyebilir. Ayrıca sağlıklı ekonomik verilerin olmaması, etkin bir durum analizinin, kaynakların önceliklere göre harcanmasının, doğru ve tutarlı stratejiler geliştirilmesinin önünde ciddi bir engeldir. Enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde, hastalık tipi, hastane tipi ve diğer risk faktörleri dikkate alınarak ek maliyetlerin belirlenmesine yönelik çalışmalar yapılmalı ve bu maliyetlerin ülke ekonomisine toplam yükü belirlenmelidir (Sayıştay Başkanlığı, 2007).

Bir ülkede enfeksiyon kontrolüne verilen önemin derecesi, büyük ölçüde ülkenin sosyo-psikolojik ve ekonomik gelişmişliği ve buna bağlı olarak genel sağlık hizmetlerinin düzeyi ile yakından ilgilidir. Gelişmiş ülke kategorisinde yer alan tüm ülkeler, enfeksiyonu azaltmak için sistematik çalışmalar yapmakta ve bu alana önemli ölçüde kaynak ayırmaktadır. Ancak kaynak tahsisi kadar bu alanda ulusal bir politika oluşturmak ve tahsis edilen kaynakları ekonomik, verimli ve etkin kullanmak da oldukça önemlidir. Bu nedenle enfeksiyonların yol açtığı ilave tedavi masraflarının belirlenmesi, enfeksiyonlarla mücadele bilincinin artırılmasına katkıda bulunacaktır.

Enfeksiyona maruz kalan çalışanların sosyo-ekonomik seviyeleri, eğitim seviyeleri ve çalışma ortamları, davranış değişikliği ve farkındalık düzeylerinin artması ile mücadeleye önem verenlere verilecek eğitimlerin öneminin artması beklenmektedir. Böylelikle enfeksiyon prevalansının azalması nedeniyle karşılaşılan ekonomik risklerin azaltılması bu durumun ekonomiye katkı sağlamaktadır.

Kaynakça

- Acha, P., & Szyfres, B. (2003). *Zoonoses and communicable diseases common to man and animals*. Washington, DC: 3rd edition. Pan American Health Organization.
- Adkinson, A. Y., Çağlarırnak, N., & Hepçimen, A. Z. (2022). Hayvanlardan insanlara geçen hastalıklar ve gıda güvenliği. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 594 - 604. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/2252635> adresinden alındı
- Alpugan, O. y. (1984). Sağlı K Hizmetlerinin Ekonomik Açıdan İncelenmesi. *Doku z Eylül Üniversitesi, iktisad i v e İdari Bilimle r Fakültesi*, 134-160. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/8325> adresinden alındı
- Aparicio, M., Bacao, F., & Oliveira, T. (2016). An e-learning theoretical framework. An e-learning theoretical framework, . *Educational Technology & Society*, 19 (1), 292-307.
- Arslanbaş, E., & Baydan, E. (2022). Egzotik (Yabani) Hayvanlardan Kaynaklı Zoonozlar ve Sağaltımı. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, Cilt 13, Sayı 2*, 78 - 89. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/2112773> adresinden alındı
- Barclay, A. J., & Paton, D. J. (2000). Hendra (equine morbillivirus) . *Vet J.* 160, 169–176.
- Basak, S. K., Wotto, M., & Be' langer, P. (2018). E-learning, M-learning and D-learning: Conceptual definition and comparative analysis. *E-learning and Digital Media*, 15(4), , 191-216.
- Beaudoin, A., & Valberg, S. (2018, 2 14). *University of Minnesota Salmonella in Horses*. <https://www.extension.umn.edu/agriculture/horse/health/salmonella-in-horses/> adresinden alındı
- Bhatia, R., & Narain, J. (2010). Review paper: The challenge of emerging Zoonoses in Asia pacific. *Asia Pac. J. Public Health*, 22:.
- Blahutkova, M., Fictum, P., Skoric, M., Bezdekova, B., Jahn, P., Kriz, P., & Pavlik, I. (2011). Mycobacterium avium subsp. Hominissuis Infection in Two Sibling Fjord Horses Diagnosed Using Quantitative Real Time PCR: a Case Report. *Veterinárni, Medicina*, 294-301.
- Cansoy, R. (2018). Uluslararası Çerçevelere Göre 21.Yüzyıl Becerileri ve Eğitim Sisteminde Kazandırılması. *İnsan ve Toplum Bilimleri Araştırmaları Dergisi*, 3112-3134. doi:<https://orcid.org/0000-0003-2768-9939>
- Cheng, A. C., & Currie, B. J. (2005). Melioidosis:Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Clinical Microbiology Reviews*, 383-416.

- Cousins, D. V., Bastida, R., Cataldi, A., Quse, V., Redrobe, S., Dow, S., & Bernardelli, A. (2003). Tuberculosis in Seals Caused by a Novel Member of the Mycobacterium tuberculosis Complex: Mycobacterium pinnipedii sp. Nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 1305-1314.
- Çırakoğlu, S., & Goncagül, G. (2019). Atçılık Sektöründe Çalışanların Zoonotik Enfeksiyon Risk Etmenlerinin Değerlendirilmesi. *OHS ACADEMY*, 2, 3, 77-87. <https://dergipark.org.tr/en/pub/ohsacademy/issue/51250/579366> adresinden alındı
- Demir, E. (2014). Uzaktan Eğitime Genel Bir Bakış. *Dumlupınar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi – Sayı 39 – Ocak* , 203-212.
- EFSA. (2013, Şubat 28). *he European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses", Zoonotic Agents and Food-borne Outbreaks in 2011*. EFSA - European Food Safety Authority & ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/3129.pdf> adresinden alındı
- Filho, W. L., Ternova, L., Parasnis, S. A., Kovaleva, M., & Nagy, G. J. (20222). Climate Change and Zoonoses: A Review of Concepts, Definitions, and Bibliometrics. *Int J Environ Res Public Health*, 2-20. doi:10.3390/ijerph19020893
- Fouchier, R. A., Schneeberger, P. M., Rozendaal, F. W., WBroekman, J., Kemink, V., Munster, S. G., . . . Osterhaus, A. D. (2004). Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome'. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 101, No 5, 2, 1356-1361.
- Gallen, F., Kernaonnet, E., Foulet, A. G., Lebon, P., & Babinet, F. (1999). Pulmonary Infection from Rhodococcus equi After Renal Transplantation. *Nephrologie*, 383-386.
- Ganter, M. (2015). Zoonotic risks from small ruminants. *Veterinary Microbiology*, Volume 181, Issues 1-2, 14 December, 53-65. doi:<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.07.015>
- Goncagül, G. (2019). Bursa Uludağ Üniversitesi Atçılık ve Antrenörlüğü Ders Notları .
- Grace, D. (2019). Sustainable Food Systems and Agriculture. *Encyclopedia of Food Security and Sustainability*, 439-447. doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.21570-9>
- Gutierrez, K. (2023, Mayıs 9). 10 Great Moments in eLearning History. www.shiftlearning.com: <https://www.shiftlearning.com/blog/bid/343658/10-Great-Moments-in-eLearning-History> adresinden alındı
- Gülbahar, Y. (2022). *E-öğrenme*. Ankara: Pegem Akademi.

- Havelaar, A. H., Rosse, F. v., Bucura, C., Toetenel, M. A., Haagsma, J. A., Kurowicka, . . . Braks, M. A. (2010). Prioritizing Emerging Zoonoses in The Netherlands. *PLoS One*, Vol. 5, No 11, e13965. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2981521/pdf/pone.0013965.pdf> adresinden alındı
- Kaneene, J. B., R, M. I., & Thoen, C. O. (2010). Tuberculosis in Wild Animals. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1508-1512.
- Karthik, K., Prabakar, G., Bharathi, R., Khurana, S. K., & Dhama, K. (2016). (2016). Equine Brucellosis: Review on epidemiology, pathogenesis, clinical signs, prevention and control. *Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences*, 4: 4(Spl-4-EHIDZ), 151-160.
- Kırdar, S., & Koç, B. T. (2020). SARS-CoV2 Virüsünün Potansiyel Rezervuarları ve Yarasalarla Bulaşabilecek Diğer Zoonotik Virüsler. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 89 - 97. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1273017> adresinden alındı
- Köseoğlu, İ. E., & Güner, A. (2021). Sığırlardan Elde Edilen Besinlerden Kaynaklanan Başlıca Zoonotik Hastalıklar. *Akademik Et ve Süt Kurumu Dergisi*, 63-79. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/aeskd/issue/62174/933265> adresinden alındı
- Ladds, P. W., Thomas, A. D., & Pott, B. (1981). Melioidosis with Acute Meningoencephalomyelitis in a Horse. *Australian Veterinary Journal*, 36-38.
- Lewerin, S. S., Olsson, S. L., Röken, K. E., Ghebremichael, S., Koivula, T., Källenius, G., & Bölske, G. (2005). Outbreak of Mycobacterium tuberculosis Infection Among Captive Asian Elephants in a Swedish Zoo. *The Veterinary Record*, 171-175.
- Lyashchenko, P., Greenwald, R., Esfandiari, J., Lecu, A., Waters, W. R., Posthaus, H., & Schiller, I. (2012). Pulmonary Disease due to Mycobacterium tuberculosis in a Horse: Zoonotic Concerns and Limitations of Antemortem Testing. *Veterinary Medicine*.
- Mayer, R. E. (2014). Incorporating motivation into multimedia learning. *Learning and Instruction*, 171-173. doi:<https://doi.org/10.1016/j.learninstruc.2013.04.003>
- Ocholi, R. A., Bertu, W. J., Kwaga, J. K., Ajogi, I., Bale, J. O., & Okpara, J. (2004). Carpal Bursitis Associated with Brucella abortus in a Horse in Nigeria. *The Veterinary Record*, 566-567.
- OIE. (2018, 2 26). *Glanders, Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*. www.oie.int: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/02.05.11_GLANDERS.pdf adresinden alındı

- O'Sullivan, J. D., Allworth, A. M., Paterson, D. L., Snow, T. M., Boots, R., & Gleeson, L. J. (1997). Fatal encephalitis due to novel paramyxovirus transmitted from horses. *Lancet*, 349, 93–95.
- Özgür, H. (2011). Syracuse Modeli İle E-Öğrenme Ortamı İçin Tasarlanmış Bir Dersin Öğrencilerin Başarısına Etkisi: “Trakya Üniversitesi Eğitim Fakültesi Örneği”. Edirne .
- Pavlik, I., Jahn, P., Dvorska, L., Bartos, M., Novotny, L., & Halouzka, R. (2004). Mycobacterial Infections in Horses: A Review of the Literature. . *Veterinari Medicina*, 427-440.
- Rogers, D., & S.E. Randolph. (2006). Climate change and vector-borne diseases. *Adv. Parasitol.*, 62.
- Sağlık Bakanlığı. (2023, Mayıs 30). *Türkiye Zoonotik Hasatlıklar Eylem Planı (2019-2023)*. [manisaism.saglik.gov.tr: https://manisaism.saglik.gov.tr/Eklenti/77379/0/zonotik1pdf.pdf](https://manisaism.saglik.gov.tr/Eklenti/77379/0/zonotik1pdf.pdf) adresinden alındı
- Sayıştay Başkanlığı. (2007). Hastane Enfeksiyonları İle Mücadele. *T.C.Sayıştay Başkanlığı Performans Denetimi Raporu*, 1-140. <http://www.hider.org.tr/Yeniden/2007-2hastaneenfeksiyon.Pdf> adresinden alındı
- Srinivasan, A., Kraus, C. N., DeShazer, D., Becker, P. M., Dick, J. D., & Spacek, L. (2001). Glanders in a military research microbiologist. *N Engl J Med*. 345, 256–258.
- Stoltenow, C. L. (2001). Anthrax. Extension bulletin A-561. *Journal of Equine Veterinary Science*, 165-166.
- Şahin, M., Nazlıcan, E., & Akbaba, M. (2019). Hayvancılıkla Uğraşanlarda Zoonotik Hastalıklarla İlgili Bilgi, Tutum ve Davranış Üzerine Kesitsel Bir Çalışma. *Sakarya Tıp Dergisi, Cilt 9, Sayı 3*, 426 - 432. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/807334> adresinden alındı
- Takai, S., Sekizaki, T., Ozawa, T., Sugawara, T., & Tsubaki, Y. W. (1991). Association Between a Large Plasmid and 15- to 17-Kilodalton Antigens in Virulent *Rhodococcus equi*. *Infection ve Immunity*, 4056-4060.
- Takasugi, J. E., & Godwin, J. D. (1991). Abscess Caused by *Rhodococcus equi*. *Journal of Thoracic Imaging*, 72-74.
- Taylor, L. H., Latham, S. M., & Woolhouse, M. E. (2001). Risk factors for human disease emergence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 983–989. doi:10.1098/rstb.2001.0888
- Taylor, L., Latham, S., & M.E.J. Woolhouse. (2001). Risk factors for human disease emergence. *Philos. Trans. R. Soc. London B: Biol. Sci.*, 356.

- Thoen, C. O., LoBue, P. A., Enarson, D. A., Kaneene, J. B., & Kantor, L. N. (2009). Tuberculosis: a re-emerging disease in animals and humans. *Veterinaria Italiana*, 135-181.
- Tîrziua, A.-M., & Vrabie, C. (2015). Education 2.0: E-Learning Methods. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 186, 376 – 380.
- Toker, F., & Aksakal, N. B. (2023). Açık Alan Rekreasyon Faaliyetleriyle İlgili Zoonoz Riski Algısı. *Anatolia: Turizm Araştırmaları Dergisi*, 7-20. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/2171387> adresinden alındı
- Toplu, M., & Gökçearslan, Ş. (2012). E-öğrenmenin Gelişimi ve İnternetin Eğitim Sürecine Yansımaları: Gazi Üniversitesi Örneği. *Türk Kütüphaneciliği* 26, 3, 501-535. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/811825> adresinden alındı
- Tosun, O. (2019). Avrupa Birliği eğitim politikalarında dezavantajlı gruplar, Yüksek Lisans Tezi. Yer Bilgisi: Dokuz Eylül Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Avrupa Birliği Ana Bilim Dalı, Avrupa Birliği Bilim Dalı.
- Varela, K., Brown, J. A., Lipton, B., Dunn, J., & Stanek, D. (2022). *A Review of Zoonotic Disease Threats to Pet Owners: A Compendium of Measures to Prevent Zoonotic Diseases Associated with Non-Traditional Pets Such as Rodents and Other Small Mammals, Reptiles, Amphibians, Backyard Poultry, and Other Selected Animals*. Mary Ann Liebert.
- Verbert, K., Duval, E., Klerkx, J., & Govaerts, S. (2013). Learning Analytics Dashboard Applications. *American Behavioral Scientist* 57(10), 1500-1509. doi:<https://doi.org/10.1177/000276421347936>
- Verma, A., Sinha, D., & Singh, B. (2008). Micro-Agglutination Test (MAT) based sero-epidemiological study of salmonellosis in dogs. *J. Immunol. Immunopathol.*, 10.
- Verma, A., Stevenson, B., & Adler, B. (2013). Leptospirosis in Horses. *Veterinary Microbiology*, 61-66.
- Wagner, T. (2008). *The global achievement gap: Why even our best schools don't teach the new survival skills our children need-and what we can do about it*. Basic Books.
- Waters, W. R., Palmer, M. V., Thacker, T. C., Bannantine, J. P., Vordermeier, H. M., Hewinson, R. G., & Lyashchenko, K. P. (2006). Early Antibody Responses to Experimental Mycobacterium bovis Infection of Cattle. *Clinical ve Vaccine Immunology*, 648-654.
- Worksafe. (2023, Şubat 13). *Working with animals, Horses*. Riding horses on farms - good practice guidelines: <https://www.worksafe.govt.nz/topic-and-industry/agriculture/working-with-animals/horses/riding-horses-on-farms-gpg/> adresinden alındı

World Health Organization . (1992).

Zandt, K. E., Greer, M. T., & Gelhaus, H. C. (2013). Glanders: An Overview of Infection in Humans. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 131.



BÖLÜM 5

EŞEKLERDE NORMAL VE ANORMAL DAVRANIŞLAR

Vet. Hekim Mehmet ALTIN

Doç. Dr. İhsan KISADERE¹

1. GİRİŞ

Gıda ve Tarım Örgütü Kurumsal İstatistik Veritabanı'nın internet sitesinde 245 ülke için geçerli veriler bulunmaktadır. Bu web sitesinden alınan bilgiye göre dünyada 50 milyondan daha fazla eşek bulunmaktadır (FAOSTAT., 2019).

İnsanoğlu hayatında evcilleştirme 11.000 yıl önce başlamaktadır (Peters ve ark., 2005; Tanno., 2006). Çöl koşullarında yaşamaya uyumlu olan eşekler, ağır yükleri taşımaları ve dayanıklılık özellikleri sayesinde evcilleştirilmeye başlanmıştır. Günümüzde kayalık ve engebeli alanlarda ulaşım amacıyla kullanılmaktadır. Yaklaşık 6.000 yıl önce eşeğin evcilleştirmeye, Sahra Çölü etrafında başladığı söylenmektedir (Starkey., 2000).

¹ Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0003-0732-0464



şekil 1.1. (Mehmet Altın, 2023)

Eşekler genellikle fakir ve olanakların kısıtlı olduğu b6lgelerde daha çok ilgi g6ren bir hayvan t6r6d6r. Yavaş olmalarına rağmen y6k taşıma, çalışma y6n6nden dayanıklı g6l6 olduklarından dolayı çoğu eşek evcilleştirildi. G6n6m6z modern çağda gelişmiş veya gelişmekte olan b6lgelerde teknolojinin ilerlemesine bağlı makineleşmeden dolayı eşekler değersizleşmeye başladı. Başıboş halde sahipsiz gezen çok sayıda eşek g6r6lmektedir (Raw ve ark., 2020).



şekil 1.2. (Mehmet Altın, 2023)

Eşekler olması gerektiğinden daha kaba muamele g6rmektedirler. Değersiz g6r6lmelerinden dolayı hayvanın hastalık sorunu belirtileri anlaşılamadığından

doğru olmayan sağaltım uygulamaları yapılmaktadır. Eşeklerin ruh hallerini ve ifadelerini, öğrenme yollarını, kendi türleriyle ve başka türlerle nasıl bir iletişim halinde olduklarını anlamak, türün refahı ve onlarla daha iyi bir ilişki kurmamızın olasılığı için çok önemlidir (McLean ve Navas González., 2018).



Şekil 1.3. (Mehmet Altın, 2023)

2. EŞEKLERİN BAZI TEMEL ÖZELLİKLERİ

Eşekler atgiller (equide) ailesine mensuptur. Memeliler sınıfında yer almaktadırlar. Yetişkin bir eşeğin normal uzunluğu 90-140 cm arasındadır. Irklar arasında renk farklılıkları görülmektedir. Vücuduna oranla büyük kulakları bulunmaktadır. Kendilerini serinletmek için bu büyük kulakları sağa sola savurarak kullanmaktadırlar. Yetişkin eşeklerin kütlesi yaklaşık olarak 80-480 kg arasında değişiklik göstermektedir. Yaşam süreleri 27-40 yıl arasındadır. Gebelik süreleri yaklaşık 11-14 aydır. İkiz doğum eşeklerde oldukça nadir görülmektedir (Yarkın., 1962).



Şekil 2.1. (Mehmet Altın, 2023)

Ülkemizde iki tip eşek görülmektedir. İlk olarak Anadolu eşeği olarak adlandırdığımız kısa boylu sırtında ester çizgisi olan eşektir. Cidago uzunluğu 100 cm civarında seyretmektedir. İkinci olarak da yine Anadolu eşeği olarak bilinen fakat daha iri ve Ankara, Amasya çevresinde bulunan eşektir. Cidago uzunluğunun 120 cm civarında olduğu bilinmektedir. Yapılan araştırmalara göre vücut uzunluğu ortalama 100 cm, göğüs derinliği 45.4 cm, sağrı genişliği 34.8 cm, kuyruk uzunluğu ortalama 48 cm kadardır. Beyaz renkli eşekler %38 oranda varlığını sürdürürken siyah olanların oranı %20.9, kahverengi olanların ise %19.9 oranda olduğu görülmüştür (Pearson ve Ouassat., 1996).

3. DAVRANIŞ VE KİŞİLİK

Eşekler üzerinde yapılan gözlemler doğal ışık-karanlık döngüsü, çevre faktörleri, stres anları, doğal alanları gibi birçok alanda nasıl hareket ettikleri gözlemlenmiştir. Davranışsal bu hareketler aynı zamanda cinsiyetin etkileri alanında da incelendi. Sonuç olarak erkeklerde baş pozisyonu dişiye göre farklılık gösterdi. Bu farklılık çevreyle iletişim kurma halinde olmasından kaynaklandığı belirtildi (Regan ve ark., 2014).



Şekil 3.1. (Mehmet Altın, 2023)

3.1. Dinlenme

Dinlenme durumlarında ayakta durmaktadır. Dinlenme durumunda ayakta dururken arka ayaklarından biri her zaman yerden teması kesmektedir (Moehlman, 1998). Eşeklerin dinlenerek, yatarak geçirdikleri süre zarfı mevsimlerin durumuna ve ortamın sıcaklığına göre değişiklik göstermektedir (Lamoot ve ark., 2005). Yağmurlu havayı hiç sevmeyizler.



Şekil 3.1.1. (Mehmet Altın, 2023)

3.2. Beslenme

Beslenme davranışları incelendiğinde ise ağzının dar ve hareketli dudaklarının olması, lif tüketiminin geniş getiren diğer hayvanlara oranla daha hızlı olmasını sağlamaktadır. Ön ayaklarıyla toprağı pençeleme hareketi yapmaktadırlar. Yaşam için daha çok yeşil alanları tercih etmektedirler. Tüketimi zor besinleri bile yiyebilen eşeklerin sindirim sistemi oldukça güçlüdür. Yedikleri besinin %95'ini kullanmaktadırlar. Temel sebebi çöl hayvanları olmalarıdır. Az yiyeceklerle çok iş yapmaktadırlar (Mueller ve ark., 1998).



Şekil 3.2.1. (Mehmet Altın, 2023)



Şekil 3.2.2. (Mehmet Altın, 2023)



Şekil 3.2.3. (Mehmet Altın, 2023)

3.3. Gezinme ve Yuvarlanma

Her ne kadar gün içerisinde amaçsız geziyor gibi görünseler de, gezinme durumu eşekler için yeni alanları araştırmak ve yer yön kabiliyetlerini artırmak için yaptıkları eylemdir (Canacoo ve Avoryno., 1998).

Yuvarlanma ise toz banyosu olarak değerlendirilmektedir. Önce kendini toza bulayan eşekler ayağa kalktıklarında sallanırlar. Bu tip davranışlar yaş ve mevsim gibi faktörlerden etkilenmektedir. Tespit ettiğimiz verilere göre yağmur ve

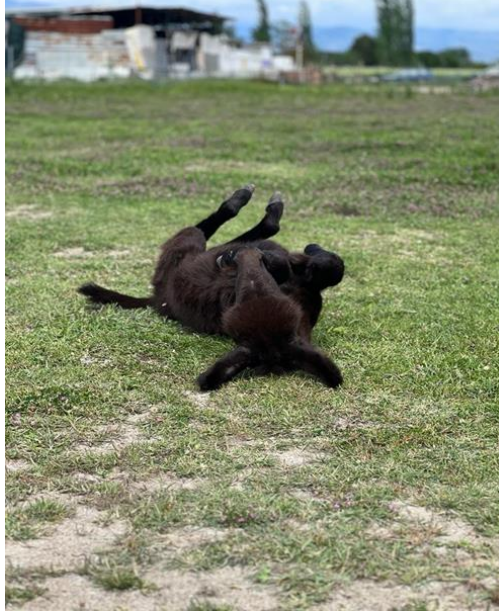
rüzgarlı havalarda dışarıda çok az vakit geçirmektedirler. Soğuk havayı sevmedikleri gözlemlenmiştir (Zakari ve ark., 2016).



Şekil 3.3.1. (Mehmet Altın, 2023)

Sürü hayvanları olarak bilinen eşekler, grup halinde gezmeyi tercih etmektedir. Yalnız kalmayı sevmezler. Güçlü olan eşiği grup lideri seçerler. Lider tehdit durumunda sürüde geri kalanın kaçması için yeterli zamanı onlara yaratmalıdır. Lider grup için önemlidir. Güçlü olmalıdır. Grubu korumalı ve tehdit anında kendini öne sürmelidir. Grup halinde gezdiklerinden birbirlerini maymun ve şempanzeler gibi tımar eder ve temiz tutarlar (Proops ve ark., 2012). Aynı at gibi eşekler de arazi hayvanı olarak kabul edilmektedirler. Hatta eşek aynı ağırlıktaki attan daha güçlüdür. Arazi konusunda atlardan daha iyi olan eşekler, seyahat konusunda da attan daha fazla kullanılmaktadır. (Regan ve ark., 2014).

Yerde yuvarlanmaktan çok hoşlanmaktadırlar. Çok hareketlilerdir ve oyun oynamayı severler. Genelde sakin ve uysal olan eşekler köpeklere karşı agresif bir tavır sergilerler. Doğuştan gelen bu nefretin sebebi bilinmemektedir. (Mueller ve ark., 1998).



Şekil 3.3.2. (Mehmet Altın, 2023)

3.4. Aile İçi Rol ve Hafıza

Eşeklerin aile içi rolleri incelendiğinde dişiler erkeklerin belirlediği alanın içerisinde kalmaktadırlar. Erkeklerin tüm yıl boyunca ailesin koruduğu görülmektedir. Genelde yaşlı, genç, erkek, dişi karışık gruplar halinde dolaşmaktadırlar (McCool ve ark., 1981).

Hafızaları oldukça güçlüdür. 25 yıl önce tanıştıkları diğer eşekleri de unutmamaktadırlar. Eşekler gittikleri yolları asla unutmazlar ve rehber olmadan evlerine dönebilmektedirler. Yön duyguları oldukça kuvvetlidir. Eşekler oldukça sağlamcı hayvanlardır. Görmedikleri yere asla basmazlar. Bu sebepten dolayı eskiden deve kervanlarının kılavuzu olmuşlardır. (Reid ve ark., 1997).



Şekil 3.4.1. (Mehmet Altın, 2023)

Yüz (100) km uzaklıktaki başka eşeklerin sesini de duymaktadırlar. Kulakların büyük olmasını olumlu alanda kullanırlar. Yolculuk sırasında bir tehdit algılandığında ilerlemez ve topuk sürterler. İnatları buradan bilinmektedir. Kendi yararlarına olmadıkları sürece iş yapmaları zordur. Kendilerini koruma dürtülerine karşılık olarak inat hareketi sergilerler. (Pritchard ve ark., 2005).

3.5. Cinsel Davranışlar

Göz kırpma, kuyruğu kaldırma, sık idrar yapma gibi davranışlar östrus belirtileri olarak tanımlanmıştır (Carluccio ve ark., 2013). Östrus başlangıcından bir gün önce ağız çırpma hareketleri başlamaktadır ve östrustaki eşeklerin tipik yüz ifadesi olarak tanımlanmaktadır (Clayton ve ark., 1981). Davranışsal değişikliklerin bir diğeri ise az yeme ve dinlenme sürelerinde azalmayla kendini göstermektedir (Clayton ve ark., 1981).

Cinsel davranışlar mevsime ve fotoperiyoda göre değişkenlik göstermektedirler. Kısa günlük anovulasyon dönemi yaklaşık 165 gün olarak tanımlanırken, uzun günlük anovulasyon dönemi 200 gün olarak tanımlanmıştır (Taberner ve ark., 2008).

Anöstrus, suböstrus, ovulasyon gibi dönemler ırklara, iklime, beslenme yöntemine ve yaşa göre değışkenlik göstermektedirler (Quaresma ve ark., 2015).



Şekil 3.5.1. (Mehmet Altın, 2023)

Erkeklerin cinsel davranış süresi, dişi östrus zamanı gibi mevsime göre değışkenlik göstermektedir. Erkeklerde kur yapma davranışlarıyla birlikte feromonlar aracılığıyla kimyasal iletişim olduğu bilinmektedir. Ses çıkarma, koklama, sürekli dişiyi takip etme, dokunsal uyarım ve ısırma hareketleri görölmektedir.

Bu davranışları takiben gerçekleşen çiftleşmeden sonra dişiye karşı tamamen ilgisizlik gösterir ve dişinin yaklaşmasını reddederler (Henry ve ark., 1991).



şekil 3.5.2. (Mehmet Altın, 2023)

3.6. Anne-Yavru Bağı

Vahşi yaşamda anne ve yavru arasında güçlü bir bağ gözlenmemiştir. Dişiler yavruyu doğururken ortadan kaybolur ve birkaç gün ortaya çıkmazlar. Bunun sebebi yavrularını herhangi bir olumsuz tehlikeden korumaktır (Haupt ve Antczak., 1998).

Yeni doğan yavrunun emme, ayağa kalkma, kendini koordine etme gibi ilk iki saat içerisinde görülen görevleri vardır. Genelde dik duran yetişkinlerin yavrularında sırt üstü yatma sıklıkla görülen eylemlerden biridir. Doğumdan birkaç dakika sonra koku alma önemli bir faktördür. Anne genel olarak yavruyla grsel bağ kurmaktadır, duygusal bağ söz konusu değildir (Mazzatenta ve ark., 2019).



Şekil 3.6.1. (Mehmet Altın, 2023)

3.7. Türler Arası Davranış Şekilleri

Katır, erkek eşek ve dişi atın çiftleşmesiyle görülen bir türdür. Katırlar kısırır. Yapılan bir araştırmada bir çiftlikte katır, midilli ve eşekler arasında görülen baskınlık incelenmiştir. Midilli orta düzeyde baskınlık gösterirken, eşekler hiçbir baskınlık göstermemektedir. Araştırılan bu üç hayvan incelendiğinde eşeklerin atlarla yüksek oranda, bağ kurmayı tercih ettikleri ortaya çıkmıştır. Fakat at ve eşekler arasındaki yapısal farklılıklardan dolayı çiftleşme esnasında düşük cinsel ilgi görülmektedir. Bunun sonucunda ise merada düşük üreme verimi görülür (Lodi ve ark., 1995).



Şekil 3.7.1. (Mehmet Altın, 2023)

Teşekkür

Bize saha ortamını sunan başta Marmara-Ege Eşek Çiftliği ile katkıları olan diğer tüm eşek çiftliklerine teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

- Behavioural repertoire of working donkeys and consistency of behaviour over time, as a preliminary step towards identifying pain-related behaviours. PLoS One 9, e101877.
- Budak, Ş. ve Gürsel, A., Alternatif Bir Süt: Eşek Sütü, GIDA, 37, 4, 243-250, (2012)
- Canacoo, E., Avorinyo, F., 1998. Daytime activities of donkeys at range in the coastal savanna of Ghana. Appl. Anim. Behav. Sci. 60, 229–234.
- Carluccio, A., Contri, A., Amendola, S., De Angelis, E., De Amicis, I., Mazzatenta, A., 2013. Male isolation: a behavioral representation of the pheromonal “female effect” in donkey (*Equus asinus*). Physiol. Behav. 118, 1–7
- Clayton, H.M., Lindsay, F.E.F., Forbes, A.C., Hay, L.A., 1981. Some studies of comparative aspects of sexual behaviour in ponies and donkeys. Appl. Anim. Ethol. 7, 169–174. conditions. Appl. Anim. Behav. Sci. 92, 93–112. <https://doi.org/10.1016/j>
- Devi, S., Gandhi, K., Rana, S., Arora, S. ve Kapila S., Donkey Milk: A Very Recent Nutritional Pharmafood, Indian Dairyman, 70, 72-77 (2018).

- FAOSTAT, 2019. FAOSTAT (WWW Document). (<http://www.fao.org/faostat/en/dataQA>.) (Accessed 3 June 2021)
- Henry, M. McDonnell, S.M., Lodi, L.D., Gastalt, E.L., 1991. Pasture mating behaviour of donkeys at natural and induced oestrus. *J. Reprod. Fertil*, 44, 77-86.
- Haupt, K.A., Antczak, D., 1998. Abnormal maternal behavior in a donkey as a consequence of neophobia. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 60, 259–262
- Lamoot, I., Callebaut, J., Demeulenaere, E., Vandenberghe, C., Hoffmann, M., 2005a. Foraging behaviour of donkeys grazing in a coastal dune area in temperate climate
- Lodi, L.D., Henry, M., Paranhos da Costa, M.J.R., 1995. Behavior of donkey jacks (*Equus asinus*) breeding horse mares (*Equus caballus*) at pasture. *Biol. Reprod.* 52, 591– 598https://doi.org/10.1093/biolreprod/52.monograph_series1.591.
- Marta De SantisSamanta SeganfreddoMorgana GalardiFranco MutinelliSimona NormandoLaura Contalbrigo 2021. Elsevier. Donkey behaviour and cognition: A literature review.
- Mazzatenta, A., Veronesi, M.C., Vignola, G., Ponzio, P., Carluccio, A., De Amicis, I., 2019.Behavior of Martina Franca donkey breed jenny-and-foal dyad in the neonatal period. *J. Vet. Behav.* 33, 81–89.
- McCool, C.J., Pollitt, C.C., Fallon, G.R., Turner, A.F., 1981. Studies of feral donkeys in the Victoria River-Kimberleys area. *Aust. Vet. J.* 57, 444–449.
- Moehlman, P.D., 1998a. Feral asses (*Equus africanus*): intraspecific variation in social organization in arid and mesic habitats. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 60, 171–195
- Mueller, P.J., Protos, P., Haupt, K.A., Van Soest, P.J., 1998. Chewing behaviour in the domestic donkey (*Equus asinus*) fed fibrous forage. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 60,241–251.
- Pearson, R.A., Ouassat, M., 1996. Estimation of the Liveweight and Body Condition of Working Donkeys in Morocco. *Veterinary Record.* 154:85-88.
- Peters, J., Driesch von den, A., Helmer, D., 2005. In *The First Steps of Animal Domestication*, eds Vigne JD , Peters J , Helmer D (Oxbow Books,Oxford), pp 96–124.
- Pritchard, J.C., Lindberg, A.C., Main, D.C.J., Whay, H.R., 2005. Assessment of the welfare of working horses, mules and donkeys, using health and behaviour parameters. *Prev. Vet. Med.* 69, 265–283.
- Proops, L., Burden, F., Osthaus, B., 2012. Social relations in a mixed group of mules, ponies and donkeys reflect differences in equid type. *Behav. Process.* 90, 337–342.

- Quaresma, M., Silva, S.R., Payan-Carreira, R., 2015. Reproductive patterns in the non- breeding season in Asinina de Miranda Jennies. *Reprod. Domest. Anim.* 50,784–792.
- Regan, F.H., Hockenhull, J., Pritchard, J.C., Waterman-Pearson, A.E., Whay, H.R., 2014. Behavioural repertoire of working donkeys and consistency of behaviour over time, as a preliminary step towards identifying pain-related behaviours. *PLoS One* 9, e101877.
- Reid, S.W.J., Godley, B.J., Henderson, S.M., Lawrie, G.J., Lloyd, D., Small, K., Swannie, N., Thomas, R.L., 1997. Ecology and behaviour of the feral donkey, *Equus asinus*, population of the Karpas Peninsula, Northern Cyprus. *Zool. Middle East* 14, 27–36.
- Sah, B. N. P., Vasiljevic, T., McKechnie, S. ve Donkor, O. N., Identification of Anticancer Peptides from Bovine Milk Proteins and Their Potential Roles in Management of Cancer: A Critical Review, *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 14, 123-138, (2015).
- Starkey, P., 2000. in *The Origins and Development of African Livestock: Archaeology, Genetics, Linguistics and Ethnography*, (Univ College London Press, London), pp 478– 502.
- Taberner, E., Medrano, A., Peña, A., Rigau, T., Miró, J., 2008. Oestrus cycle characteristics and prediction of ovulation in Catalanian jennies. *Theriogenology* 70,1489–1497
- Yarkın, İ., 1962. Atçılık. A. Ü. Ziraat Fakültesi Yayınları:40, Ders Kitabı: 20. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara
- Zakari, F.O., Ayo, J.O., Rekwot, P.I., Kawu, M.U., 2016. Influence of season on daytime behavioral activities of donkeys in the northern guinea savanna zone of nigeria.J. *Equine Sci.* 26, 105–111. <https://doi.org/10.1294/jes.26.105>.



BÖLÜM 6

BAL ARILARINDA VARROOSİS

Dr. Öğr. Üy. Mehmet ÖZÜİÇLİ¹

1. Giriş

Varroosis, dünya çapında bal arılarında en sık gözlenen, diğer bal arısı hastalıklarından daha fazla ekonomik kayıplara ve maliyetlere neden olan bir hastalıktır (Anderson ve ark., 2023). Bu egzotik akar, ana vatanı olan Asya'nın dışında yeni yerleri istila etmiştir. Almanya'daki ilk istila 1970'lerde meydana gelmiş ve o zamandan beri akar, büyük olasılıkla arı sevkiyatları ve ithalatları ile Avrupa'dan dünyanın çoğu kıtasına yayılım göstermiştir (Paxton ve ark., 2022).

Başlangıçta mezostigmatik akar olan *Varroa destructor* Asya ve orijinal konakçısı *Apis cerana* Fabricius ile sınırlı olarak kalmıştır. İleriki yıllarda *V. destructor*, *Apis mellifera* L. ırkı arılarda üreme için orijinal konakçı Asya bal arısından daha uygun koşullar bulmuştur (Robi ve ark., 2023). *A. cerana*'da *Varroa*'nın üremesi yalnızca erkek arı yavrularında gerçekleşebilir ve bu arılar yıl boyunca seyrek aralıklarla ve düşük sayılarda *Varroa* gelişimine olanak sağlar. *Apis mellifera*'da ise *Varroa*, hava koşullarına bağlı olarak tüm yıl boyunca neredeyse sürekli olarak hem işçi hem de erkek arı yavrularında başarılı bir şekilde üreyebilir (Conte ve ark., 2020). Eğer akar popülasyonunun artışı bal arısı yetiştiricileri tarafından uygun tedavi ve kontrol yöntemleriyle azaltılmazsa koloniler enfestasyondan sonraki kısa periyotta yok olur (Jack ve ark., 2023).

Büyük ölçekli koloni kayıpları yakın geçmişte Avrupa ve ABD'de defalarca meydana gelmiştir. Bu büyük kayıplar, tozlaşma için arılara bağımlı olan tarımsal ürünlerin üretimini tehdit ettiği için kamuoyunda büyük ilgi uyandırmıştır. Aynı zamanda bal arılarının kaybı yabancı bitkilerdeki biyoçeşitliliğin azalmasına neden olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, bal arılarının tozlaşma yoluyla, özellikle fındık, çilek, meyve ve sebze gibi özel ürünler için 15 milyar

¹ Balıkesir Üniversitesi/Veteriner Fakültesi/Parazitoloji A.B.D
ORCID: 0000-0003-3415-2582

dolar katma değer sağladığı hesaplanmıştır. Son yıllarda badem üretimi yapılan Kaliforniya eyaletinde tozlaşma için kullanılan bal arısı kolonisi bulma noktasında zorluklar yaşanmıştır. Sonuç olarak, yetiştiriciler bal arısı koloni ihtiyaçlarını diğer eyaletlerden karşılamak zorunda kalmıştır. Bu durum konar göçer arıcılığa neden olmuş, farklı bölgelerden gelen bal arısı kolonilerinde *Varroa* etkenlerinin bulaş yüzdesini artmış ve ciddi *Varroa* enfestasyonları şekillenmiştir (U.S. Department of Agriculture, 2017). Varroosis hastalığı ve diğer bal arısı hastalıkları özellikle Nosemosis arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmış fakat aralarındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır (Salkova ve Gurgulova, 2022).

2. Varroosis Etkenleri

Varroa jacobsoni Oudemans (*Acari: Varroidae*) dişileri ilk olarak Jacobson tarafından konakçısı olan Asya bal arısı *A. cerana*'dan 1904 yılında Endonezya'nın Java bölgesinde toplanmış ve daha sonra zoolog Oudemans tarafından tanımlanmıştır. Varroosis ancak Avrupa'da edindiği konak *A. mellifera* üzerinde önemli bir zararlı haline geldikten sonra bilim insanları tarafından daha fazla ilgi görmeye başlamıştır. *Varroa* cinsi (*Acari: Varroidae*) dört farklı tür içermektedir. DNA dizileme tekniklerine ve akarların Asya'daki doğal konakçısı *A. cerana*'dan toplanan çok sayıda *V. jacobsoni*'ye dayanarak, kayda değer miktarda genetik varyasyon gözlemlenmiş ve bir "tür kompleksi" ortaya çıkmıştır. *V. jacobsoni* akarına ek olarak, bugün Batı bal arısı *A. mellifera*'yı parazitlediği bilinen tek *Varroidae* akarı olan başka bir tür daha bulunmuştur. Bu tür *Varroa destructor* olarak adlandırılmıştır ve çeşitli haplotipleri bulunmaktadır (Anderson and Trueman, 2000).

Varroa'nın yeni konağının aksine, orijinal konak *A. cerana*, *Varroa* üremesini sınırlandırmıştır. *Varroa* etkenleri orijinal konak olan *A. cerana*'da sadece erkek arı gözlerinde üreyebilmektedir. Buna ek olarak, konakçının popülasyon dinamikleri ve arının akarlara karşı davranışsal savunma mekanizmaları, akar popülasyonlarını orijinal konakçıda tolere edilebilir seviyelerle sınırlayan temel faktörlerdir (Galvez ve ark., 2020). Dişi akar oval şekillidir ve yaklaşık boyutu 1.1×1.7 mm'dir. Çıplak gözle bakıldığında erkek ve dişi arasındaki farklar kolayca ayırt edilebilir. Erkek akarlar soluk sarımsı renktedir ve bacakları kırmızımsıdır, neredeyse yuvarlak bir şekle sahiptir ve 0.85×0.8 mm boyutlarındadır ve dişi akarlardan çok daha küçüktür. Erkek akarların ağız parçaları sperm aktarımı için evrilmiştir. Erkek akarlar yalnızca kapalı yavru hücrelerinin içinde üreme aşamasında yaşar, bu üreme yerinin dışında hayatta kalamazlar (Gregorc ve Sampson, 2019).

Varroa akarı (Figür 1) hem ülkemizde hem de dünyada oldukça yaygın bir bal arısı ektoparazitidir. Arıcıların nektar akışlarından yararlanmak için sık sık göç etmeleri nedeniyle, farklı koloniler arasında düzenli bir akar değişimi vardır. Bu durum akarların arıcılar tarafından uygulanan mitisitlere karşı yerel direncinin hızla artmasına neden olur. Enfestasyon ve hastalığın yayılımı arıcıların göç ederken kolonileri hareket ettirmesi yoluyla koloniden koloniye gerçekleşir (Grindrod ve Martin, 2021).



Figür 1. *Varroa* etkenleri kırmızı okla gösterilmiştir.

3. Gelişim ve Epidemiyoloji

Yetişkin dişi *Varroa* akarları, işçi arılar ve erkek arılar aracılığıyla koloniden koloniye taşınır. Yeni kolonide ilk başta yetişkin arıların üzerinde kalırlar. Parazitin çoğalması bal arısının kapalı kuluçka hücrelerinde gerçekleşir (Fig. 2).



Figür 2. Kapalı yavru gözleri.

Dişi akar bir hücre kapanmadan önce içerisine girer ve erkek arı gözlerini işçi arı gözlerine kıyasla daha fazla tercih eder. Bunun nedeni erkek arı larvalarının gelişim sürecinin işçi arılara göre üç gün daha fazla olmasıdır. Böylelikle *Varroa* akarı yavrularının olgunlaşması için daha fazla zamana sahip olur. Erkek arı larva gözlerinin daha büyük ve akarın beslenmesi için işçi arıya oranla daha fazla besin bulundurması akarın erkek arı gözlerini tercih etmesinin diğer nedenleridir. Dişi akar, arı larvasını (L₅ evresi) alttaki arı sütüne doğru iter ve burada arı larvası hücrenin tabanında kalan besini tüketene kadar hareketsiz kalır. Bu süre zarfında yetişkin hemşire arılar kuluçka gözünü dışarıdan balmumu bir kapakla kapatır. Daha sonra akar ilk besinini pupadan alır. Büyük olasılıkla hemolenf alımı ve koku alma uyaranları akarın yumurtalıklarını harekete geçiren etkenlerdir. Bal arısından alınan proteinin bir kısmı doğrudan akarın oksitlerinde depolanır. Bu şekilde akar üremesini arının gelişimiyle senkronize eder. Hücre kapanma noktasından yaklaşık 60 - 70 saat sonra dişi akar ilk yumurtasını bırakır. Bu yumurtadan genellikle erkek akar meydana gelir. Otuz saatlik aralıklarla, genellikle dişi olan dört yumurta bırakmaya devam eder. Juvenile akarlar, dört adet nimf aşamasından geçer. Bu süre zarfında, hücrede gelişmekte olan arı pupasının hemolenfi ile beslenirler. Akarların çiftleşmesi kapalı kuluçka hücresinde gerçekleşir. Bu durum düzenli olarak kardeşlerin çiftleşmesiyle sonuçlanır. Yeni yetişkin arılar hücreden çıkarken, ana akar ve çiftleşmiş yavru akarlar da hücreden çıkar. İşçi arı gözlerinde, üç yavruya kadar akarlar tek bir ana

akardan gelişebilir, ancak sonuncusu nadiren yetişkin aşamasına ulaşır. Akarın üreme oranı işçi kuluçkalarında yaklaşık 1.3 ile 1.45'tir. Erkek arıların daha uzun süre gelişmesi nedeniyle akarın üreme oranı 2.2 ile 2.6'dır. Akarın erkekleri ve nimf evreleri kuluçka hücresi dışında yaşayamaz. Çiftleşen dişi yavru akarlar 4 - 14 gün sonra kendi yumurtalarını bırakmak için kuluçka hücrelerini işgal eder. Kuluçka hücrelerindeki üreme başarısı çeşitli faktörlere bağlıdır. *Varroa* akarları yetişkin arıların üzerinde kışı geçirir ve burada ağız organelleriyle arıların bölümlere ayrılmış plakalarını keserek besin alırlar (Vilarem ve ark., 2021).

4. Klinik Bulgular ve Patojenite

Varroosis'in hastalık modeli tek tip değildir, enfestasyon oranı arttıkça ortaya çıkan klinik bulgular çeşitlilik göstererek artar. Hastalıktan hem yavru hem de yetişkin arılar zarar görür. Akar hemolenf alarak beslenir ve bu duruma bağlı olarak çeşitli klinik bulgular ortaya çıkar. Arı gelişimi bu durumdan olumsuz olarak etkiler. *V. destructor*'ün enerji ve besin ihtiyacı, arıların malformasyonuna ve zayıflamasına neden olur. Gelişmekte olan arı pupasının ağırlık kaybı, bir kuluçka hücresini istila eden dişi akarların sayısı ile doğrudan ilişkilidir. Sadece bir dişi akar bulunması bile hastalığın ortaya çıkmasına neden olur. Ergin erkek arılarda ortaya çıkan hasar, enfestasyon meydana gelen kolonilerde çiftleşmeye uygun erkek sayısının azalmasına neden olur. Bir diğer ve önemli patojenik etki de işçi arıların hypopharyngeal bezlerinde şekillenir. Bu bezler *Varroa* enfestasyonlarında işlev yapamaz hale gelir, bunun sonucunda işçi arıların bu bezlerinden salgılanan arı sütü salgılanamaz. Arı sütü kraliçe arının besin ögesidir. Arı sütü yokluğunda kraliçe arı beslenemez, kolonide kraliçe arı şekillenmez ve gelecek jenerasyonların oluşumunu sağlayan yumurta formu gözlenmez. Kanatsız arıların gözlenmesi, abdomen ve ayaklarda deformasyon, yavru yetiştirmede isteksizlik ve kapalı yavru gözlerinin işçi arılar tarafından sökülmesi de gözlenir. Enfeste olmuş koloni bireylerinin uçuş mesafesi ve besin kaynaklarını bulma kabiliyetleri olumsuz bir şekilde etkilenir. Yüksek enfestasyon oranları çerçeveler üzerinde düzensiz kuluçka görünümüne neden olur. Enfekte kuluçka hücrelerinin balmumu kaplamalarında çatlamalar meydana gelir, yavru gözleri içeriye doğru çökmüş bir durumda gözlenir (Aydın, 2012).

Varroosis şekillenen kovanlarda yılın belirli periyotlarında uygun tedavi protokolleri uygulanmazsa koloniler kısa süre içerisinde yok olur. Varroosis hastalığında etkenin kendinden kaynaklanan klinik bulguların yanında önemli viral etkenlere vektörlük yaparak bal arısı kolonilerinin viral hastalıklarla enfekte olmasına neden olur (Annoscia ve ark., 2019). *Varroa* etkenleri kendi başlarına verdikleri zararların yanında birçok viral etkeni de koloniye bulaştırırlar. Bulaştırdıkları viral etkenlerden en önemlileri; Deforme Kanat Virusu (DWV),

Akut Arı Felci Virusu (ABPV), Bulutumsu Kanat Virusu (CWV), Kaşmir Arı Virusu (KBV), Yavaş Arı Paraliz Virusu (SBPV)'dur (Amiri ve ark., 2020).

5. Tanı ve Ayırıcı Tanı

5.1. Kapalı Yavru Gözü Muayenesi

Kuluçka üzerindeki veya hücre içindeki akarların varlığı, hücrelerin açılması ve içindeki bal arısı yavrularının çıkarılmasıyla teyit edilebilir. Bir yöntem de bal arısı yavrularını bir elek üzerinden ılık su akıtarak hücrelerinden çıkarmak ve hücrelerdeki akarları gözlemektir. Pupalar hücrelerden çıkarıldığında, akarların dışkıları da hücre duvarları boyunca görülebilir (Dietemann, 2013).

5.2. Yetişkin Bal Arısı Muayenesi

Olgun dişi *Varroa* etkenleri yetişkin bal arılarında da tespit edilebilir. *Varroa* etkenlerini yetişkin arılarda çıplak gözle görmek mümkün olsa da, özellikle abdomeninin alt tarafında beslenmeyi tercih ettikleri için hareketli arılarda tespit etmek zordur. Bu yüzden, *Varroa* etkenlerinin görselleştirme ve miktar belirleme amacıyla yetişkin arıların yüzeyinden çıkarılarak tespit işlemi yapılmalıdır (Ramsey ve ark., 2019).

5.3. Kolonide *Varroa* Yükünün Belirlenmesi

Dip tahtası ile donatılmış kovanlarda kovan altına düşen *Varroa* etkenleri görülebilir. Arılar birbirlerini temizleyerek te *Varroa* etkenlerini kovan dip tahtasına düşürebilirler. Yapışkan bir kağıt kovan dip tahtasına düşen akarları yakalamak için kovanın altına yerleştirilebilir ve ölü akarlar kağıt üzerinde görülebileceğinden akar popülasyonunu ölçmek için kullanılabilir. Akar/ergin arı oranını belirlemek için farklı yollar kullanılabilir ve bunların hepsi ergin arılardan akarların uzaklaştırılmasına dayanır. Burada dört yöntem sıklıkla kullanılır. Bu yöntemler pudra şekeri, sabunlu su, etanol ve eter kullanımıyla ortaya konulur. Etanol ile uygulanan yöntem canlı arı üzerinden akarların eliminasyonunda pudra şekeri yöntemine göre daha etkindir fakat pudra şekeri yöntemi teşhis esnasında arıların ölümüne neden olmaz. Bu yöntemlerde kraliçe arı alınmadan her koloniden yaklaşık olarak 300 arı örneği kapalı yavru bulunduran çerçevelerden alınmalıdır. Koloni akar enfestasyonunu bir kolonide en yakın oranda tespit için en az 900 canlı ergin arı numunesi muayene edilmelidir. Pudra şekeri sayım yöntemi varroa tester (Fig. 3) adı verilen özel bir ekipmanla sahada rahatlıkla uygulanır.



Figür 3. *Varroa* tester aparatı.

Bir arılıkta akar yükünün tespiti için en az 8 koloni muayene edilmelidir. Pudra şekeri sayımı yönteminde iki tatlı kaşığı pudra şekeri aparatın bir kısmına ilave edilir. Kovandan 300 arı örneği alınır. Sonrasında aparatın diğer kısmı kapatılır ve yaklaşık 5 dakika boyunca aparat bilek hareketleriyle sallanır. Bu işlem bittikten sonra 2 dakika beklenir ve canlı arılardan pudra şekerine geçen akarlar elekten geçirilir. Tespit edilen akarların sayımı yapılır. Enfestasyon oranını hesaplamak için tespit edilen akar sayısı 300'e bölünür ve sonrasında çıkan değer 100 ile çarpılır (Gregorc ve ark., 2018).

Akar tespiti için kullanılan bir diğer yöntemde eter kullanılır. Arı örneğini içeren bir kavanoza eter püskürtülerek arılar ve akarlar öldürülür. Sonrasında akar miktarı tespit edilir. Bu yöntem arı kayıplarına neden olduğu için araştırmacılar tarafından çok fazla kullanılmamaktadır (Kretzschmar ve ark., 2015).

Akar tespitinde kullanılan bir diğer yöntemde kapalı erkek ve işçi arı gözleri bir kürdan vasıtası ile açılır ve kapalı yavru gözünde akar olup olmadığı tespit edilir (Branco ve ark., 2006).

Makroskobik bakıda *Braula coeca* ve *Tropilealaps clarea* ile karışma ihtimali vardır. *B. coeca*'nın 3 çift ayaklı olması, *T. clarea*'nın daha küçük ve uzun olması ayırıcı tanıda önemli noktalardır (Ritter, 1981).

6. Koruma ve Kontrol

6.1. *Varroa*'nın Yayılmasını Önleme

Varroa, bazıları bal arısı biyolojisinin doğasından, bazıları ise arıcılığın doğasından kaynaklanan bir dizi mekanizma ile koloniden koloniye yayılabilir. Özellikle arılıkta güçlü ve zayıf koloniler bir arada bulundurulmamalıdır. Bu durum dikkate alınmazsa güçlü koloniler zayıf kolonileri yağmalar ve böylelikle akarların kovandan kovana transferi hızlanır. Arılıktaki kovanlar çok sık sıralanmamalıdır. Kovanların farklı renk ve desenlere sahip olması yağma olayının önüne geçilmesine yardımcı olur. Oğul verme olgusunda da akarlar rahatlıkla oğul olarak çıkan koloni ile yeni kovanlara taşınır. Bu nedenle, *Varroa*'nın bir ana koloniden yeni kurulan bir koloniye dikey geçişini önlemek için etkili bir sürü kontrolü uygulanmalıdır (Fries ve Camazine 2001).

6.2. Hükümet Düzenlemelerinin Rolü

Çoğu zararlı veya hastalıkta olduğu gibi, *Varroa*'yı ortadan kaldırmak, gelmesini önlemekten çok daha zordur. Düzenleyici kontrol, zararlıların bir bölgeye girişini veya yayılmasını önlemek için genellikle devlet kurumları tarafından uygulanır. Tipik çabalar arasında denetim ve karantina yer alır. Deniz limanları veya havaalanları zararlıların ve hastalıkların yeni bir bölgeye giriş kapıları olduğu için bu alan etrafında bulunan arıcıların çok dikkatli olması gerekir. Bu nedenle, arıcıların kendi bölgelerindeki bal arısı kolonilerinin refahını korumaları için yoğun izleme, sanitasyon ve eğitim gereklidir (Jack ve Ellis, 2021).

6.3. *Varroa*'sız Konumlar

Varroa'nın küresel olarak genel ve yaygın bir şekilde görülmesine rağmen, *Varroa*'nın henüz görülmediği alanlar da vardır. Bunlar arasında pek çok ada/ada ülkesi, Avustralya ve bazı uzak bölgeler yer almaktadır. Bu alanlar, iki temel nedenden dolayı *Varroa* ile mücadelede faydalıdır. Birincisi, *Varroa*'nın bulunmadığı bölgelerdeki arıcılar, *Varroa*'nın bölgeye hareketini sınırlamak ve önlemek için katı yasal gereklilikler uygulayabilir. İkincisi ve belki de daha önemlisi, henüz akarı olmayan koloniler edinmek isteyenler için bir kaynak görevi görebilirler. Bununla birlikte, *Varroa*'nın görülmediği bölgelerden arıların kullanılmasıyla ilgili potansiyel dezavantajlar vardır. En önemlisi, arıların akara karşı herhangi bir tolerans geliştirmiş olması beklenemez, bu da onları *Varroa* ile karşılaşmaları durumunda akar enfestasyonuna karşı oldukça duyarlı hale getirebilir (Boncristiani ve ark. 2020).

6.4. Kültürel Kontrol

Kültürel kontrolün temel amacı, kovan ortamını zararlılar veya hastalıklar için daha az uygun hale getirecek şekilde değiştirmektir. Birçok durumda kültürel kontroller, zararlı veya hastalığın koloni üzerindeki etkisini en aza indirmek için önleyici tedbirler olarak görülür. Bal arısı yavru yetiştirme döngüsüne ara vermek için ana arıyı kafeslemek *Varroa* çiftleşme biyolojisini bozabilir ve kimyasal tedavilerin etkinliğini artırabilir. Ayrıca, petek itlafı veya kovan ekipmanlarının sterilizasyonu gibi arıcılar tarafından kullanılan sıhhi uygulamalar kültürel kontroller olarak kabul edilebilir (Gregorc ve Sampson, 2019).

6.5. *Varroa* Direnci için İslah

Varroa'ya dirençli bal arılarının ıslahı, dünya çapında araştırmacılar ve yetiştiriciler için bir odak noktası olmuştur. Direnç çoğunlukla bir organizmanın parazit yükünü sınırlama yeteneği olarak tanımlanırken, tolerans bir organizmanın belirli bir yükün neden olduğu hasarı sınırlama yeteneğini ifade eder. Bu nedenle direnç, *Varroa* istilasını nispeten düşük bir seviyede tutan bal arılarını tanımlamak için doğru terimdir. *Varroa*'ya dirençli bal arılarının yetiştirilmesinin bariz avantajları vardır; bunlar arasında kovan içi akarisit kullanımının ve akar kontrol çabalarına dahil olan işgücünün azaltılması yer almaktadır. Ancak *Varroa* direnci tek bir özellikten kaynaklanmamakta, akarlar ve kovan içindeki bal arıları arasındaki etkileşimlerin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Ne yazık ki, uygun dirençli ırk oluşturma süreci genellikle yetiştiricilerin çok uzun zamanını almaktadır. Ayrıca, iki tür arasındaki karmaşık etkileşimler ve bal arılarının çiftleşme biyolojisi nedeniyle seçilebilir genetik özelliklerin belirlenmesi son derece zordur. Bununla birlikte, *Varroa* bal arısı kolonileri için bir sorun olmaya devam ettiği sürece genetik araştırma ve ıslah çalışmaları ana odak alanları olmaya devam edecektir (Danka ve ark. 2013).

6.6. Seçilebilir Özellikler

6.6.1. Hijyenik Davranış

Hijyenik arıların seçimi uzun yıllardır uygulanmaktadır. Hijyenik işçi arılar hastalıklı/istila edilmiş yavruları tespit etme, hastalıklı/istila edilmiş bireyi içeren hücreyi örten balmumu kapağını açma ve hastalıklı/istila edilmiş larva veya pupaları çıkarma yeteneğine sahiptir. Hijyenik davranış artık bal arılarının sosyal bir bağışıklık tepkisi olarak kabul edilmektedir. Hijyenik davranış bir kolonideki *Varroa* popülasyonunu azaltmada etkilidir çünkü akarın üreme döngüsünü bozar. (Spivak ve Downey, 1998). *Varroa*'nın doğal konağı olan *A. cerana*, tipik olarak *A. mellifera*'dan daha hijyeniktir, bu da *Varroa* popülasyonlarının *A. cerana* kolonilerinde *A. mellifera* kolonilerine göre daha düşük olmasının ana nedenlerinden biridir. Ayrıca, hijyenik özelliklerin kalıtım şekli muhtemelen

maternal etkilere bağlıdır ve daha az hijyenik kolonilerden gelen erkek arılarla kolayca azaltılamaz (Rosenkranz ve ark. 2010). Hijyenik davranışı belirlemek için standart yöntemler, yetişkin arılar tarafından yavru çıkarılmasına dayanmaktadır. Yaygın yöntemler arasında bir iğne kullanarak kapaklı yavruları öldürmek ve bir yanıt ortaya çıkarmak için hastalıklı yavruların kutiküler hidrokarbonlarını kullanmak yer alır. Bununla birlikte, en yaygın tanımlama yöntemi, kapalı pupalar içeren bir petek bölümüne açık bir silindiri yerleştirmeyi ve silindirin içine sıvı nitrojen dökmeyi, böylece yavruyu dondurarak öldürmeyi içerir. Dondurularak öldürülen yavru koloniye geri gönderilir, koloni daha sonra ölü yavruların bir kısmını, genellikle 48 saat olmak üzere, belirlenen bir süre boyunca açar ve uzaklaştırır. 48 saat içinde ölü yavruların en az %95'ini uzaklaştıran bir koloni hijyenik kabul edilir, ancak ölü arıların 24 saat içinde uzaklaştırılması dikkate alındığında ölü arıların uzaklaştırılması ile hastalık direnci arasında daha güçlü bir korelasyon vardır (Wagoner ve ark. 2020).

6.6.2. Tımarlama Davranışı

Tımarlama bal arılarının önemli bir sosyal davranışıdır. Tımarlama, mezo-toraksik bacakların vücut üzerinde fırçalama hareketlerini ve *Varroa*'yı mandibulalarıyla ısırmayı içerir. Bu davranış, akarların bacaklarını sakatlayarak veya bazı durumlarda akarı çenelerinde ezerek akarlara zarar verebilir. Tımarlamanın *A. cerana* ve *A. mellifera*'nın Afrika alt türleri için *Varroa*'ya karşı önemli bir direnç mekanizması olduğu düşünülmektedir. *A. cerana* en etkili tımarcıdır ve üzerlerine konan akarların %73'ünü uzaklaştırdığı ve zarar verdiği gözlenmiştir. Ayrıca, *A. cerana*'nın akarların %75'ini vücutlarından uzaklaştırdığını, *A. mellifera*'nın ise sadece %48'ini uzaklaştırdığı gözlenmiştir. Tımarlama kalıtsaldır, ancak kalıtsallığın düşük olduğu düşünülmektedir ve kalıtsallık tahminleri 0.16 ile 0.49 arasında değişmektedir. Tımar davranışının pratik etkinliğini test etmek için araştırmacılar genellikle belirli kolonilerden ve belirli yaşlardaki arıları toplayarak laboratuvar deneyleri gerçekleştirir, ardından davranışsal tepkilerini gözlemek için işçi arıların torakslarına *Varroa* yerleştirir. Tımarlama genellikle alt tahtada bulunan hasarlı akarların hasarsız olanlara oranı olarak ölçülür. Ayrıca, sadece düşen *Varroa*'yı analiz ederek arı tımar yeteneğini ölçmek hatalı olabilir çünkü doğal nedenlerle ölen akarları temizleyen arıların düzenli kovan temizliği faaliyetleri sırasında bazı akarlar kovanın dibine düşebilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarla, *Varroa*'ya karşı direnç için seçici ıslahın etkinliğini artırmak amacıyla tımar davranışını ölçmede çeşitli kıstaslar geliştirilmiştir; örnek olarak düşen akarların yaşı, düşen akarların yaralanmaları veya arıların genetik haritası verilebilir (Smith ve ark., 2021).

7. Mekanik Kontrol

Mekanik kontrol, zararlıının fiziksel yöntemler, kovanların elekli alt tahtalarla donatılması, erkek arı kuluçka tuzağı veya ısıt işlemler gibi mekanik cihazlar kullanılarak kontrol edilmesi anlamına gelir. Kimyasal olmayan bu yaklaşımlar, *Varroa* kontrolüne yönelik uzun vadeli ve sürdürülebilir çözümler için gerekli görülmektedir ancak tek başına yeterli oldukları söylenemez. Aşağıda açıklanan bazı mekanik kontrol yöntemlerinin etkinliği tartışmalıdır, çünkü birçok çalışma, çalışma bölgeleri arasında bal arısı davranışındaki farklılıklar ve çalışmaların genel olarak standardize edilmemesi nedeniyle çelişkili sonuçlar üretmiştir (Rosenkranz ve ark., 2010).

7.1. Ekranlı Alt Panolar

Bir kolonide sağlam bir alt tahta yerine perdeli bir alt tahta kullanılması, arıcılar tarafından kovandaki *Varroa* popülasyonunu azaltmak için kullanılan bir stratejidir. Ekranlı dip tahtalarının etkinliğini test eden araştırmacılar, *Varroa* popülasyonlarını gerçekten azalttıklarını bulmuşlardır, ancak sadece yaklaşık %11-14'lük mütevazı bir etkinlik tespit edilmiştir ve tek başına yeterli bir yöntem değildir (Delaplane ve ark. 2005).

7.2. Erkek Arı Kuluçkası ile Yakalama

Erkek arı kuluçkası yakalama, *Varroa* popülasyonlarını düşürmek amacıyla erkek arı kuluçkasının kovandan çıkarılmasını içerir. Bu yöntem *Varroa*'nın erkek arı gözlerini işçi arı kuluçka gözlerine göre daha yüksek oranda istila ettiği ilkesine dayanmaktadır. Bu nedenle, kovandaki erkek arı hücrelerinin çıkarılması veya yok edilmesi *Varroa* popülasyonlarını azaltabilir. Erkek arı yavrularının uzaklaştırılması birkaç şekilde gerçekleştirilebilir. İlk olarak arıcı, arılar tarafından inşa edilen kapaklı erkek arı gözlerini basitçe kesebilir veya koloniden çıkarabilir. Bu yöntemin akar seviyelerini %50.3-93.4'e kadar düşürmede etkili olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu yöntem yalnızca kolonilerin aktif olarak erkek arı yetiştirdiği ilkbahar ve erken yaz mevsimlerinde yararlıdır. Erkek arı çıkarma işleminin dezavantajları arasında uygulamayla bağlantılı yoğun iş gücü, çok sayıda erkek arının feda edilmesi gerekliliği ve erkek arı çerçevelerinin akarları öldürmeden yanlışlıkla kovan içinde bırakılması durumunda *Varroa* popülasyonunun hızla artması tehlikesi yer almaktadır (Wantuch ve Tarpy 2009).

7.3. Hipertermi

Hipertermi, *Varroa*'nın arılara zarar vermeyen sürekli ölümcül bir sıcaklığa maruz bırakıldığı mekanik bir kontrol yöntemidir. Bu strateji 1970'lerden beri *Varroa* kontrolünün bir yolu olarak araştırılmaktadır ve birçok ülkede

kullanılmaktadır. Birçok araştırmacı 40 °C'nin üzerindeki sıcaklıkların *Varroa* için öldürücü olduğunu, aynı sıcaklıklara kısa süreli maruz kalmanın ise arıları olumsuz etkilemediğini göstermiştir. Hipertermi yönteminde kovanlar sıcaklıklarının yükseltilmesi için "termal kutulara" (inkübatörler) yerleştirilir. Ayrıca kuluçkaları elektronik olarak ısıtmak için cihazlar üretilmiştir (Thermovar, *Varroa Terminator*, Vatorex, The Victor, Mighty Mite Killer, Silent Future Tec *Varroa Kill II*). Ne yazık ki, sadece az sayıda ürünün etkinliği hakemli araştırma dergilerinde yayınlanmıştır. Goras ve arkadaşları (2015) Thermovar cihazının 360 ila 480 dakikalık bir uygulamadan sonra kovandaki akarların >%90'ını öldürdüğünü tespit etmiştir. Isının *Varroa* kontrolü olarak kullanılması umut vericidir. Ancak, araştırmacıların mevcut birçok cihazın etkinliğini, güvenliğini ve pratikliğini araştırmasına büyük ihtiyaç vardır (Goras ve ark., 2015).

8. Biyolojik Kontrol

Biyolojik kontrolün geleneksel tanımı, bir zararlının durumunu azaltmak için canlı bir ajanın amaçlı manipülasyonu taktiğidir. İki tür biyolojik kontrol vardır: bunlar klasik zararlıyı kontrol etmek için doğal bir düşmanın yeni bir yere getirildiği ve arttırıcı biyolojik kontrol ajanının popülasyonunun arttırıldığı veya şu anda çok az olduğu bir ortama salınması olarak tanımlanabilir. Araştırmacılar uzun yıllardır *Varroa*'nın biyolojik kontrolü fikrini araştırmakta ve akara karşı çeşitli patojenleri ve avcılarını test etmektedir. Başarılı bir kontrol, biyolojik kontrol ajanının öncelikle akara odaklanmasını ve bal arısına zarar vermemesini gerektirir. Akar, bal arısı kovanlarının içinde ve genellikle bal arısı kuluçka hücrelerinde korunduğu için bunu başarmak zordur. Teorik olarak, biyolojik kontroller bir konakçı mevcut olduğu sürece kendi kendini devam ettirebilir. Hatta biyolojik kontrol ajanı, organizmaya bağlı olarak yakındaki diğer kolonilere de yayılabilir. Bununla birlikte, bal arısı kolonileri potansiyel doğal düşmanlardan korundukları bir *Varroa* sığınağı olarak hareket edebilir. Bu, akarın bugüne kadar neden hiçbir doğal düşmanının keşfedilmediğini açıklayabilir. Bu durum, etkili ve kendi kendini devam ettirebilen bir biyolojik kontrol ajanının seçimini son derece zorlaştırmıştır. Bununla birlikte, bazı biyolojik kontrol ajanları *Varroa*'ya karşı karışık, ancak genellikle düşük başarı ile test edilmiştir (Rosenkranz ve ark., 2010).

8.1. Entomopatojenik Mantarlar

Entomopatojenik mantarlar *Varroa* için en çok araştırılan biyolojik kontrol ajanı olmuştur ve diğer akarları kontrol etmelerine dayanarak en yüksek başarı potansiyeline sahip oldukları düşünülmektedir. Değerlendirilen iki ana

entomopatojenik mantar türü, tarımsal sistemlerdeki diğer eklembacaklı zararlıları kontrol etmedeki başarıları nedeniyle *Metarhizium anisopliae* Metschnikoff (*Hypocreales: Clavicipitaceae*) ve *Beauveria bassiana* Balsamo (*Hypocreales: Cordycipitaceae*) olmuştur. Her iki mantar da *Varroa*'nın biyolojik kontrolü için kapsamlı bir şekilde test edilmiştir. Yapılan laboratuvar çalışmalarında, *M. anisopliae*'nin üç izolatu ve *B. bassiana*'nın bir izolatu, maruziyetten sonraki bir hafta içinde *Varroa*'nın %100'ünü öldürdüğü gözlenmiştir. Bununla birlikte, *Varroa*'yı kontrol etmek için entomopatojenik mantarların kullanılmasında birçok zorluk olduğu görülmektedir. Bu zorluklar, kovadaki uygulama süresi, arılar ve kovan ürünlerinde bulaş riski ve *Varroa*'nın farklı yaşam evrelerini hedefleme becerisinin etkili fungal biyopestisitlerin geliştirilmesinde zorluklar ortaya çıkarması olarak sıralanabilir. Bu nedenle, bu zorlukların üstesinden gelmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Meikle ve ark., 2012).

8.2. Predatörler

Varroa'nın biyolojik kontrolü için olası bir yol, akarlarla beslenen veya onları olumsuz yönde etkileyen avcılarının kullanılmasıdır. Özellikle chelicerata alt şubesindeki yalancı akreplerin akarlarla etkili bir şekilde beslenebileceği gözlenmiştir. Ayrıca, *A. cerana* kolonilerinde *Varroa* ile beslendikleri gözlemlendiğinden ve toplu olarak yetiştirilebildiklerinden dolayı yalancı akreplerin kullanımının potansiyel olarak uygulanabilir bir seçenek olduğu kanısına varılmıştır. Bir laboratuvar çalışmasında tek bir yalancı akrebin günde 1-9 kadar *Varroa* ile beslendiği ve bal arısı kolonilerinde bulunan yalancı akreplerin *Varroa* predasyonunun moleküler analizle doğrulandığı gösterilmiştir. Yalancı akreplerin bir koloni içindeki *Varroa* popülasyonlarını azalttığına dair henüz herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

Ticari mantar üretiminde sciarid sineği *Bradysia matogrossensis* (*Diptera: Sciaridae*) için biyolojik kontrol ajanı olarak kullanılan *Stratiolaelaps scimitus* (*Mesostigmata: Laelapidae*) akarı olası bir *Varroa* kontrol adayı olarak incelenmiştir. Laboratuvar denemelerinde *S. scimitus*'un aynı şişelerde barındırılan *Varroa*'nın %97'sini öldürdüğü, ancak bal arısı kovanlarında avcılarının *Varroa*'ya karşı tamamen etkisiz olduğu gözlenmiştir. Saha çalışmalarında *S. scimitus*'un mevsimden bağımsız olarak bal arısı kovanı içinde tamamen etkisiz olduğu gözlenmiştir. *S. scimitus*'un bal arısı yavruları için risk oluşturduğu ve kovan içinde hiçbir fayda sağlamadığı görüldüğünden, bu avcı akarın *Varroa* için etkili bir biyolojik kontrol ajanı olması mümkün görünmemektedir (Rangel ve Ward, 2018).

8.3. Bakteriler

Bacillus thuringiensis bazı araştırmacılar tarafından *Varroa*'yı kontrol etmek için en büyük potansiyele sahip bakteriyel patojen olarak kabul edilmektedir. *B. thuringiensis*, bir başka bal arısı zararlısı olan büyük balmumu güvesi (*Galleria mellonella*) için biyolojik kontrol ajanı olarak kullanıldığından, bal arısı kolonilerinde kullanım için güvenli kabul edilmiştir. Bir in vitro laboratuvar çalışması, birkaç *B. thuringiensis* suşunun *V. destructor*'u kontrol etmede umut vaat ettiğini göstermiş ve 48 saat içinde akarların $>80\%$ 'i ölmüştür. *Varroa*'ya karşı etkili olduğu gösterilen başka bakteri türleri de vardır. *Micrococcaceae* ve *Bacillaceae* familyalarından bakteri suşlarının akarların 50% ölüm oranına ulaşması için geçen süreyi birkaç saat azalttığı ve böylece akarlar karşı bir miktar etki gösterdiği tespit edilmiştir. *A. cerana* işçilerinin bağırsaklarından izole edilen *Serratia marcescens* laboratuvarında akar kitin dokusunu parçaladığı ve birkaç gün içinde *Varroa*'nın 100% 'ünü öldürdüğü tespit edilmiştir. Yine de, bu bakterilerin hiçbirisi bir bal arısı kovanı içinde *Varroa*'yı kontrol etme yeteneği göstermemiştir (Alquisira-Ramírez ve ark. 2014).

9. Varroa'nın Kimyasal Kontrolü

Varroa kontrolü en yaygın olarak kimyasal etken maddeler kullanılarak yapılmaya çalışılır, ancak Integrated Pest Management (IPM) paradigması dahilinde kimyasal kontrol, zararlı popülasyonları kontrol etmek için idareli bir şekilde ve diğer yöntemlerle birlikte kullanılmalıdır (Flint, 2012). Genellikle "sert kimyasallar" olarak adlandırılan sentetik bileşikler, uygulama kolaylığı, düşük maliyet ve daha yüksek etkinlik nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (Rosenkranz ve ark. 2010). Bazen "yumuşak kimyasallar" olarak adlandırılan organik bileşikler de sıklıkla kullanılmaktadır, ancak bu maddeler "yumuşak" adlandırıldıklarından dolayı insanlar veya bal arıları için mutlaka daha güvenli anlamı taşımazlar (Maryadele ve ark., 2006). *Varroa*'yı kontrol etmek için kullanılan çok çeşitli kimyasal ürünler dünya çapında mevcuttur, ancak tüm ürünler her ülkede kayıtlı değildir. *Varroa*'nın kimyasal olarak tedavisi, direnç yönetimi ve kovan içi kalıntı birikimi endişeleri nedeniyle karmaşık bir konu olmaya devam etmektedir.

9.1. Organik Kimyasallar

Birçok arıcı, sentetik kimyasalların arılara zararlı olduğu ve dolayısıyla kullanımının güvenli olmadığı inancıyla bal arısı kolonilerine uygulanmasına karşı çıkmaktadır. *Varroa*'yı kontrol etmede etkili olduğu bilinen birkaç doğal bileşik vardır. Bunlar çoğunlukla formik asit, okzalik asit gibi organik asitleri içerir, ancak aynı zamanda kekik ekstratını da (Apiguard, Api Life Var,

Thymovar) bunlara dahildir. Ayrıca, şerbetçiotu beta asitleri (HopGuard®) Kuzey Amerika'da giderek daha popüler bir uygulama haline gelmektedir. Organik kimyasallar tipik olarak bal arısı kovanlarında bulunmaz, kullanılan formülasyonlar ve etiketli kullanım kısıtlamaları nedeniyle kolonilere birbirinden farklı şekilde uygulanır. Buna paralel olarak, doğal bileşiklerin kullanımı ve etkinlikleri sentetik kimyasallara kıyasla oldukça değişkendir (Gregorc ve Sampson 2019).

9.1.1. Formik Asit

Formik asit *Varroa* kontrolünde potansiyel bir etken olarak araştırılmış ve 1980'lerin ortalarından beri arıcılar tarafından düzenli olarak kullanılmaktadır. Etki şekli iyi anlaşılmamış olsa da, formik asit muhtemelen sitokrom c oksidazı bağlayarak *Varroa* mitokondrisinde elektron taşınımını engellemektedir. Formik asidin birkaç farklı formülasyonu vardır. Bal arısı kolonilerine jel, tablet veya sıvı çözelti olarak uygulanabilir. Formik asidin performansı, yavaş salınımlı jel formülasyonları kullanıldığında biraz daha iyi tespit edilmiştir. Formik asidin *Varroa*'ya karşı etkinliğinin test edildiği deneylerin çoğu olumlu sonuçlar vermiştir ve etkinlik %35-75 arasında değişmektedir. Ortam sıcaklığı, bir kolonideki kuluçka miktarı ve kuluçkanın formik asit buharlaşma bölgesinden uzaklığı gibi faktörler tedavinin etkinliğini etkileyebilir. Formik asit, ortam sıcaklığının çok yüksek olması durumunda bal arısı yavrularının ve ana arılarının ölümüne neden olabilir. Ayrıca bal arısı hafızasını da olumsuz etkileyebilir. Formik asit Kuzey Amerika ve Avrupa'da yaygın olarak kullanılmaktadır (Gashout ve ark., 2020).

9.1.2. Okzalik Asit

Bu bileşik uzun yıllardır etkili bir şekilde Varroosis'e karşı kullanılmaktadır ve akar direnci rapor edilmemiştir. Okzalik asidin etki şekli tam olarak anlaşılmamış olsa da, temas halinde *Varroa*'yı öldürür ve bal arısı tımar davranışını artırdığı için akarları yerinden oynatmada da etkilidir (Schneider ve ark., 2012). Arıcılar okzalik asidi genellikle $\geq\%3$ oranında solüsyon olarak, ~35 g okzalik asit dihidratı 1:1 şeker: su (ağırlık: hacim) solüsyonunda çözerek ve solüsyonun 50 ml'sini çerçevelerin üst kısımları arasına damlatarak kullanırlar. Bazıları da 3-4 ml solüsyonu doğrudan arıların çerçevelerinin bir tarafına püskürtmeyi tercih etmektedir. Diğer arıcılar, özellikle ılıman iklimlerde olanlar, kış boyunca kolonilerin açılmasına gerek kalmaması için okzalik asit kristallerini bir koloni içinde süblimleştirmeyi (veya okzalik asit dihidrat kullanıyorlarsa buharlaştırmayı) seçebilirler. Okzalik asit en çok kuluçkasız dönemlerde etkilidir, çünkü kimyasal kapaklı hücrelerin içindeki akarları öldürmez (Jack ve ark.,

2021). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, *Varroa*'yı kontrol etmede hangi okzalik asit uygulama yönteminin en etkili olduğu konusunda çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Bununla birlikte, tüm uygulama yöntemleri etkinlik göstermiş ve genellikle >90 *Varroa* ölümüyle sonuçlanmıştır. Koloniler kuluçkasız olduğunda bu etkinlik neredeyse %100'e çıkabilir (Gregorc ve Sampson, 2019).

9.1.3. Uçucu Yağlar

Timol *Varroa*'ya karşı en yaygın kullanılan bitkisel ekstrattır ve muhtemelen oktopamin veya GABA reseptörlerine bağlanarak *Varroa*'ya karşı etki gösterir. Ticari olarak mevcut timol içerikli ürünler (Apiguard, Api Life Var, Thymovar), uçucunun düzenli salınımını sağlamak için jel paketleri, vermikülit tabletler ve selüloz gofretler gibi farklı matrislerde formüle edilmiştir (Gregorc ve Planinc, 2012). Formik asit gibi timolün etkinliği de sıcaklığa ve koloni içindeki kuluçka miktarına bağlıdır. Ek olarak, ürünün yerleştirildiği peteklerin üzerindeki hava hacmi timolün genel etkinliğini etkileyebilir; daha büyük hava boşluğu süblimasyon oranını artırarak etkinliğini artırır (Lodesani ve Costa 2008). Timol 20 ila 30°C arasındaki sıcaklıklarda efektif bir şekilde çalışır ve 15°C'nin altında etkisini kaybeder (Imdorf ve ark. 1995). Timol bazlı uygulamalar genellikle *Varroa*'nın %50-80'ini öldürür. Ancak timol, yüksek ortam sıcaklıklarının olduğu dönemlerde uygulandığında bal arısı yavruları ve ana arılar için oldukça zararlı olabilir (Gregorc ve Planinc 2012). Timol bazlı ürünlerin kullanımına neredeyse tüm dünyada izin verilmektedir. *Varroa*'ya karşı test edilmiş yüzlerce başka uçucu yağ vardır (Imdorf ve ark., 1995). Çoğu uçucu yağın ana bileşeni monoterpenlerdir ve timol gibi bu uçucu yağların çoğu da fumigant olarak işlev görür (Imdorf ve ark., 1995). Bununla birlikte, sarımsak, karanfil ve mentol gibi diğerler uçucu yağlarda *Varroa*'ya karşı akarisit etki göstermiştir (Vimla ve Khan, 2013). Uçucu yağların etkinliği büyük ölçüde farklılık göstermektedir. Laboratuvar çalışmalarında mentol, karanfil ve origanum yağı sırasıyla %87, %96 ve %100 (Gashout ve Guzman-Novoa, 2009) ve gül ağacı ve rezene yağının her ikisi de %65 akar ölümüne neden olmuştur (Lin ve ark., 2020). Sahada, sarımsak yağı *Varroa*'nın %73'ünü (Goswami ve Khan, 2013), elektrikli buharlaştırıcılarla verilen kekik yağı %97'sini (Sabahi ve ark., 2017) ve neem yağı %85'ini (Gómez ve ark., 2016) öldürmüştür, ancak sonuncusu bal arısı larvalarını ve ana arıları olumsuz etkilemiştir. Arıcılar tarafından bal arısı kolonilerinde dikkate değer esansiyel yağ kullanımı etiket dışıdır, ihlaller genellikle yaptırımsız kalmaktadır.

9.1.4. Şerbetçi otu Beta Asitleri

Beta bitki asitleri, özellikle şerbetçiotu bitkilerinden elde edilen lupulon adı verilen bileşiklerdir. Şerbetçiotu beta asitlerinin etki şekli tam olarak anlaşılamamıştır, ancak lupulonların iki noktalı örümcek akarları *Tetranychus urticae* üzerinde kovucu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Jones ve ark., 1996). Şerbetçi otu ekstratından HopGuard® adında ticari bir preparat üretilmiştir. Özellikle Amerika’da arıcılar arasında geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Bunun iki nedeni vardır. Birincisi, sentetik akarisitlerin uygulanmasına benzer şekilde çerçeveler arasına asılan formüle edilmiş karton şeritler üzerine kolayca uygulanabilir. Ayrıca HopGuard®, sıcaklıkların yüksek olduğu yaz aylarında da kolonilere uygulanabilir (DeGrandi-Hoffman ve ark., 2012). Son olarak, şerbetçiotu beta asitleri insanlar için toksik değildir ve arılar için düşük toksisite göstermiştir. Bununla birlikte, HopGuard®’ın sahadaki etkilerine ilişkin raporlar oldukça karışıktır. Rademacher ve arkadaşları (2015) tedavi edilen kolonilerde %88’e varan akar ölümleri gözlemlerken, Vandervalk ve arkadaşları (2014) ve Gregorc ve arkadaşları (2018) sırasıyla sadece %43 ve %64’lük etkiler gözlemlenmiştir. HopGuard® şu anda yalnızca ABD ve Kanada’da kullanılmak üzere etiketlenmiştir.

9.2. Sentetik Kimyasallar

Dünya genelinde *Varroa*’yı kontrol etmek için kullanılan farklı sentetik kimyasal uygulamalar arasında dört yaygın aktif bileşen bulunmaktadır. Bunlar arasında formamidin amitraz (Apivar olarak pazarlanmaktadır), organofosfat coumaphos (en yaygın olanı Checkmite) ve iki piretroid, flumethrin (Bayvarol ve PolyVar Yellow) ve tau-fluvalinate (Apistan) bulunmaktadır. Bu akarisitler en yaygın olarak bal arısı kolonilerine, kimyasallarla emprenye edilmiş plastik şeritlerin kuluçka alanına yerleştirilmesiyle uygulanır. Arılar peteklerin yüzeyinde hareket ederken şeritlere temas eder ve böylece akarlar bu etken maddelere maruz kalır. Büyük ölçekli, ticari arıcılar genellikle bu bileşikleri kullanmayı tercih eder çünkü bunlar hızlı bir şekilde uygulanabilir ve *Varroa*’ya karşı yüksek etkinlik gösterir (Rosenkranz ve ark. 2010). Bununla birlikte, *Varroa*’nın bu etken maddelere karşı direnç gösterdiği birçok vaka rapor edilmiştir. Amitraz birçok ülkede kullanım için tescil edilmiştir. Amitraz gibi formamidinler, nöromodüle edici oktopamin reseptörünü bloke eden oktopamin taklitleridir (Casida ve Durkin, 2013). ABD’de 2013 yılında kullanım için tescil edilen Apivar, 42 gün boyunca beş kuluçka çerçevesi başına bir şerit olmak üzere kuluçka çerçeveleri arasına asılan plastik şeritler halinde formüle edilmiş amitrazdır. Birçok çalışma amitrazın *Varroosis*’e karşı etkili olduğunu göstermiştir (Gregorc ve ark., 2018) ve *Varroa*’ya karşı etkinlik %75-90 arasında

tespit edilmiştir. Son zamanlarda, ABD arıcıları arasında amitraz kullanımı, anket verilerinden elde edilen düşük kış koloni kayıpları ile ilişkilendirilmiştir (Haber ve ark., 2019). Bu nedenle, amitraz kullanımı popüler hale gelmiştir ve *Varroa*'yı kontrol etmek için dünya çapında sıklıkla kullanılmaktadır. Etkili olmasına rağmen, Apivar birçok arıcı tarafından uygun fiyatlı olarak görülmemektedir. Genellikle, arıcılar amitraz içeren diğer ürünleri satın alır ve kendi ev yapımı tedavilerini hazırlarlar, tipik olarak bir kağıt havluyu karışımlarıyla ıslatır ve kuluçka çerçevelerinin üzerine yerleştirirler. Örneğin ABD'de amitraz, 1992'den 1994'e kadar Miticure adlı bir ürün olarak yeniden tescil edilmiştir. Ancak, kolonilerde kullanım için ruhsatını kaybetmiştir (Johnson ve ark., 2010). Yüksek dozlarda amitraz, yavru sağkalımını (Tome ve ark., 2020), erkek arı sperm canlılığını (Fisher ve Rangel, 2018), ve virüs toleransını (O'Neal ve ark., 2017) olumsuz etkileyebilir. *Varroa* direnci birçok bölgede rapor edilmiştir (Kamler ve ark., 2016), ancak akar popülasyonları fluvalinate ve coumaphos'a göre amitraza çok daha uzun süre duyarlı kalmıştır. Bir organofosfat olan coumaphos, Avrupa'nın yanı sıra ABD, Kanada ve Nikaragua'da kullanım için kayıtlıdır. Coumaphos gibi organofosfatlar asetilkolinesterazı inhibe eder ve bu da sinapslarda asetil-kolinin hidrolizini önler (Casida ve Durkin, 2013). Her biri farklı formüllere sahip birkaç coumaphos bazlı ürün mevcuttur. Asuntol 50 toz olarak formüle edilmiş ve pudra şekeri ile karıştırılarak kuluçka çerçevelerinin arasına serpilerek uygulanmaktadır (Martel ve ark., 2007). Ancak, Asuntol 50 birçok arıcı için mevcut değildir. Sıvı olarak formüle edilen ve kuluçka çerçeveleri arasına damlatılarak kolonilere uygulanan Perizin gibi diğer ürünler (Blacqui  re ve ark., 2017) ve kuluçka çerçeveleri arasına asılan şeritler halinde formüle edilen CheckMite (Kast ve ark., 2020) yaygın olarak mevcuttur. Bununla birlikte, coumaphos içeren ürünler genellikle düşük etkinliğe sahiptir ve arıcılar tarafından büyük ölç  de terk edilmiştir (Haber ve ark., 2019).

Coumaphos'a karşı *Varroa* direnci dünya çapında yaygın olarak rapor edilmiştir (Medici ve ark., 2016). Coumaphos'un bal arılarının öğrenme ve hafızasını, yavru sağkalımını, ana arı sağkalımını, ana arıların spermatekalarında depolanan spermilerin canlılığını azalttığı gözlenmiştir (Dai ve ark., 2018).

Piretroidler, voltaj kapılı sodyum kanallarında sodyum taşınmasını engelleyerek akarın nörotransmisyonunu bozar ve uzun süreli kanal açıklıklarına neden olur. Bu kimyasalların başarısı, esas olarak tekrarlayan sinaptik bozuklukları başlatarak akarların kasılmasına ve bal arısı konaklarından düşmelerine neden olma yeteneklerinden kaynaklanmaktadır (Casida ve Durkin, 2013). Hem Apistan® hem de Bayvarol® ürünleri, kendi aktif bileşenleri ile emprenye edilmiş şeritler olarak formüle edilmiştir. Şeritler 6-8 hafta boyunca

kuluçka çerçeveleri arasına asılır. Apistan 1980'lerde Avrupa'da ve 1990'ların başında ve ortasında ABD'de yaygın olarak kullanılmış ve %90'dan fazla etkinliğe sahip olmuştur (Cabras ve ark., 1997). Ancak, akarın voltaj kapılı sodyum kanallarındaki mutasyonlar nedeniyle direnç sorunları yaygınlaşınca arıcılar Apistan kullanımını azaltmıştır (González-Cabrera ve ark., 2016). Akarisitlerin bal arıları üzerindeki olumsuz etkileri üzerine yapılan araştırmaların çoğu esas olarak fluvalinate üzerine odaklanmıştır. Kayda değer olumsuz etkiler arasında yavruların hayatta kalmasının azalması, daha küçük ana arıların üretilmesi, virüslere karşı duyarlılığın artması, öğrenme ve hafızanın azalması yer almaktadır (Frost ve ark., 2013). Bayvarol'un etkinliği, akarların %73-97'sini öldürerek nispeten yüksek kalmıştır, ancak Bayvarol'e karşı direnç de bildirilmiştir (Surlis ve ark., 2016). PolyVar Yellow, şerit olarak formüle edilmiş bir flumetrindir. Bununla birlikte, çerçeveler arasına asılmak yerine, kovan girişine yerleştirilir ve arıların girip çıktığı deliklere sahiptir. PolyVar Yellow, test edildiği yerlerde inanılmaz derecede etkili olduğunu kanıtlamış ve bir çalışmada akarların %99.9'unu öldürmüştür (Blacqui re ve ark. 2017). Flumethrin ile ilişkili bal arıları üzerindeki olumsuz etkiler, fluvalinate tarafından ortaya  karılanlardan  nemli  l  de daha az şiddetli g r lmektedir.

REFERANS

- Alquisira-Ram rez, E. V., Paredes-Gonzalez, J. R., Hern ndez-Vel zquez, V. M., Ram rez-Trujillo, J. A., & Pe a-Chora, G. (2014). In vitro susceptibility of Varroa destructor and Apis mellifera to native strains of Bacillus thuringiensis. *Apidologie*, 45, 707-718.
- Amiri, E., Strand, M. K., Tarpy, D. R., & Rueppell, O. (2020). Honey bee queens and virus infections. *Viruses*, 12(3), 322.
- Anderson, D. L. and Trueman, J. W. H. (2000) Varroa jacobsoni (Acari: Varroidae) is more than one species. *Exp Appl Acarol* 24:165 – 189.
- Anderson, K. E., Copeland, D. C., Erickson, R. J., Floyd, A. S., Maes, P. C., & Mott, B. M. (2023). A high-throughput sequencing survey characterizing European foulbrood disease and Varroosis in honey bees. *Scientific Reports*, 13(1), 1162.
- Annoscia, D., Brown, S. P., Di Prisco, G., De Paoli, E., Del Fabbro, S., Frizzera, D., ... & Nazzi, F. (2019). Haemolymph removal by Varroa mite destabilizes the dynamical interaction between immune effectors and virus in bees, as predicted by Volterra's model. *Proceedings of the Royal Society B*, 286(1901), 20190331.
- Aydın L (2012) Varroa İla ları ve Kontrol Programı. International III. Mu la Beekeeping and Pine Honey Congress. 1-4 Kasım, Mu la-Turkey.

- Blacqui re, T., Altreuther, G., & Krieger, K. J. (2017). Evaluation of the efficacy and safety of flumethrin 275 mg bee-hive strips (PolyVar Yellow®) against Varroa destructor in naturally infested honey bee colonies in a controlled study. *Parasitology Research*, 116(Suppl 1), 109-122.
- Boncristiani, H., Ellis, J. D., Bustamante, T., Graham, J., Jack, C., Kimmel, C. B., ... & Schmehl, D. R. (2020). World honey bee health: the global distribution of western honey bee (*Apis mellifera* L.) pests and pathogens. *Bee World*, 98(1), 2-6.
- Branco, M. R., Kidd, N. A., & Pickard, R. S. (2006). A comparative evaluation of sampling methods for Varroa destructor (Acari: Varroidae) population estimation. *Apidologie*, 37(4), 452-461.
- Cabras, P., Floris, I., Garau, V. L., Melis, M., & Prota, R. (1997). Fluvalinate content of Apistan® strips during treatment and efficacy in colonies containing sealed worker brood. *Apidologie*, 28(2), 91-96.
- Casida, J. E., & Durkin, K. A. (2013). Neuroactive insecticides: targets, selectivity, resistance, and secondary effects. *Annual review of entomology*, 58, 99-117.
- Conte, Y., Meixner, M. D., Brandt, A., Carreck, N. L., Costa, C., Mondet, F., & B chler, R. (2020). Geographical distribution and selection of European honey bees resistant to Varroa destructor. *Insects*, 11(12), 873.
- Dai, P., Jack, C. J., Mortensen, A. N., Bustamante, T. A., & Ellis, J. D. (2018). Chronic toxicity of amitraz, coumaphos and fluvalinate to *Apis mellifera* L. larvae reared in vitro. *Scientific reports*, 8(1), 5635.
- Danka, R. G., Rinderer, T. E., Spivak, M., & Kefuss, J. (2013). Comments on: "Varroa destructor, research avenues towards sustainable control". *Journal of Apicultural Research*, 52(2), 69-71.
- DeGrandi-Hoffman, G., Ahumada, F., Probasco, G., & Schantz, L. (2012). The effects of beta acids from hops (*Humulus lupulus*) on mortality of Varroa destructor (Acari: Varroidae). *Experimental and Applied Acarology*, 58, 407-421.
- Delaplane, K. S., Berry, J. A., Skinner, J. A., Parkman, J. P., & Hood, W. M. (2005). Integrated pest management against Varroa destructor reduces colony mite levels and delays treatment threshold. *Journal of Apicultural Research*, 44(4), 157-162.
- Dietemann, V., Nazzi, F., Martin, S. J., Anderson, D. L., Locke, B., Delaplane, K. S., ... & Ellis, J. D. (2013). Standard methods for varroa research. *Journal of apicultural research*, 52(1), 1-54.
- Fisher, A., & Rangel, J. (2018). Exposure to pesticides during development negatively affects honey bee (*Apis mellifera*) drone sperm viability. *PLoS One*, 13(12), e0208630.

- Flint, M. L. (2012). *IPM in practice: principles and methods of integrated pest management* (Vol. 3418). University of California Agriculture and Natural Resources.
- Fries, I., and S. Camazine. 2001. Implications of horizontal and vertical pathogen transmission for honey bee epidemiology. *Apidologie*. 32: 199–214.
- Frost, E. H., Shutler, D., & Hillier, N. K. (2013). Effects of fluvalinate on honey bee learning, memory, responsiveness to sucrose, and survival. *Journal of Experimental Biology*, 216(15), 2931-2938.
- Galvez, J. P. F., Lagrimas, R. D., Gonzales, R. M. C., Constante, J. L., & Galay, R. L. (2020). Diagnosis and Management of Varroosis in European Honey Bees, *Apis mellifera* L., (Hymenoptera: Apidae) in an Apiary. *Philippine Journal of Veterinary Medicine*, 57(1).
- Gashout, H. A., & Guzmán-Novoa, E. (2009). Acute toxicity of essential oils and other natural compounds to the parasitic mite, *Varroa destructor*, and to larval and adult worker honey bees (*Apis mellifera* L.). *Journal of apicultural research*, 48(4), 263-269.
- Gashout, H. A., Guzman-Novoa, E., Goodwin, P. H., & Correa-Benítez, A. (2020). Impact of sublethal exposure to synthetic and natural acaricides on honey bee (*Apis mellifera*) memory and expression of genes related to memory. *Journal of insect physiology*, 121, 104014.
- González-Cabrera, J., Rodríguez-Vargas, S., Davies, T. E., Field, L. M., Schmehl, D., Ellis, J. D., ... & Williamson, M. S. (2016). Novel mutations in the voltage-gated sodium channel of pyrethroid-resistant *Varroa destructor* populations from the Southeastern USA. *PloS one*, 11(5), e0155332.
- González-Gómez, R., Otero-Colina, G., Villanueva-Jiménez, J. A., Santillán-Galicia, M. T., Peña-Valdivia, C. B., & Santizo-Rincón, J. A. (2016). Effects of neem (*Azadirachta indica*) on honey bee workers and queens, while applied to control *Varroa destructor*. *Journal of Apicultural Research*, 55(5), 413-421.
- Goras, G., Tananaki, C. H., Gounari, S., Dimou, M., Lazaridou, E., Karazafiris, E., ... & Thrasivoulou, A. (2015). Hyperthermia-a non-chemical control strategy against varroa. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 66(4), 249-256.
- Gregorc, A., & Sampson, B. (2019). Diagnosis of *Varroa* Mite (*Varroa destructor*) and sustainable control in honey bee (*Apis mellifera*) colonies—A review. *Diversity*, 11(12), 243.
- Gregorc, A., Alburaki, M., Sampson, B., Knight, P. R., & Adamczyk, J. (2018). Toxicity of selected acaricides to honey bees (*Apis mellifera*) and *Varroa* (*Varroa destructor* Anderson and Trueman) and their use in controlling *Varroa* within honey bee colonies. *Insects*, 9(2), 55.

- Grindrod, I., & Martin, S. J. (2021). Spatial distribution of recapping behaviour indicates clustering around Varroa infested cells. *Journal of Apicultural Research*, 60(5), 707-716.
- Haber, A. I., Steinhauer, N. A., & vanEngelsdorp, D. (2019). Use of chemical and nonchemical methods for the control of Varroa destructor (Acari: Varroidae) and associated winter colony losses in US beekeeping operations. *Journal of Economic Entomology*, 112(4), 1509-1525.
- Imdorf, A., Bogdanov, S., Kilchenmann, V., & Maquelin, C. (1995). Apilife VAR: a new varroacide with thymol as the main ingredient. *Bee world*, 76(2), 77-83.
- Jack, C. J., & Ellis, J. D. (2021). Integrated pest management control of Varroa destructor (Acari: Varroidae), the most damaging pest of (*Apis mellifera* L.(Hymenoptera: Apidae)) colonies. *Journal of Insect Science*, 21(5), 6.
- Jack, C. J., de Bem Oliveira, I., Kimmel, C. B., & Ellis, J. D. (2023). Seasonal differences in Varroa destructor population growth in western honey bee (*Apis mellifera*) colonies. *Frontiers in Ecology and Evolution*, 11, 1102457.
- Jack, C. J., van Santen, E., & Ellis, J. D. (2021). Determining the dose of oxalic acid applied via vaporization needed for the control of the honey bee (*Apis mellifera*) pest Varroa destructor. *Journal of Apicultural Research*, 60(3), 414-420.
- Johnson, R. M., Ellis, M. D., Mullin, C. A., & Frazier, M. (2010). Pesticides and honey bee toxicity—USA. *Apidologie*, 41(3), 312-331.
- Jones, G., Campbell, C. A., Pye, B. J., Maniar, S. P., & Mudd, A. (1996). Repellent and oviposition-detering effects of hop beta-acids on the two-spotted spider mite *Tetranychus urticae*. *Pesticide science*, 47(2), 165-169.
- Kamler, M., Nesvorna, M., Stara, J., Erban, T., & Hubert, J. (2016). Comparison of tau-fluvalinate, acrinathrin, and amitraz effects on susceptible and resistant populations of Varroa destructor in a vial test. *Experimental and applied acarology*, 69, 1-9.
- Kast, C., Kilchenmann, V., & Droz, B. (2020). Distribution of coumaphos in beeswax after treatment of honeybee colonies with CheckMite® against the parasitical mite Varroa destructor. *Apidologie*, 51, 112-122.
- Kretzschmar, A., Durand, E., Maisonnasse, A., Vallon, J., & Conte, Y. L. (2015). A new stratified sampling procedure which decreases error estimation of varroa mite number on sticky boards. *Journal of economic entomology*, 108(3), 1435-1443.
- Lin, Z., Su, X., Wang, S., Ji, T., Hu, F. L., & Zheng, H. Q. (2020). Fumigant toxicity of eleven Chinese herbal essential oils against an ectoparasitic mite (Varroa destructor) of the honey bee (*Apis mellifera*). *Journal of Apicultural Research*, 59(2), 204-210.

- Lodesani, M., & Costa, C. (2008). Maximizing the efficacy of a thymol based product against the mite *Varroa destructor* by increasing the air space in the hive. *Journal of apicultural research*, 47(2), 113-117.
- Martel, A. C., Zeggane, S., Aurières, C., Drajnudel, P., Faucon, J. P., & Aubert, M. (2007). Acaricide residues in honey and wax after treatment of honey bee colonies with Apivar. *Apidologie*, 38(6), 534-544.
- Maryadele, J., Heckelman, P. E., Koch, C. B., & Roman, K. J. (2006). The Merck Index: An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, 46(7069), 78.
- Medici, S. K., Maggi, M. D., Sarlo, E. G., Ruffinengo, S., Marioli, J. M., & Eguaras, M. J. (2015). The presence of synthetic acaricides in beeswax and its influence on the development of resistance in *Varroa destructor*. *Journal of Apicultural Research*, 54(3), 267-274.
- Meikle, W. G., Sammataro, D., Neumann, P., & Pflugfelder, J. (2012). Challenges for developing pathogen-based biopesticides against *Varroa destructor* (Mesostigmata: Varroidae). *Apidologie*, 43, 501-514.
- O'Neal, S. T., Brewster, C. C., Bloomquist, J. R., & Anderson, T. D. (2017). Amitraz and its metabolite modulate honey bee cardiac function and tolerance to viral infection. *Journal of invertebrate pathology*, 149, 119-126.
- Paxton, R. J., Schäfer, M. O., Nazzi, F., Zanni, V., Annoscia, D., Marroni, F., ... & Shafiey, H. (2022). Epidemiology of a major honey bee pathogen, deformed wing virus: potential worldwide replacement of genotype A by genotype B. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife*, 18, 157-171.
- Rademacher, E., Harz, M., & Schneider, S. (2015). The development of HopGuard® as a winter treatment against *Varroa destructor* in colonies of *Apis mellifera*. *Apidologie*, 46, 748-759.
- Ramsey, S. D., Ochoa, R., Bauchan, G., Gulbranson, C., Mowery, J. D., Cohen, A., ... & vanEngelsdorp, D. (2019). *Varroa destructor* feeds primarily on honey bee fat body tissue and not hemolymph. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(5), 1792-1801.
- Rangel, J., & Ward, L. (2018). Evaluation of the predatory mite *Stratiolaelaps scimitus* for the biological control of the honey bee ectoparasitic mite *Varroa destructor*. *Journal of Apicultural Research*, 57(3), 425-432.
- Ritter, W. (1981). *Varroa* disease of the honeybee *Apis mellifera*. *Bee world*, 62(4), 141-153.
- Robi, D. T., Temteme, S., Aleme, M., Bogale, A., Getachew, A., & Mendesil, E. (2023). Epidemiology, factors influencing prevalence and level of varroosis infestation (*Varroa destructor*) in honeybee (*Apis mellifera*) colonies in different

- agroecologies of Southwest Ethiopia. *Parasite Epidemiology and Control*, e00325.
- Rosenkranz, P., Aumeier, P., & Ziegelmann, B. (2010). Biology and control of Varroa destructor. *Journal of invertebrate pathology*, 103, S96-S119.
- Sabahi, Q., Gashout, H., Kelly, P. G., & Guzman-Novoa, E. (2017). Continuous release of oregano oil effectively and safely controls Varroa destructor infestations in honey bee colonies in a northern climate. *Experimental and Applied Acarology*, 72, 263-275.
- Salkova, D., & Gurgulova, K. (2022). Detection of Varroa destructor Mite and Nosema spp. in Bee Samples From Bulgaria. *Bee Studies*, 14(1), 21-26.
- Schneider, S., Eisenhardt, D., & Rademacher, E. (2012). Sublethal effects of oxalic acid on Apis mellifera (Hymenoptera: Apidae): changes in behaviour and longevity. *Apidologie*, 43, 218-225.
- Smith, J., Cleare, X. L., Given, K., & Li-Byarlay, H. (2021). Morphological changes in the mandibles accompany the defensive behavior of Indiana mite biting honey bees against Varroa destructor. *Frontiers in Ecology and Evolution*, 243.
- Spivak, M., & Downey, D. L. (1998). Field assays for hygienic behavior in honey bees (Hymenoptera: Apidae). *Journal of economic entomology*, 91(1), 64-70.
- Surlis, C., Carolan, J. C., Coffey, M. F., & Kavanagh, K. (2016). Proteomic analysis of Bayvarol® resistance mechanisms in the honey bee parasite Varroa destructor. *Journal of Apicultural Research*, 55(1), 49-64.
- Tome, H. V., Schmehl, D. R., Wedde, A. E., Godoy, R. S., Ravaiano, S. V., Guedes, R. N., ... & Ellis, J. D. (2020). Frequently encountered pesticides can cause multiple disorders in developing worker honey bees. *Environmental Pollution*, 256, 113420.
- U.S. Department of Agriculture, (2017). <https://www.ars.usda.gov/northeast-area/beltsville-md-barc/beltsville-agricultural-research-center/bee-research-laboratory/docs/ccd-overview/>.
- Vandervalk, L. P., Nasr, M. E., & Dosdall, L. M. (2014). New miticides for integrated pest management of Varroa destructor (Acari: Varroidae) in honey bee colonies on the Canadian prairies. *Journal of economic entomology*, 107(6), 2030-2036.
- Vilarem, C., Piou, V., Vogelweith, F., & Vétillard, A. (2021). Varroa destructor from the laboratory to the field: Control, biocontrol and ipm perspectives—A review. *Insects*, 12(9), 800.
- Vimla, G., & Khan, M. S. (2013). Management of varroa mite, Varroa destructor by essential oil and formic acid in Apis mellifera Linn. colonies. *Journal of Natural Products (India)*, 6, 206-210.

- Wagoner, K. M., Millar, J. G., Schal, C., & Rueppell, O. (2020). Cuticular pheromones stimulate hygienic behavior in the honey bee (*Apis mellifera*). *Scientific Reports*, 10(1), 7132.
- Wantuch, H. A., & Tarpy, D. R. (2009). Removal of drone brood from *Apis mellifera* (Hymenoptera: Apidae) colonies to control *Varroa destructor* (Acari: Varroidae) and retain adult drones. *Journal of economic entomology*, 102(6), 2033-2040.