

VETERİNER HEKİMLİK ALANINDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Editörler

Prof. Dr. Gülşen Goncagül

Doç. Dr. Elçin Günaydın

Veteriner Hekimlik Alanında Güncel Yaklaşımlar

Editörler

Prof. Dr Gülşen Goncagül

Doç. Dr. Elçin Günaydın

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Prof. Dr. Gülşen Goncagül & Doç. Dr. Elçin Günaydın

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Mart, 2025

Yayımcı Sertifika No
45813

Matbaa Sertifika No
47381

ISBN
978-625-6634-77-0

©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.platanuskitap.com
e-mail: platanuskitap@gmail.com



PLATANUS PUBLISHING®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	5
Arpalamanın At Yetiştiriciliği Üzerine Olumsuz Etkileri Yavuzkan Paksoy & Ömer Barış İnce & Ali Ekber Ün	
BÖLÜM 2.....	19
Keçilerde Gebelik Sürecini Etkileyen Faktörler Ömer Barış İnce & Yavuzkan Paksoy	
BÖLÜM 3.....	35
Veteriner Hekimlikte Kullanılan Biyolojik Tıbbi Ürünler Murat Çelebi	

BÖLÜM 1

Arpalamanın At Yetiştiriciliği Üzerine Olumsuz Etkileri

Yavuzkan Paksoy¹ & Ömer Barış İnce² &
Ali Ekber Ün³

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Yüksekokul At Yetiştiriciliği ve Antrenörlüğü Programı, Ereğli, 42310 Konya, Türkiye. ORCID: 0000-0002-0935-7693

² **Doç. Dr.**, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, 42310, Ereğli, Konya, Türkiye. ORCID: 0000-0001-8302-9607

³ Öğretim Görevlisi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Yüksekokulu, Atçılık Bilimi ve Antrenörlüğü Programı, Ankara-Türkiye. ORCID: 0000-0001-5733-2039

GİRİŞ

Makineleşme ve teknolojinin gelişmesiyle birlikte günümüzde atların kullanım amacı değişmiştir. Ortalama 5000 yıl önce evcilleştirilmiş at, önceleri tarım, ulaşım, besin maddesi ve savaş aracı olarak kullanılmaktaydı. Günümüzde ise hobi ve sportif amaçlarla yetiştirilmektedir. Sportif amaçlarla yetiştirilen atlar hipodromlarda düz koşu ve binicilik tesislerinde engel atlama müsabakalarında yarıştırmaktadır. Düz koşularda genellikle sıcakkanlı atlar arasında bulunan Arap ve İngiliz atları tercih edilmektedir. Düz koşularda bu atların sürati ile performansı ölçülmektedir. Engel atlama müsabakalarında ise sıcakkanlı atların yanı sıra ılıkkanlı atlarda kullanılmaktadır. Düz koşudan farklı olarak engel atlama sporunda atların mizacı ve sıçrama kabiliyeti çok önemlidir (Akçapınar ve Özbeyaz, 1999; Hayat, 2013).

Sportif amaçlarla müsabakalarda yarıştıran atların yüksek miktarda proteine ihtiyacı vardır ve enerji tüketimleri fazladır. Bu sebeple, vitamin, mineral ve protein bakımından zengin rasyonlarla beslenirler. Bu zengin rasyonlar bazen sindirilemez ve bunun sonucunda atlarda metabolik hastalıklar meydana gelebilir. Bu metabolik hastalıkların en yaygın ve önemlisi arpalamadır (Hayat, 2013; Yıldız ve Altıntaş, 2011).

ARPALAMANIN TANIMI

Yüksek miktarda tahıl tüketen atlarda arpalama ve kabızlık gibi sindirim sistemi ve metabolizmayı bozan problemler meydana gelebilir. Bu nedenle atların rasyonları sık sık öğünler halinde verilmelidir. Yem değişikliği ya da yem miktarının artırılması yapılacaksa, bu kademeli olarak yapılmalıdır (Yıldız ve Altıntaş, 2011). Arpalama asıl adıyla laminitis; tırnakta bulunan lamina adı verilen yaprak dokuların yangısıdır. Myopati, azotüri ve arpalama gibi birçok ortopedik ve metabolik hastalıklar beslenme dengesizlikleri, yetersiz gıda ve aşırı tahıl tüketimi kaynaklı kötü yönetim stratejilerinin bir sonucudur (Hayat, 2013). Arpalama metabolik bir bozukluktur ve en çok tırnağı etkiler. Alt ekstremitelerde biranda kan miktarının artmasından dolayı dijital arterlerde nabız artışı meydana gelmektedir. tedavi edilmeyen ileri vakalarda ayak kemiği aşağıya doğru dönerek, tırnak kapsülü düşebilir (Hayat, 2013; Yücel ve Özsoy, 1999).

Enfeksiyon ya da aseptik koşullar sebebiyle tırnak tabanında ve lümeninde yangı oluşur. Oluşan hemorojik eksudat, kan serumu ile birleşince tırnak dokularına dayanılmaz ağırlı bir baskı oluşturur. Bunun en önemli sebebi at tırnağının anatomik yapısından dolayı bölgenin artan kan basıncına karşın genişleyememesidir. Dokularda geri dönüşü olmayan tahribat ve değişimler

meydana gelir. Arpalama genellikle ön iki ayağı etkilese de arka ayakları etkilediği vakalar bildirilmiştir (Hayat, 2013; Umacılar ve Gülşen, 2005).

Tane yemlerin fazla tüketilmesi, ani yem değişimi, yanlış idman, yüksek dozda ilaç kullanımı, küflü yem ile besleme ve kötü zemin arpalamanın en önemli sebepleri arasında sayılabilir. Sindirim sistemini etkileyen kolik ve zehirlenme olayları da nedenler arasındadır. Sık görülen kilo değişimleri ve hormon dengesizlikleri nadir de olsa arpalamaya sebep olabilir (Pollit ve Viser, 2010; Yavuz, 2015; Yiğit ve ark., 2015).

ARPALAMANIN KLİNİK BULGULARI

Her ne kadar tırnaklardaki basınç kaynaklı topallıkla karakterize olan arpalama hastalığı, ortopedik bir rahatsızlık gibi düşünülse de, sindirim sistemi kaynaklı metabolik bir hastalıktır. Bu nedenle atta genel bir enfeksiyon görülür ve istenmeyen anormal davranışlar meydana gelir. Bu anormal davranışlar arasında; iştahsızlık, durgunluk, huzursuzluk, kafayı yere düşürme, inleme ve hızlı solunum görülebilir. Topallığın henüz başlamadığı ilk safhada hastalığın teşhisini koymak oldukça güçtür (Gomez ve ark., 2023; Passos ve ark., 2023). Uzman bir veteriner hekim tarafından yapılan harici muayene ve daha sonrasında kan testleri teşhise yardımcı olmaktadır. Topallığın başladığı ileriki safhada tırnak muayene pensine atın tepki vermesi, tırnakta ateş hissedilmesi ve radyolojik muayene kesin teşhis için yeterlidir (Rose ve Hodgson, 2004; Skelton ve ark., 2024). Tedavi edilmeyen durumlarda falanks 3 kemiği aşağıya doğru dönerek, tırnağın altından dışarıya çıkmaya çalışır. Bu evrede at adım dahi atmaz istemez ve tırnağın altında yumuşaklık hissedilir. Laboratuvar bulgusunda eritrosit ve lökositlerde hızlı düşüş ya da artış görülebilir. Karaciğer ve kas enzimleri başta olmak üzere antibiyogram sonuçlarında dalgalanmalar gözlemlenir. Radyolojik bulgularda falanks 3'ün rotasyonu gözlenirse, atın spor hayatının bittiği anlamına gelir (Rose ve Hodgson, 2004; Skelton ve ark., 2024).

ARPALAMAYA NEDEN OLABİLECEK ENFEKSİYONLAR

At laminitisi birden fazla tetikleyiciden kaynaklanabilir, ancak hastalığın en sık görülen vakaları endokrinopati ve metabolik sorunlarla ilişkili olanlardır. Burada, bu hastalıkla ilişkili metabolik risk faktörlerini açıklamaya ve bu hayvanları yönetmek için neler yapılabileceğine odaklanacaktır. Endokrin veya metabolik ilişkili laminit geliştirmeye yatkın atların genellikle daha önce endokrin sorunları geçmişiyle karakterize olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, yüksek serum insülin ve trigliserit konsantrasyonlarından ve genellikle yapısal olmayan karbonhidratlar açısından zengin diyetlerle ilişkili insülin direncinden de

etkilenebilirler. Laminitis yüksek şeker alımıyla ilişkili olduğundan, hayvanın diyetini etkili bir şekilde yönetmek, hastalığın gelişme riskini azaltmada önemli bir faktördür. Hayvanı rahat tutmak için uygun toynak bakımı sağlamak ve ağrıyı etkili bir şekilde yönetmek de önemlidir.

Çeşitli gastrointestinal sistem bozuklukları laminit gelişimi için risk faktörleri olarak tanımlanmış olsa da, bu ve diğer sistemik hastalıkların ayaklarda lameller hasarına neden olduğu kesin mekanizmalar bilinmemektedir. Şiddetli laminitisi olan atlar için kötü prognoz, hastalıkla ilişkili şiddetli ve kronik ağrı belirtileri ve laminitik atlara sahip sahiplerin mali ve duygusal harcamaları, laminitin tedavisinden ziyade önlenmesine önemli çaba gösterilmesi gerektiğini göstermektedir.

Metabolik İlişkili Laminitis

At araştırmacıları, laminit gelişiminin bir öngörücüsü olarak hizmet edebilecek atlarda insülin direncini çalışmışlardır. Atlarda insülin direncini değerlendiren en eski vakalardan biri 1983 yılında Coffman ve Colles tarafından tamamlanmıştır. Bu çalışma, altı laminitik hayvandan oluşan bir grupta insülin direncini değerlendirmiş ve bunu laminitik olmayan bir kontrol grubuyla karşılaştırmıştır. Hayvanlara intravenöz insülin enjeksiyonu yapılmış ve enjeksiyondan sonraki beş saatlik bir süre boyunca birden fazla kan örneği alınmıştır. Kan örneklerinin analizi, laminitik hayvanların birden fazla deneme boyunca insüline karşı önemli ölçüde daha az duyarlı olduğunu göstermiştir. (Coffmann ve Colles, 1983). Bu çalışmanın sonuçları insülin direnci ile laminit arasında bir bağlantı olduğunu öne sürerken, laminit ile ilişkili olan ve bir hayvanı hastalığa yatkın hale getirebilecek birçok ek özellik vardır.

Araştırmacılar daha önce akut mera ilişkili laminit yaşamış bir hayvan test grubunda insülin duyarlılığını değerlendirdiler ve bulguları laminitik olmayan bir kontrol grubuyla karşılaştırdılar. Veriler, laminitik hayvanların laminitik olmayan kontrol hayvanlarına göre önemli ölçüde daha fazla insülin direnciyle karakterize edildiğini göstermektedir (Bailey ve ark., 2007).

Araştırmacılar, insülin direnci, telafi edici insülin salgılama tepkisi, hipertrigliseridemi ve boyun ve kuyruk başında yağ dokusu birikimiyle birlikte, vücut kondisyon puanı (BCS)'nın altı veya daha fazla olmasıyla karakterize edilen obeziteye ilişkin risk faktörlerinden üç veya daha fazlasının bir kombinasyonunun bir hayvanı prelaminitik metabolik sendromdan (PLMS) etkilendiği olarak sınıflandırdığını belirlediler (Treiber ve ark., 2006).

Beslenme Faktörleri

Araştırmacılar ve at profesyonelleri arasında, bir hayvanın diyetinin laminit gelişiminde rol oynadığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Nişasta ve fruktan gibi yüksek konsantrasyonlarda karbonhidratların uygulanmasının deneysel olarak atlarda laminitin neden olduğu bilinmektedir (Pollitt ve ark., 2003). Bu maddelerin, diğer karbonhidratlar arasında, mera otlarında bulunması nedeniyle, laminit vakalarının merada tutulan yatkın hayvanlarda daha yüksek olması muhtemeldir. Pollitt ve ark. (2003), 3,75 kg fruktan dozunun laminit gelişimine yol açtığını gözlemlemiştir. Fruktan, genellikle birçok at için yem kaynağı sağlayan serin mevsim mera otlarında biriken bir karbonhidrattır. Fruktanı içeren ve meraların karbonhidrat içeriğini değerlendiren bir dizi çalışma yapılmıştır. İnsülin direncini değerlendirmenin yanı sıra, Treiber ve ark., (2006) çalışması merayı nişasta ve şeker içeriği açısından örnekledi ve analiz etti. Örneklerin analizi ve Mart ayında alınan örneklerle karşılaştırıldığında Mayıs ayında alınan örneklerde önemli ölçüde daha fazla nişasta içeriği olduğunu gösterdi. Bu bulgu, laminitik hayvanlarda görülen artan insülin direncine katkıda bulunabilir. Bailey ve ark. (2007) tarafından yapılan çalışması ayrıca fruktanın insülin konsantrasyonları üzerindeki etkilerini değerlendirdi. Hayvanlar, meradan çıkarılıp çayır otu diyetiyle beslenmeden önce en az iki hafta merada tutuldu. Kan örnekleri saman diyetine başlamadan önce ve saman diyetine başladıktan bir, iki, beş ve yedi gün sonra toplandı. Mera ve saman da karbonhidrat içeriği açısından örnekledi ve analiz edildi. Kontrol midillileri, meradan saman diyetine geçişte insülin konsantrasyonlarında önemli bir değişiklik göstermedi. Buna karşılık, laminitik hayvanlar saman diyetine başlamadan önce kontrol hayvanlarından önemli ölçüde daha yüksek insülin konsantrasyonları gösterdi.

Karbonhidrat alımının insülin direnci, laminitis ve diğer metabolik sorunların gelişiminde etkileri olduğu açıktır. Bu gerçek, atlara verilen yemlerin karbonhidrat içeriğinin çeşitli faktörlere bağlı olması nedeniyle bir dizi zorluk ortaya çıkarmaktadır. Şekerler ve karbonhidratlar fotosentez sonucunda üretilir. Büyüme ve üretkenlik zamanlarında bitki için yakıt olarak kullanılırlar, ancak aynı zamanda aşırı miktarda üretilir ve ihtiyaç duyulana kadar depolanırlar. Bu nedenle, bir bitkinin karbonhidrat içeriği, bitkinin belirli bir andaki üretkenliğine bağlı olarak değişebilir (Longland ve Byrd, 2006). Karbonhidrat üretimi fotosenteze ve güneş ışığının varlığına bağlı olduğundan, bitki karbonhidrat içeriğinde gün boyunca dalgalanmalar gözlemlenmiştir. Tipik bir örüntü, karbonhidrat içeriklerinin sabah saatlerinde arttığını, öğleden sonra geç saatlerde ve akşamın erken saatlerinde maksimuma ulaştığını ve gece boyunca azaldığını gösterir (Longland ve Byrd, 2006). Ayrıca, karbonhidrat konsantrasyonlarının

bitkinin üretkenliği dalgalandıkça mevsimsel olarak değiştiği de bilinmektedir. Tipik olarak, karbonhidrat konsantrasyonları ilkbaharın sonlarında en yüksek, sonbahar aylarında orta ve mevsim ortasında en düşük seviyededir (Waite ve Boyd, 1953). Günlük ve mevsimsel dalgalanmalara ek olarak, bitki karbonhidrat içeriği diğer çevresel faktörlerden de etkilenebilir. Bitki büyümesini ve üretkenliğini engelleyen ancak fotosentezi etkilemeyen koşullar daha yüksek karbonhidrat konsantrasyonlarına neden olur. Buna karşılık, bitki büyümesini destekleyen koşullar daha düşük karbonhidrat konsantrasyonlarına neden olur (Longland ve Byrd, 2006). Örneğin, çevre sıcaklığı bitki büyümesi için uygun bir aralığın altına düşebilir, ancak fotosentez nişasta ve şeker üretmeye devam edecektir (Henion ve Molly, 2019).

Yönetim Stratejileri

Yatkın hayvanlarda laminitin etkilerini azaltmak ve sağlıklı bir hayvanın prelaminitik metabolik sendrom (PLMS) geliştirme şansını engellemek için kullanılabilecek çeşitli yönetim stratejileri vardır. Laminitin artan mera ve karbonhidrat tüketimiyle bağlantılı olması nedeniyle, risk altındaki hayvanları yönetmenin genel hedefi karbonhidrat alımını sınırlamaktır. Bu, meraları ve hayvanları yönetmek için çeşitli teknikler kullanılarak yapılabilir. Meralar, bitkide bulunan karbonhidrat miktarını etkili bir şekilde azaltmak için yönetilebilir. Meralar, daha düşük karbonhidrat konsantrasyonları biriktirdiği gösterilen bitki türlerini içermeli, yeterli bitki büyümesini teşvik etmek için toprak gübrelemesi ve su kalitesi korunmalı ve mera otları biçme veya otlatma yoluyla kısa tutulmalıdır (Longland ve Byrd, 2006). Mera ve saman da karbonhidrat içeriğini ve besin değerini belirlemek için örneklenmeli ve analiz edilmeli ve bu sonuçlar bireysel hayvanların enerji ihtiyaçlarına dayalı rasyonlar geliştirilirken dikkate alınmalıdır. Laminitise yatkın veya bundan etkilenen hayvanları yönetirken özel olarak dikkate alınmalıdır. Bu hayvanların karbonhidrat alımını sınırlamak, mera yerine öncelikle saman içeren bir diyetle besleyerek yapılabilir. Yem örneklerinin analizi, çayır otlarıyla karşılaştırıldığında çayır otunda karbonhidratların önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. (Bailey ve ark., 2007). Bu hayvanlara verilen tahıl konsantrelerinin miktarı da sınırlandırılmalıdır. Atlar şekeri oldukça lezzetli bulur ve birçok yem şirketi bunu kendi avantajlarına kullanarak yemin şeker ve nişasta içeriğini artırır. Bu nedenle, yatkın hayvanlara bu konsantreleri vermekten kaçınılmalıdır (Longland ve Byrd, 2006). Meraya çıkarılan hayvanların karbonhidrat alımını sınırlamak, risk altındaki hayvanlarda otlatma ağızlıkları kullanılarak yapılabilir. Bu ağızlıklar, hayvanın sürüsüyle birlikte dışarı çıkarılmasına izin verirken mera ve karbonhidrat tüketimini en aza indirir. Etkilenen hayvanlar ayrıca, mera

otlarındaki nişasta içeriğinin en düşük olduğu sabahın erken saatlerinde meraya çıkarılabilir veya kuru arazi padoklarına çıkarılabilir (Henion ve Molly, 2019). İnsülin direnci ve laminitis gelişimi, vücut skor indeksi ve bireylerin şişmanlığıyla ilişkili olduğundan, obeziteyle ilişkili metabolik etkileri azaltmak için uygun bir vücut ağırlığı korunmalıdır. Bu, etkili bir diyet ve egzersiz programı uygulanarak ve takip edilerek yapılabilir. Her hayvanın enerji ihtiyacı, bazal metabolizma hızına ve iş yüküne göre belirlenmelidir.

ARPALAMANIN TEDAVİSİ

Tedavide ilk hedef ağrının şiddetini azaltarak atı rahatlatmak, ateşi düşürmek ve distal falanks rotasyonunu engellemektir. Medikal tedavide; ağrı kesici (Fluniksin meglumin, Metamizol sodyum), antibiyotik (Penisilin, Streptomisin, Gentamisin), mide koruyucu (Sukralfat, simetikon, vazelin likit), Sıvı takviyesi (İzotonik, Laktatlı Ringer, Dekstroz), vitamin (Vitamin B kompleksi, Vitamin C), kan sulandırıcı (Heparin) ve DMSO kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra teşhis koyulduktan itibaren bacaklara soğuk duş ve buz kompresleri yapılır. Her gün 3 saat sabah, 3 saat akşam bir kovanın içine koyulan 100 cc kurşun suyu %2 (Galenik) daha da soğutsun diye 5 L suya dökülür. Laminitisin etkilediği ön iki tırnağın sümbük bölgeleri törpülenir. Ön iki tırnağın nalları sökülerek tırnakların ucundaki baskıyı azaltmak amacıyla nallar ters çakılır. Tırnakların yangısını azaltmak için her gün rivanollu su ile yıkanır. Şeker ve batikon karışımı pamukla desteklenerek tırnak altları bandaja alınır. Böylece atın bastığı bölgenin yumuşak olması sağlanarak ağrının hafifletilmesi hedeflenir (Gomez ve ark., 2023).

3. günün sonunda subakut evre başlamaktadır. 4 tırnağında ökçe kısmı yükselttilerek kalp şeklinde özel arpalama nalı çakılır. L/M yönlü radyografik görüntü 4. gün çekilerek falanks 3 te herhangi bir rotasyon olup olmadığına bakılır. 8. gün radyografik, hemogram ve antibiyogram tetkikleri yenilenerek hastalığın seyri takip edilir (Rose ve Hodgson, 2004; Skelton ve ark., 2024).

ARPALAMANIN MADDİ VE MANEVİ KAYIPLARI

Arpalama; atların ayaklarında, özellikle tırnak ve hassas dokuda meydana gelen bir rahatsızlık olup, genellikle sürekli sert zemin üzerinde çalışma, uzun süreli soğuk su tüketimi ve metabolik sorunlar gibi etmenlerle ilişkilidir. Atlarda arpalama ülkelerin ekonomisine ve at sahiplerine maddi ve manevi kayıplar yaşatmaktadır. Atlarda maddi kayıplar hem doğrudan sağlık giderleriyle ilgili olabileceği gibi, hem de atların performansı, verimliliği ve ticari değeri üzerinden dolaylı etkiler yaratabilir. At sahipleri atlarının bakımını üstlenip onlarla birlikte sürekli vakit geçirdiğinden dolayı iki canlının arasında sevgi temelli duygusal bir

bağ ve iletişim kurulur. Atlarında sağlık problemlerinin oluşması at sahiplerinde duygusal ve psikolojik anlamda olumsuz etkiler meydana gelir. Bu etkiler maddi ve manevi olarak birçok kayıpları da beraberinde getirir (Ün ve Akbenli 2020).

Maddi kayıplar;

Veteriner Masrafları: Arpalama tedavi edilmezse, atın ayakları üzerinde büyük bir baskı ve ağrı oluşur. Bu durum veteriner hizmetlerine olan ihtiyacı artırır, tedavi sürecini uzatır ve masrafları artırır.

İş Gücü Kayıpları: Atın ayakları zarar gördüğünde, normal işlevlerini yerine getiremez, bu da atın çalışma süresinin azalmasına ve iş gücü kayıplarına yol açar.

Atın Değer Kaybı: Arpalama sonucu atın spor verimliliği düşer, bu da potansiyel alıcılar için atın değerini azaltır. Dolayısıyla bu durumda atın satış değeri de düşebilir.

Tedavi Süresi ve Uzun Rehabilitasyon: Arpalama erken teşhis edilemez ve uygun tedavi yapılmazsa iyileşme süreci uzun olabilir. Bu durum atın ruhsal olarak geç toparlanacağı ve atın iş gücünden ile performansından uzun süre yararlanılamayacağı anlamına gelir.

Atın Performans Kaybı: Arpalama, atın çalışma kapasitesini azaltarak yarışlar veya diğer kullanım alanlarında performans kaybına neden olabilir.

Manevi kayıplar ise;

Atın İyileşme Süreci: Arpalama, atlar için ciddi bir rahatsızlık olup, iyileşme sürecinin zor olması ve uzun süre alması nedeniyle hem at sahiplerini hem de atın kendisini bedensel ve fiziksel anlamda yorarak sürecin yıpratıcı olmasına sebep olmaktadır.

At ve Sahibi Arasındaki Bağ: Atın hareket kısıtlaması, huzursuzluğu ve acı çekmesi, sahibinin atıyla olan bağını etkileyerek, at sahiplerinde endişe ve kaygı yaratabilir. Bu durumda da at ile sahibi arasındaki duygusal bağ kesintiye uğrayarak iki canlı arasına mesafe girmesine neden olabilmektedir.

Zihinsel Stres: Atlar arpalama sonucu oluşan acı veya rahatsızlık nedeniyle huzursuz olabilir. Bu durumda sürekli dikkat ve özen gerektiren at bakımı at sahipleri ve bakıcıları için stres kaynağı olabilir.

Yarış Katılımının Azalması: Arpalama nedeniyle spor atının performansı düşerse, yarışlara katılım sınırlandırılabilir. Bu da at sahibinin profesyonel anlamda spor hayatından uzak kalarak manevi tatminini olumsuz etkileyebilir.

ALINABİLECEK ÖNLEMLER

Atlarda arpalama (laminitis) rahatsızlığında maddi ve manevi kayıplarının önlenmesi için çeşitli önlemler alınabilir. Bu önlemlerde hem fiziksel sağlık hem de manevi açıdan atların refahı ve verimliliğini artırma hedeflenmelidir.

Arpalamada önlemler;

Sert zemin üzerinde çalışma süresinin sınırlandırılması: Arpalama genellikle sert zeminlerde uzun süreli çalışma nedeniyle oluşur. Atların daha yumuşak ve doğal zeminlerde çalışması, tırnak ve ayak yapılarının zorlanmasını engelleyerek eklem yapılarının korunmasını da sağlar.

Koşullara göre uygun zemin seçimi yapılması: Atlar padoklar da gezerken ve antrenman yaparken, mümkünse yumuşak doğal ve uygun sulanarak düzlenmiş zeminlere bırakılmalı, bu zeminler atın sağlığını korumak için iklim ve hava şartlarına göre değiştirilebilmelidir (Ün, 2023).

Tırnağın düzenli kontrol ve bakımının yapılması: Atların tırnakları düzenli olarak kesilmeli ve bakımları yapılmalı, uygun zamanda nal değişimi gerçekleştirilmelidir. Tırnaklarda aşırı yıpranma, çatlama veya zedelenme durumu varsa, bu durumlar günlük kontrollerle önden fark edilmeli ve iltihap ya da tahriş gibi durumlar olduğunda gerekli koruyucu önlemler alınmalı ya da uygun tedavi yapılmalıdır.

Soğuk ve sıcak su kullanımının sınırlandırılması: Arpalamanın yaygın nedenlerinden biri soğuk su içmek olabilir. Çalışma sonrası atlara soğuk su verilmesi yerine, ılık su sağlanması, atların metabolizmalarını daha dengeli tutabilir. Ayakların aşırı sıcak suyla yıkanması kan dolaşımını olumsuz etkileyerek kemik ve eklemlerde alışılmadık durumlar oluşturarak ayak sağlığını bozarak arpalama gibi rahatsızlıkları tetikleyebilir.

Su tüketiminin izlenmesi: Atların içme suyu düzenli olarak izlenmeli, pratik olması sebebiyle otomatik sulama sistemi tercih edilmeli, kova ile sulama yapılacaksa su verilecek saatler önden belirlenerek en az üç öğün temiz su tedariki yapılmalıdır. Ayrıca suyun uygun mineral içeriğine sahip olduğundan emin olunmalı ve fazla soğuk su tüketimi engellenmelidir (Ün ve Paksoy 2024).

Dengeli beslenme ile metabolik sorunların önlenmesi: Arpalama sıklıkla metabolik sorunlardan kaynaklanabilir. Özellikle fazla şekerli veya nişastalı yemler, atın metabolizmasını olumsuz etkilediği için yüksek karbonhidrat içeren diyetlerden kaçınılmalıdır.

Mineral ve vitamin desteği yapılması: Atlara doğru besin takviyeleri sağlanarak, vücutlarının ve bağışıklık sistemlerinin sağlıklı çalışması desteklenmelidir. Özellikle, ayak sağlığın güçlendirecek kalsiyum, fosfor ve diğer minerallerin dengeli şekilde verilmesi önem taşımaktadır.

Sıcak iklimlerde gerekli önlemlerin alınması: Sıcak hava koşullarında, padok ve çalışma alanlarında gölgelik alanların oluşturulması ve kapalı alanlarda gerekli havalandırma sağlanarak atların vücut sıcaklıklarını düzenlemeye yönelik önlemler alınmalıdır. Bu şekilde vücudun aşırı ısınması önlenerek iç denge korunmalıdır.

Düzenli veteriner kontrolü yapılması: Atlarda herhangi bir hastalık belirtisi fark edildiğinde (örneğin hareket kısıtlılığı, sancı veya huzursuzluk) hemen veteriner müdahalesi sağlanmalı, hastalık belirtisi olmadığında da düzenli olarak bir veterinere gösterilmeli, özellikle ayak sağlığına ve tırnak yapısına dikkat edilmelidir. Koruyucu ve tedavi edici hekimlik yöntemleri uygulanarak hastalık varsa erken teşhis ile hastalığın ilerlemesi önlenmelidir (Ün ve Özsoy 2024).

Antrenman ve dinlenme dengelemesi: Atların aşırı yüklenmelerine izin verilmemeli, antrenman programları atların yaşına, cinsiyetine, iklim ile hava koşullarına ve yapılan spor branşına göre uygun şekilde düzenlenmelidir. Dinlenme, iyileşme sürecini hızlandırması ve kasların zarar görmesini engellediği için idmanlarla bir arada yapılmalıdır. Uzun süreli idmanlardan sonra atların yeterli dinlenmeye geçmeleri sağlanmalı, egzersiz ve dinlenme süreleri atın sağlık durumuna göre şekillendirilmelidir. Uygun nal ve tırnak koruyucu malzeme kullanılması: Sert zeminlerde çalışan atlar için, uygun tırnak koruyucu ayakkabılar veya özel ayak pedleri kullanılarak ayakların daha fazla baskıya uğraması engellenmeli, tırnaklar uygun açılarda kesilerek nallar atın tırnak yapısına göre uygun büyüklükte ve özelliklerde seçilmelidir (Ün ve Akbenli 2020).

Streslen kaçınılması ve sosyalleşme ihtiyacının karşılanması: Atlar doğal yaşamına en yakın şekilde bakılmalı, bunun için ruhsal sağlıklarını dengede tutmak amacıyla padok ve arazi gibi özel olarak tasarlanmış doğal ortamlarda serbest dolaşım imkânı sağlanmalı, bu ortamlarda diğer atlarla oyun oynama ya da tımar yapma gibi rahatlatıcı aktivitelerle stres seviyelerinin düşürülmesi

sağlanarak fiziksel ve ruhsal sağılıkları korunmalıdır. Ayrıca atlar gürültülü ve aşırı kalabalık ortamlardan uzak tutularak stresli bir çalışma ortamından kaçınılmalıdır (Ün, 2023).

Atlarda arpalamanın önlenmesi için alınacak tüm bu önlemler, hem atın bedensel ve ruhsal sağılığını korumaya hem de sahibi açısından maddi ve manevi kayıpları önlemeye yardımcı olacaktır.

SONUÇ

Sonuç olarak; arpalama tam olarak sebebi bilinmeyen bir hastalık olup erken teşhis, uygun tedavi, koruyucu hekimlik ve sabır ile iyileşme sağlanabilen bir hastalıktır. Hastalığın tedavi sürecinin uzun ve masraflı olması çoğunlukla yetiştiricilerin atçılık sektörüne olan ilgisini azaltmaktadır. Hastalığın ekonomik etkilerinin azaltılması erken teşhis ve tedavinin yanı sıra tecrübeli veteriner hekim ve personel varlığına bağlıdır. Bu çalışmanın arpalama problemini geniş bir perspektif ile ele aldığı, meslektaşlara ve yetiştiricilere bir rehber niteliği taşıdığı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Akçapınar, H., ve Özbeyaz, C. (1999). *Hayvan Yetiştiriciliği Temel Bilgileri*. Ankara: Kariyer Matbaacılık Ltd. Şti.
- Bailey, S. R., Menzies-Gow, N. J., Harris, P. A., Habershon-Butcher, J. L., Crawford, C., Berhane, Y., Boston, R. C., ve Elliot, J. (2007). Effect of dietary fructans and dexamethasone administration on the insulin response of ponies predisposed to laminitis. *JAVMA*, 23 (9), 1365-1371.
- Coffman, J. R., ve Colles, C. M. (1983). Insulin tolerance in laminitic ponies, *Can J. Comp. Med.*, 47, 347-351.
- Gomez, D. E., Dunkel, B., Renaud, D. L., Arroyo, L. G., Schoster, A., Kopper, J. J., Byrne, D., ve Toribio, R. E. (2023). Survival rates and factors associated with survival and laminitis of horses with acute diarrhoea admitted to referral institutions. *Equine veterinary Education*, 56(5), 970-981.
- Grenager, N. (2024). Understanding, diagnosing and managing endocrinopathic laminitis. *UK-Vet Equine*, 8, 1.
- Hayat, A. (2013). Atlarda yanlış beslenme sonucu topallığa sebep olan hastalıklar, *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2 (1), 54-60, Ret rieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/huutd/issue/29576/317285>
- Henion, M. C. (2019). "A Review of Equine Laminitis: Risk Factors and Predispositions". Honors Theses and Capstones. 448.
- Longland, A. C., ve Byrd, B. M. (2006). Pasture nonstructural carbohydrates and equine laminitis. *J Nutr.*, 136(7), 2099-2102. doi: 10.1093/jn/136.7.2099S. PMID: 16772510.
- Passos, L. T., Bettencourt, A. F., Ritt, L. A., Canozzi, M. E. A., ve Fischer, V. (2023). Systematic review of the relationship between rumen acidosis and laminitis in cattle. *Research in Veterinary Science*, 161, 110-117.
- Pollitt, C. C., Kyaw-Tanner, M., French, K. R., Van Eps, A. W., Hendrikz, J. K., ve Daradka, M. (2003). *Equine laminitis: 49th Annual convention of the American Association of Equine Practioners*, New Orleans, LA.
- Pollit, C. C., ve Viser, M. B. (2010). *Carbohydrate alimentery overload laminitis*. *Veterinary Clinics of North America; Equine Practice* 26(1), 65-68.
- Rose, R. J., ve Hodgson, D. R. (2004). *Klinik Pratikte At Hekimliği*. Medipres Yayıncılık, Ankara.
- Skelton, G., Acutt, E., Stefanovski, D., ve Van Eps, A. (2024). Evaluation of digital radiographic measurements for the diagnosis of acute laminitis. *Equine veterinary Journal*. DOI: 10.1111/evj.14436
- Treiber, K. H., Kronfeld, D. S., Hess, T. M., Byrd, B. M., Splan, R. K. ve Staniar W. K. (2006). Evaluation of genetic and metabolic predispositions and nutritional risk factors for pasture-associated laminitis in ponies. *JAVMA*, 288 (10), 1538-1545.

- Umacalılar, H. D., ve Gülşen, N. (2005). *Çiftlik hayvanları beslenme hastalıkları*. Selçuk Üniversitesi Beslenme Hastalıkları, Konya/Türkiye.
- Ün, A. E., ve Akbenli, F. (2020). Ekip Arkadaşım Nalbant. Betat Yayıncılık.
- Ün, A. E. (2023). Hipoterapi. <https://www.atbilimleriderisi.com.tr/author/ali-ekberun/page/15/>
- Ün, A. E., ve Özsoy, Y. (2024). Tırnağın yapısal bozuklukları. <https://www.atbilimleridergisi.com.tr/tirnagin-yapisal-bozukluklari/>
- Ün, A. E., ve Paksoy, Y. (2024). At Hastalıkları ve Tedavileri. Sonçağ Yayıncılık.
- Waite, R., ve Boyd, J. (1953). The water-soluble carbohydrates in grasses 1. Changes occurring during the normal life cycle. *J Sci Fd Agric*, 4, 197–20.
- Yavuz, Ü. (2015). Bir atta kolik sonrası gözlenen laminitis olgusu ve tırnak bozuklukları *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 12(3), 211-217
- Yıldız, G., ve Altıntaş, İ. (2011). At Rasyonlarında Yağ Kullanımı (Derleme), *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 51(2), 105-112. <http://dergipark.org.tr/tr/pub/laahaed/issue/39451/465295>
- Yiğit, A., Sinmez, Ç., ve Yaşar, A. (2015). Veteriner Hekimliği uygulamalarında “Kan akıtma/alma” üzerine bir araştırma. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 5(3), 90-98. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/mutft/issue/43174/523696>
- Yücel, R., ve Özsoy, S. (1999). *Evcil hayvanlarda ayak hastalıkları*. Teknik Yayınevi, İstanbul.

BÖLÜM 2

Keçilerde Gebelik Sürecini Etkileyen Faktörler

Ömer Barış İnce¹ & Yavuzkan Paksoy²

¹ Doç. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, 42310, Ereğli, Konya, Türkiye. ORCID: 0000-0001-8302-9607

² Dr. Öğr. Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Yüksekokul At Yetiştiriciliği ve Antrenörlüğü Programı, Ereğli, 42310 Konya, Türkiye. ORCID: 0000-0002-0935-7693

1. GİRİŞ

M.Ö. ortalama 7000’li yıllarda evcilleştirilen keçi ırkları Orta Avrupa’da *Capra prisca*, Afganistan’da *Capra falconeri* ve Anadolu’nun dağlık kesiminde *Capra aegagrus* keçi ırklarından köken almıştır. Geçmişte keçiler birçok özelliklerine göre sınıflandırılmasına rağmen, günümüzde verim yönüne göre sınıflandırma göz önünde bulundurulmaktadır. Verim yönüne göre keçi ırkları; sütçü ırklar (Saanen, Toggenburg, Malta, Halep, Beyaz Alman, Nubi, Kilis), etçi ırklar (Boer, Jamnapari ve Black Bengal), elyaf tipi ırklar (Ankara, Kaşmir) ve kombine verimli keçi ırkları (Kıl, Sudan Keçisi), kürk ve deri ırkları (Maradi ve Nubende) olarak sınıflandırılmaktadır (Şengonca ve Koşum, 2005).

Keçi yetiştiriciliği, birçok dünya ülkesinde önemli bir sektördür. Keçi, organik üretimde üstlendiği rol sebebi ile küçükbaş hayvan yetiştiriciliğinde devamlılığın geliştirilerek, taleplerin karşılanmasını sağlamaktadır. Günümüzde Avrupa birliği ülkeleri başta olmak üzere dünyanın birçok bölgesinde profesyonel keçi yetiştiriciliği popülaritesini artırmaktadır. Dünya nüfusu hızla artarken, hayvansal gıdalara duyulan ihtiyaç aynı oranda artmaktadır. Bu nedenle toplumların besin maddesi ihtiyacını karşılayabilmek için keçi yetiştiriciliği önemli bir sektör haline gelmiştir (Koyuncu ve Taşkın, 2016). Keçi yetiştiriciliğinde optimum verim sağlayabilmek için döl verimi yüksek kaliteli ebeveynlerin seçilmesi ve sağlıklı bir gebelik süreci çok önemlidir. Gebelik sürecindeki kötü yönetim yavru kayıplarına neden olarak ciddi ekonomik zararlara yol açmaktadır (Koyuncu ve Öziş Altınçekiç, 2018).

2. KEÇİLERDE GEBELİK SÜRECİ

Keçilerde üreme siklusu diğer memeliler gibi belirli bir döngüsel düzenle gerçekleşir. Bu döngü, dişi keçilerin üreme dönemleri boyunca yaşadığı hormonal ve fizyolojik değişiklikleri ifade etmektedir. Keçiler mevsimsel poliöstrik hayvanlardır ve üreme döngüleri genellikle sonbahar ve kış aylarında daha aktiftir. Bu dönemde dişi keçilerde östrus döngüsü daha sık görülür. Keçilerde üreme siklusu genellikle 18-24 gün arasında değişir. Bu döngü dişi keçinin östrus dönemine bağlı olarak devam eder (İbiş ve Ağaoğlu, 2016). Keçilerde üreme döngüsü dört aşamadan oluşur:

- **Proöstrus (Öncesi Dönem):** 2-3 gün sürer. Bu dönemde dişi keçinin vücudu östrus (kızgınlık) için hazırlanır. Yumurtalıklar foliküller üretir ve hormonlar (özellikle östrojen) artar. Dişi genellikle erkeklerden daha fazla ilgi görür ancak bu dönemde tam olarak çiftleşme için hazır değildir.

- **Östrus (Kızgınlık Dönemi):** 1-2 gün sürer. Bu dönemde dişi keçi çiftleşmeye hazırdır. **Östrojen** seviyesi zirveye ulaşır ve en yüksek olgunluk seviyesine gelir. Dişi, erkek keçilere karşı belirgin bir ilgi gösterir, sesler çıkarabilir ve hareketleriyle dikkat çeker. Bu dönemde **yumurta salınımı** (ovülasyon) gerçekleşir ve dişi keçi erkek keçi ile çiftleşirse döllenme gerçekleşebilir.
- **Metöstrus (Yumurtlama Sonrası Dönem):** 1-3 gün sürer. Yumurtlamadan sonra dişi keçinin vücudu gebelik için hazırlanır. Bu dönemde rahim mukozası döllenmiş yumurtayı tutmaya hazır hale gelir ancak döllenme gerçekleşmemişse bu hazırlık süreci sonlanır.
- **Diöstrus (Dinlenme Dönemi):** 12-14 gün sürer. Dişi keçinin üreme organları ve vücudu bir sonraki östrus dönemine kadar dinlenir. Dişi keçi gebe kalmışsa bu dönemde gebelik devam eder fakat gebelik yoksa döngü yeniden başlar.

Keçilerde gebelik süresi yaklaşık 150 gündür. Keçiler tekli veya ikiz doğum yapabilir. İkiz doğum oranı, genetik, beslenme ve sağlık faktörlerine bağlı olarak değişir.

Gebelik öncesi keçilerin dengeli bir şekilde beslenmesi önemlidir. Yeterli protein, vitamin ve mineral alımı sağlanmalı, özellikle kalsiyum ve fosfor gibi minerallere dikkat edilmelidir. Keçilerde gebelik öncesi parazitler, enfeksiyonlar ve sağlık problemleri kontrol edilmeli, aşıları yapılmalıdır (Özer ve Doğruer, 2011).

Gebe keçiler genellikle daha sakin ve az hareketli olabilirler. Ancak bazıları daha sinirli veya huysuz hale gelebilir. Keçilerin karınları büyümeye başlar. Bunun dışında meme bezlerinde ve kas yapısında değişiklikler gözlemlenebilir. Gebe keçilerin ağızlarında genellikle salya artışı olabilir (Fatet ve ark., 2011; İbiş ve Ağaoğlu, 2016).

- **Gebelik Süresi ve Evreler**

- **İlk 3 Ay (1. Trimester):** Bu dönemde embriyonun organları gelişir ve büyümeye başlar. Diğer hayvanlarda olduğu gibi bu dönemde gebelik henüz dışarıdan belirgin olmayabilir.
- **Orta Dönem (2. Trimester):** Yavrunun büyümesi hızlanır ve keçi biraz daha irileşir. Bu dönemde keçinin vücut şekli de belirginleşmeye başlar.

- **Son Dönem (3. Trimester):** Gebeliğin son 2-3 haftasında yavru çok hızlı bir şekilde büyür. Keçi yavruyu taşımakta zorlanabilir ve daha fazla dinlenme ihtiyacı duyabilir (Cançoğlu ve Sarıbay, 2012).

Keçilerde doğumdan birkaç hafta sonra çiftleşme dönemi başlar. Fakat çok sık gebelik yapmaları keçinin sağlığını olumsuz etkileyebilir, bu nedenle her yıl bir doğum tavsiye edilmektedir. Doğum sonrası dişi keçi yeni doğan yavruları emzirmeye başlar ve bir sonraki üreme döngüsüne kadar vücut dinlenme sürecine girer (Özer ve Doğruer, 2011; Stewart, 2021).

2.1. Embriyonik Dönem

Keçilerde gebelik süreci, dişi keçinin döllenmeden doğuma kadar geçen zaman diliminde gerçekleşen biyolojik ve fizyolojik değişimleri kapsar. Gebeliğin ilk aşaması embriyonik dönem olarak adlandırılır ve bu dönem döllenmeden sonra başlar (Fatet ve ark., 2011).

Keçilerde gebelik dişi ve erkek üreme hücrelerinin birleşmesiyle başlar. Dişi keçinin yumurtası (oosit), erkek keçinin sperm hücresiyle döllenir ve bu süreçte bir zigot (döllenmiş yumurta) oluşur. Zigot genetik materyali anne ve babasından alır. Döllenmiş yumurta (zigot) hızlı bir şekilde hücre bölünmesi yaparak daha küçük hücrelerden oluşan bir yapıya (morula) dönüşür. Morula, rahim içine doğru hareket eder. Bu süreçte, embriyo hücreleri farklılaşarak blastosist adı verilen yapıyı oluşturur. Blastosist, embriyonun implantasyon (yerleşme) için rahme yerleşmesini sağlar. Embriyo, rahmin endometriyum (iç zar) tabakasına yerleşir (Fatet ve ark., 2011). İmplantasyon olarak adlandırılan bu durum gebeliğin en kritik aşamalarından biridir. Embriyo gelişimini sürdürebilmek için gebelik hormonları (özellikle progesteron) üretmeye başlar. Progesteron rahmin gebelik için uygun koşullarda kalmasını sağlar. Gebelik sırasında embriyo hücreleri plasenta gelişimine de katkıda bulunur. Embriyo rahim içinde büyümeye devam ederken, baş, vücut, bacaklar ve diğer temel yapılar belirginleşmeye başlar. Plasenta gelişimi hızlanır ve embriyonun besin, oksijen ve atık maddeleri değiştirmesini sağlayacak bir sistem kurulur. Embriyonik dönem yaklaşık olarak 30. günde son bulur ve fetüs dönemi başlar. Embriyonik dönemde keçilerde yüksek döllenme ve embriyonik sağ kalım oranını çevresel faktörler ve beslenme gibi etmenler önemli ölçüde etkilemektedir (Demirören, 2001; İbiş ve Ağaoğlu, 2016).

2.2. Fetal Dönem

Keçilerde gebelik süreci yaklaşık 150 gün sürer. Fetal dönem, gebeliğin **orta ve son** evrelerine denk gelir ve fetüsün organlarının gelişimi, büyümesi ve olgunlaşmasıyla karakterizedir. Fetal dönemde fetüs hızla büyür ve daha fazla gelişim gösterir. Bu süreç yaklaşık **6. aydan** doğuma kadar olan süreyi kapsar. 6. aydan sonra fetüsün tüm ana organları şekillenmiş olsa da, fonksiyonel hale gelmeleri doğumdan önce devam eder. Kas ve kemik sistemi olgunlaşarak güçlü bir yapıya kavuşur. Beyin gelişimi ve nörolojik işlevler önemli bir hız kazanır. Fakat tam olgunlaşma doğum sonrası dönemde tamamlanır. Fetüs 6. ayda yaklaşık 30-35 cm uzunluğunda ve 250-300 gram civarındayken, doğum zamanı bu değer 50-60 cm ve 3-4 kg'a kadar çıkabilir. Fetüsün çevresinde bulunan amniyotik sıvı, gebeliğin sonlarına doğru fetüsün hareketlerini ve gelişimini destekler (Canoğlu ve Sarıbay, 2012).

6. aydan itibaren fetüs hızla büyümeye başlar. Büyüme oranı, gebe keçinin beslenmesine ve genetik faktörlere bağlı olarak değişebilir. Organların gelişimi büyük oranda tamamlanır ancak olgunlaşma ve fonksiyon kazanma devam eder. Beyin, karaciğer, böbrekler gibi iç organlar tam fonksiyonlarına yaklaşır (Canoğlu ve Sarıbay, 2012; Özer ve Doğruer, 2011).

7. ve 8. aylar da fetüs bu dönemde daha belirgin bir şekilde büyür ve gelişir. Kaslar güçlenir ve iskelet sistemi sertleşir. Bağırsaklar, karaciğer gibi organlar daha belirgin hale gelir ve sindirim sistemi olgunlaşır. Vücut kılları belirginleşir. Keçinin rahminde fetüsün hareketleri gözlemlenebilir. Fetüsün cinsiyet özellikleri de bu dönemde daha net bir şekilde ortaya çıkar (Canoğlu ve Sarıbay, 2012).

9. ay ve sonrasında ise fetüs doğum için tamamen olgunlaşır. Vücut büyüklüğü ve organ gelişimi tamamlanır. Akciğerler, doğumdan önce amniyotik sıvı ile gelişimlerini sürdürür ve doğuma yakın dönemde solunum sisteminin çalışmaya başlaması için olgunlaşır. İskelet sistemi tamamen sertleşir ve kaslar güçlenir. Fetüs gebeliğin son haftalarında hızla büyür ve vücut fonksiyonları daha da olgunlaşır. Yüksek oranda enerji depolanır ve yağ dokusu artar. Bu durum doğum sonrası hayatta kalabilme yeteneğini artırır. Keçi, doğumun yaklaşmasıyla birlikte kendisinde de bazı fiziksel değişiklikler hissedebilir. Örneğin; karın büyüklüğü artar ve rahim kasılmaları başlar (Canoğlu ve Sarıbay, 2012; Özer ve Doğruer, 2011).

3. KEÇİLERDE GEBELİK ORANINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

a) Genetik Faktörler: Keçi ırkları arasında gebelik oranlarının farklılık gösterebileceği göz önünde bulundurularak, yüksek doğurganlık özelliğine sahip damızlıkların seçilmesi gerekmektedir.

b) Yönetim Stratejileri: Düzenli sağlık kontrolleri, kaliteli damızlık seçimi, doğru eşleştirme ve uygun yer değiştirme programları gebelik oranını artırabilir.

c) Yeterli Besleme: Kaliteli protein ve enerji miktarı yüksek besin kaynakları gebelik oranını artırabilir. Fosfor, kalsiyum, iyot ve vitamin A başta olmak üzere mineral ve vitamin eksiklikleri döl verimini düşürebilir.

d) Çevresel Koşullar: Keçiler aşırı sıcaklık ve nem oranı yüksek ortamlara diğer çiftlik hayvanlarından daha iyi adapte olmalarına rağmen; çok zor koşullarda ovülasyon ve gebelik oranları düşebilir. Bunun yanı sıra ışık süresi de gebelik oranlarını etkileyebilir.

e) Sağlık Durumu: Bağışıklık durumu zayıf olan keçilerin gebelik oranı düşüş gösterir.

f) Stres Faktörleri: Aşırı kalabalık ve gürültülü ortamlar ile uzun süreli yolculuk gebelik oranını düşürebilir. Keçilerin barındırıldığı ortamda stres faktörleri elemine edilmelidir.

g) Üreme Dönemi: Genç keçiler yaşlı keçilere göre çoğunlukla daha düşük gebelik oranına sahiptir. Keçiler genellikle kışın üreme eğilimindedirler. Genç ve sağlıklı tekeler yaşlı tekelere göre daha kaliteli sperme sahiptirler (Koyuncu ve Duru, 2003; Yakan ve ark., 2007).

4. GEBE KEÇİLERİN BESLENMESİ

Sağlıklı beslenmek için hayvansal proteine ihtiyaç vardır. Dünyada nüfus oranının hızla artmasına karşın, mevcut hayvan popülasyonu insanların kaliteli hayvansal gıda ihtiyacını karşılamaya yetmemektedir. Bu duruma göre hayvancılığın ulusal ve uluslararası düzeyde geliştirilmesi gereken stratejik bir alan olduğunu fark etmek gerekmektedir. İnsanların başlıca gıda maddeleri olan et ve süt benzeri ürünleri sağlamasına ek olarak deri ve yapağı gibi ürünler aracılığı ile tekstil sektörüne de ham madde kaynağı sağlaması küçükbaş yetiştiriciliğinin önemini gözler önüne sermektedir. Keçi yetiştiriciliği yalnızca sağlıklı beslenme için gerekli olan hayvansal gıda ihtiyacını karşılamakla kalmayıp, aynı zamanda yüksek rakımlı kıraç bölgelerde istihdam sağlayarak ekonomik yarar sağlamaktadır.

Keçi yetiştiriciliğinin en önemli özelliği keçilerin diğer hayvanlar tarafından değerlendirilme oranı düşük yemleri kullanarak yüksek kaliteli ürün vermesi ve yemden yararlanma oranının yüksek olmasıdır (Çelik ve Olfaz, 2017; Koluman ve Daşkiran, 2010). Keçilerde koyunlar gibi yeme karşı kanaatkârdır ve birçok bölgede sadece meralar keçilere yetmektedir. Az gelişmiş ülkelerde keçi yetiştiriciliğinin rövanşta olmasının en büyük nedeni budur. Son dönemde dünyadaki doğal kaynakların hızla azalması önemli çevre sorunlarını meydana getirmekte, tüketicilere yüksek kalitede besin kaynağı sağlayan hayvancılık sektörü sekteye uğramaktadır. İnsanların fizyolojik ihtiyaçları olan gıda temini için keçi sütü giderek popüler bir önem kazanmaktadır. Keçi sütünün yapısında bulunan zengin mineral ve organik maddeler bu sütün diğer sütlerden üstün hale gelmesini sağlamaktadır (Tüfekci, 2023). Keçi eti dünya nüfusunun önemli bir bölümü için vazgeçilmez bir besin kaynağıdır. Keçi etinin sığır, domuz ve koyun eti gibi kapsamlı bir şekilde araştırılması gerekmektedir. uygun teknolojik yöntemlerle keçi eti taze et tüketim ürünü olarak kalitesi korunabilir veya geliştirilebilir (Koşum ve ark., 2019).

Beslenme davranışı; hayvanların temel ihtiyaçlarını karşılayıp, yaşamlarını sürdürebilmeleri için gereken besin ve su ihtiyaçlarını karşılayabilmeleri için gereken eylemler bütünüdür. Hayvanlardan optimum verim alabilmek için beslenme davranışlarının iyi bilinmesi ve buna uygun yönetim programları geliştirilmesi gerekmektedir. Ruminant hayvanların besin gereksinimleri mevsimsel özelliklere ve sosyal durumlarına göre devamlı olarak değişiklik göstermektedir (Çavuşoğlu ve Akyürek, 2017). Merada beslenen keçiler sürüler halinde otları seçerek, sindirim sistemlerinin anatomik yapısına ve çevresel faktörlere göre otlarlar. Keçilerin sindirim sistemi sığır ve koyunlarınkine benzemektedir. Birim vücut ağırlığı başına kuru madde tüketimi sığırlardan düşük, koyunlardan yüksektir. Sığırlara göre daha az süre geviş getirirler (Koluman ve Daşkiran, 2010). Keçilere kaba ve konsantre yemler günde 2 öğün şeklinde verilmektedir. Koyunlardan daha uzun süre yemde kalan keçiler, günlük ortalama 5 buçuk saat yemde kalırlar. Keçiler kaba yemi yerken önce araştırma yaparlar, sonra yoğun bir şekilde yemi tüketirler ve sonrada kalan yemde seçme işlemi yaparlar. Keçiler yem yerken sık sık su tüketirler ve yalama taşını yalarlar. Yem yemeye ara vererek altlıkta bulunan kapları yeme davranışı keçiler arasında sık görülen bir davranıştır (Çavuşoğlu ve Akyürek, 2017). Çalı otlama eğilimleri bulunan keçiler, çok farklı bitkileri değerlendirerek çeşitli çevresel ortamlarda yaşamlarını sürdürebilirler. Keçileri diğer otçul hayvanlardan ayıran önemli bir özellikleri de bitkileri diplerinden değil üst kısımlarından koparmalarıdır. Diğer ruminant hayvanlarda görülmeyen arka ayaklar üzerine kalkarak yeme

davranışı keçilerde görülmektedir. Çiftlik hayvanları içerisinde kaba yemleri en iyi sindirebilen hayvanlar keçilerdir. Keçi beslemede kaba yem kullanımını maksimize ederek, yem tüketimini ve enerji alımını artırmak asıl amaçtır (Yakan ve ark., 2007). Vücutlarındaki suyun önemli bir kısmını yedikleri yeşil otlardan karşılayan keçiler, diğer çiftlik hayvanlarına göre daha az su tüketirler. Keçiler istedikleri zaman temiz, hijyenik ve tuz oranı düşük suya ulaşabilmelidir. Keçi suyu emerek içmeyi tercih eder. Gebelikte ve laktasyon da su alımının ve protein bakımından zengin yemlere ihtiyacın artacağı unutulmamalıdır. Keçilerin önünde bulunan suların miktarı artırılmalı ve kaliteli kaba ve tane yem oranı artırılarak öğün miktarı artırılmalıdır (Koluman ve Daşkıran, 2010; Yakan ve ark., 2007). Keçilerin içerisinde bulundukları fizyolojik durumları (gebelik, laktasyon) yem tüketimlerini etkilemektedir. Gebeliğin son dönemlerinde ve laktasyonda besin maddelerine olan ihtiyaç artmaktadır. Bu dönemlerde eksik ya da düşük kaliteli yemlerle besleme yavruların az gelişmesine ya da yavru ölümlerine sebep olabilmektedir. Gebeliğin son dönemlerinde besin ihtiyacı ortalama %27, laktasyon da ise ortalama %20 oranında artmaktadır (Arslan, 2007).

Ruminantlar da otlama sırasında alınan fazla miktardaki yemler az çiğnenerek yutulur ve ön midelerde fermentasyona tabi tutulur. Ortalama 1 saat sonra bu yemler ruminasyona tabi tutulur. Bunun sonucunda hayvanın kısa sürede fazla miktarda yem tüketmesi sağlanmaktadır. Keçiler günün her bölümünde aralıklarla ruminasyon yaparlar. Düzensiz aralıklarla yapılan ruminasyon 2 saate kadar sürebilmektedir. Yemdeki selüloz miktarı arttıkça, ruminasyon süresi de artar. Östrus ve gebelik dönemlerinde ruminasyonun azaldığı bildirilmektedir (Çavuşoğlu ve Akyürek, 2017).

5. GEBE KEÇİLERİN BAKIMI

Keçi yetiştiriciliğinde üst düzeyde bir verim elde edebilmek için genetik ve çevresel ıslah hususlarına önem verilmesi gerekmektedir. Buna ek olarak etkin bir yönetim sistemi oluşturularak, uygun yetiştirme programının geliştirilmesi gerekmektedir. Özellikle ülkemizde yetiştirici birliklerin, kamu kurumlarının (TİGEM, Veteriner Fakültesi ve Ziraat Fakültesi) ve üreticilerin bir araya gelerek uygun bir ıslah programı yürürlüğe koymaları gerekmektedir. Yürürlüğe konulacak program pazarlama, sağlık, eğitim ve finans aşamalarını içermelidir (Ünal ve Pekel, 1997).

Birçok bölgede orman tahribatının başlıca sorumlusu keçiler olarak kabul edilmektedir. Ancak son yıllarda keçilere karşı geliştirilen ön yargılar azalmaktadır. Asıl suçlunun keçiler olmadığı, insanların sorumsuzca davranarak aşırı ve zamansız otlatma yaptırdığı fark edilmiştir. Programlı bir şekilde

yönetilmeyen çiftlik hayvanları doğaya zarar verebilir. Buna karşın hala günümüzde keçileri özellikle Akdeniz ormanlarından dışlayan politikalar devam etmektedir (Darcan ve ark., 2005; Türkoğlu ve ark., 2016).

Hayvanların doğası ve türüne özgü özellikleri gereği davranışlarını rahat bir şekilde sergileyebilmesi, hayvan refahının ilgilendiği en önemli konudur. Refah bir hayvanın davranış ve fizyolojisinin yanı sıra, duygu ve sağlığını da kapsamalıdır. Hayvansal gıdalar için yetiştirilen hayvanların refahı ile ilgili dünya genelinde kritik bir tartışma vardır. Bu nedenle hayvansal ürünler elde edilirken etik ve ahlaki değerlere uyulması ve hayvansal gıdaların kalitesinin artırılması gerekmektedir (Kaygısız ve ark., 2023; Liang ve ark., 2022).

Hava sıcaklığı ve nem oranı keçilerin üreme faaliyetleri üzerine doğrudan etkilidir. Aşırı nem ve sıcaklıkta keçiler bu olumsuz şartları diğer geviş getiren hayvanlara göre daha iyi tolere ederler. Keçiler yeni ortamlara rahatlıkla uyum sağlarlar. Bu adaptasyon kabiliyetleri sayesinde keçilerin barındırılması kolaydır. Çevrenin korunmasına dikkat edilerek, yetiştirme tecrübeleri doğrultusunda keçilerin yaşam fizyolojilerine ve davranışlarına uygun yetiştirme programları uygulanarak keçi yetiştiriciliğinin sürdürülebilirliği sağlanabilir (Yılmaz ve Çam, 2023). Keçilerin barındırıldığı ortamlarda ısı dengesi ve havalandırma devamlı kontrol edilmelidir. Hijyen kurallarına uyularak, bakteriyel ve viral ajanlara karşı önlem alınmalıdır. Bir arada barındırılan keçiler yeterli büyüklükteki bir alanda olmalıdır. Doğumu yaklaşan keçiler sessiz, loş ışıklı ve bol altlıklı temiz bir alana alınmalıdır. Gebeliğin ilk ve son dönemlerinde bulunan keçiler hastalık şüphesi olan ya da hiyerarşik düzende agresif mizaçlı keçilerle bir araya getirilmemelidir. Tecrübeli ve gerektiğinde doğuma müdahale edebilen personelin her işletmede bulunması gerekmektedir. Hayvansal işletmelerin karlı üretim yapabilmeleri için genetik yapısı üst düzeyde olan hayvanların uygun ortamlarda barındırılması ve kaliteli yemlerle beslenmesi gerekmektedir. hayvanların barındırıldığı ortamın çevre koşullarına uygun olması ve hayvan refahını sağlayacak şekilde olması genetik ıslahın başarısını artırmaktadır (Kaygısız ve ark., 2023).

Koyunlar güçlü bir sürü içgüdüsüne sahipken, keçilerde bu sürü içgüdüğü koyunlardaki kadar güçlü değildir. Bu sebeple otlayan ya da yem yiyen keçilerde sosyal hiyerarşiye ya da içgüdüye göre gruplaşmalar gözlenmektedir. Bu gruplaşmalar sırasında zayıf ve güçsüz keçilerin besin ihtiyaçlarını sağlaması sekteye uğrayabilir. Yönetim stratejilerinde bu durum göz önünde bulundurularak ağıllarda hayvanlar güçlerine, fiziksel yapılarına ve yaşlarına göre bölmelere ayrılabilirler (Çavuşoğlu ve Akyürek, 2017).

Tablo 1. İklim değışikliklerinin hayvansal üretim üzerindeki etkileri ve yapılabilecek uygulamalar (Çavuşoğlu ve Akyürek, 2017)

İklim değışiklikleri	Sorunlar	Yapılabilecek uygulamalar
Yüksek sıcaklık	-Üretimde azalma (Otlatma alanlarının azalması, canlı ağırlık gelişiminde gerileme, süt üretiminde azalma, döl veriminde düşme -Sıcaklık stresi -Davranış problemleri -Hayvan kayıplarında artış	-Yüksek sıcaklığa dayanıklı ırklar ile çalışmak -Hayvanların dinleneceğı doğal/yapay gölgelikler inşa etmek -Açık sistem barınaklarının kullanılması, kaliteli su kaynaklarının araştırılması
Kuraklık	-Çayır ve meralarda ot miktarının ve kaba yem üretiminin azalması -Su kıtlığı, sıcaklık stresi, -Hayvan kayıpları -Meralar ve açık alanlarda yangın riski	-Susuzluğa dayanıklı bitki çeşitlerinin kullanılması -Ek yemleme uygulamaları -Ek su kaynaklarına yönelme
Fırtına ve seller	-Çayır ve meralarda hasarlar -Verim kayıpları (üretim performanslarında kayıplar, yem sıkıntısı, hastalıklarda artış)	-İşletmeleri dere yatağı ve çukur bölgelere kurmamak -Rüzgârın hızını kesen ağaç türlerini kullanmak, sel baskınlarında hayvanları ve yem kaynaklarının tahliyesini sağlayacak bir planlama
Deniz seviyesinin yükselmesi	-Otlama ve dinlenme alanlarında azalma -Meralardaki otların tuzlanması, -İçme suyuna tuz karıştırmak	-İşletmeler yüksek alanlara yapılmalı, -Tuza toleransı yüksek bitki çeşitleri kullanılmalı, -Otlatma alanına uygun hayvan tutmak -Yağmur sularının kullanılmasına yönelik sistemlerin planlanması

6. KEÇİLERDE GEBELİK İLE İLGİLİ ÖNEMLİ VİRAL HASTALIKLAR

Keçi yetiştiriciliği, dünya genelinde hayvancılık sektörünün önemli bir parçasını oluşturur. Özellikle et, süt ve yün üretimi açısından büyük ekonomik değer taşıyan keçiler, sağlıklı bir üreme süreci geçirmediğinde sürü verimliliği ciddi şekilde düşebilir.

Keçilerde gebelik, hem üretim verimliliği hem de sürü sağlığının korunması açısından kritik bir süreçtir. Ancak, bu süreçte birçok enfeksiyöz hastalık riski bulunmaktadır ve bunların başında viral hastalıklar gelir. Viral hastalıklar, keçilerde bağışıklık sistemini zayıflatarak, düşük oranlarının artmasına, ölü doğumlara ve yavru gelişiminin zayıflamasına neden olabilir. Viral hastalıkların bazıları direkt olarak plasenta yoluyla fetüse bulaşarak anormalliklere, gelişim geriliğine ve hatta ölümcül sonuçlara yol açabilir. Bunun yanı sıra, bazı viral hastalıklar, annede genel sağlık problemlerine neden olarak süt verimini düşürebilir ve doğum sonrası bakımın yetersiz kalmasına sebebiyet verebilir. Bu tür hastalıklar, sürü yönetimini zorlaştırdığı gibi ekonomik kayıplara da yol açmaktadır.

Keçi yetiştiriciliğinde karşılaşılan viral hastalıklar, genellikle solunum, sindirim sistemi, deri ve sinir sistemini etkileyen patojenler tarafından oluşturulur. Hastalıkların bulaşma yolları arasında doğrudan temas, hava yoluyla bulaşma, vektörler (örneğin sinekler ve keneler) ve doğrudan anneden yavruya geçiş bulunmaktadır. Çoğu viral enfeksiyonun tedavisi bulunmamakla birlikte, hastalıkların önlenmesi ve yönetimi için aşılamalar, biyogüvenlik önlemleri ve düzenli sağlık kontrolleri büyük önem taşımaktadır.

Bu kısımda, keçilerde gebelik döneminde görülen en önemli viral hastalıklar ele alınacaktır. Bu hastalıkların bulaşma yolları, klinik belirtileri, tanı yöntemleri ve kontrol stratejileri üzerinde durularak, yetiştiricilerin ve veteriner hekimlerin sürü yönetiminde alabilecekleri önlemler hakkında bilgi verilecektir. Viral hastalıklar, keçilerde bağışıklık sistemini zayıflatarak düşük, ölü doğum ve zayıf yavrularla sonuçlanabilir. Bu hastalıklar sürü sağlığını tehdit eden önemli faktörlerdir.

Keçilerde Görülen Önemli Viral Hastalıklar

- Caprine Arthritis Encephalitis Virus (CAEV)

Caprine Arthritis Encephalitis (CAE), keçilerde yaygın olarak görülen ve Retroviridae familyasından zarflı, tek zincirli bir RNA *lentivirus*udur (Peterhans

ve ark., 2014). Virusun virölans açısından farklılık gösteren birkaç genetik olarak farklı izolatu vardır. Bu hastalık, yetişkin keçilerde artrit ve meme iltihabına, genç keçilerde ise ensefalit ve nörolojik semptomlara neden olabilir. Gebelik döneminde CAEV'ye maruz kalan keçilerde düşük oranları artar ve doğan yavru lar zayıf olabilir (Brotto ve ark., 2021). CAEV, monosit ve makrofajları enfekte ederek kronik enflamasyona yol açar. Sinoviyal sıvıda artan lenfosit infiltrasyonu artrite neden olurken, santral sinir sisteminde gliyozis ve demiyelinizasyon ensefalit tablosunu oluşturur (Peterhans ve ark., 2004). Bulaşma, genellikle enfekte süt ve kolostrum yoluyla gerçekleşir. Hastalıkla mücadelede en önemli yöntemlerden biri, hastalıktan arı sürüler oluşturmaktır.

- Maedi-Visna Virus (MVV)

Maedi-Visna, yavaş ilerleyen ancak keçilerde ciddi sağlık sorunlarına yol açan bir *lentivirus* enfeksiyonudur (Gomez ve ark., 2018). Solunum sistemi ve sinir sistemine zarar veren bu hastalık, enfekte olan gebe keçilerde yavru kayıplarına ve zayıf doğumlara sebep olabilir. Virus, solunum salgıları ve enfekte süt yoluyla yayılır (Reina ve ark., 2009). Hastalığın kontrolü için enfekte hayvanların ayrılması ve testlerle hastalığın erken teşhis edilmesi gereklidir.

- Border Disease Virus

Border Disease, pestivirusların neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır ve gebelik sürecinde ciddi sorunlara yol açabilir. Enfekte anneler, bağışıklık sistemi baskılanmış yavru lar doğurabilir veya düşük yapabilir. Özellikle gebeliğin erken döneminde virusa maruz kalan fetüslerde iskelet ve sinir sistemi anormallikleri gözlemlenebilir (Ince, 2022). Border Disease ile mücadelede en önemli strateji, hastalığın yayılmasını önlemek amacıyla sürülerin düzenli olarak taranması ve enfekte hayvanların izole edilmesidir.

- Schmallerberg Virus

Schmallerberg virusu, sinekler aracılığıyla bulaşan ve özellikle fetüslerde malformasyonlara yol açan bir hastalıktır. Gebeliğin erken evrelerinde virusa maruz kalan keçilerin yavru larında iskelet deformasyonları ve nörolojik bozukluklar görülebilir (Beer ve ark., 2013). Schmallerberg virusu, plasentayı geçerek fetüsün gelişimini etkileyen nörotropik ve teratojenik bir etkiye bulunur. Özellikle santral sinir sistemi ve kas-iskelet sisteminde ağır deformasyonlara neden olur (Beer ve ark., 2013). Schmallerberg virusuna karşı korunma yöntemleri arasında vektör kontrolü ve aşılama çalışmaları bulunmaktadır.

- Peste des Petits Ruminants (PPR)

Peste des Petits Ruminants (PPR), koyun ve keçilerde ateş, şiddetli solunum yolu enfeksiyonları ve sindirim sistemi bozuklukları ile karakterize edilen ölümcül bir hastalıktır. PPR enfeksiyonu, gebelik sürecinde düşük oranlarını artırabilir ve bağışıklık sistemi baskılanmış yeni doğanlarda yüksek ölüm oranlarına neden olabilir (Banyard ve ark., 2010). Hastalığın kontrolü için aşılama programlarının düzenli uygulanması büyük önem taşımaktadır.

- Orf-Ektima

Orf hastalığı, koyun ve keçilerde lezyonlar oluşturan viral bir hastalıktır. Gebelik sırasında enfekte olan keçilerde stres artışı, beslenme bozuklukları ve düşük riski görülebilir (Hosamani ve ark., 2009). Orf, genellikle yaralı deri yoluyla bulaşır ve hastalığın önlenmesi için sürüde hijyen koşullarına dikkat edilmesi gereklidir.

Özetle; keçilerde gebelik sürecini etkileyen viral hastalıklar, sürü sağlığı açısından büyük risk oluşturmaktadır. Uygun aşılama, biyogüvenlik ve hijyen uygulamaları ile bu hastalıkların etkileri en aza indirilebilir. Sürü yöneticileri ve veteriner hekimler, viral hastalıkların kontrolüne yönelik stratejileri titizlikle uygulayarak sağlıklı doğum oranlarını artırabilirler.

7. SONUÇ

Yavru ölümleri, küçükbaş yetiştiriciliğinde en önemli sorunlar arasında yer almaktadır. Keçi yetiştiriciliğini ekonomik ve manevi açıdan olumsuz etkileyen yavru kayıpları bazı yetiştiricilerin sektörden uzaklaşmasına yol açmaktadır. Gebeliğin erken döneminde, son döneminde ve doğum sırasında yavru kayıpları yoğun olarak görülmektedir. Bunun en önemli nedenleri arasında kötü yönetim, tecrübesiz personel, veteriner hekim eksikliği, kötü bakım ve beslemedir. Doğum sonrası görülen ölümlerin büyük bir çoğunluğu yavrunun kolostrumu yeterli düzeyde alamayarak bağışıklığın tam gelişmemesi nedeniyle olmaktadır. Damızlık ve yavru hayvanlar için düzenli aşılama programları yapılarak bakteriyel ve viral enfeksiyonlardan korunma sağlanmalıdır. Bu çalışmanın ışığında görülüyor ki etkin yönetim uygulamaları sayesinde yavru kayıpları en aza indirilmektedir.

KAYNAKLAR

- Arslan, C. (2007). Koyun ve keçilerde besleme davranışları. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 33(3), 77-88.
- Banyard, A. C., Parida, S., Batten, C., Oura, C., Kwiatak, O., Libeau, G. (2010). Global distribution of peste des petits ruminants virus and prospects for improved diagnosis and control. J Gen Virol. 91(12), 2885-97. <https://doi.org/10.1099/vir.0.025841-0>.
- Beer, M., Conraths, F. J., Van der Poel, W. H. (2013). 'Schmallenberg virus'a novel orthobunyavirus emerging in Europe. Epidemiol Infect. 141(1), 1-8. <https://doi.org/10.1017/S0950268812002245>.
- Brotto, R. K., Giacobini, M., Bertolotti, L. (2021). Caprine Arthritis Encephalitis Virus Disease Modelling Review. Animals (Basel). 19, 11(5), 1457. <https://doi.org/10.3390/ani11051457>.
- Canoglu, E., ve Sarıbay, K. (2012). Üreme Kanallarının Morfolojisi ve Üreme Fizyolojisi. Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji, 1. Baskı, Medipres Yayınları, Malatya, 521-548.
- Çavuşoğlu, Y. S. ve Akyürek, H. (2018). Koyunlarda ve keçilerde beslenme davranışı. Harran Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi, 22(1), 137-151.
- Çelik, H. T., ve Olfaz, M. (2017). Kıl keçi ve Saanen x Kıl (F1, G1 ve G2) melez oğlakların 6. ay vücut ölçüleri ve bu ölçülere etki eden faktörlerin belirlenmesi. Akademik Ziraat Dergisi, 6(2), 161-168.
- Darcan, N., Budak, D., ve Kantar, M. (2005). Characterization of goat production in East Mediterranean Region of Turkey. International Journal of Biological Sciences, 5(6), 694-696.
- Demirören, E. (2001). Anöstrus Koyunlarda Progesteron ve Pregnant Mare Serum ile Üremenin Kontrolü Üzerine Araştırmalar I. Laktasyon Anöstrusun Giderilmesi. Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 38(2-3), 79-86.
- Fatet, A., Pellicer-Rubio, M. T., Leboeuf, B. (2011). Reproductive cycle of goats. *Animal Reproduction Science*, 124(3-4), 211-219.
- Gomez-Lucia, E., Barquero, N., Domenech, A. (2018). Maedi-Visna virus: current perspectives. Vet Med (Auckl). 9, 11-21 <https://doi.org/10.2147/VMRR.S136705>
- Hosamani, M., Scagliarini, A., Bhanuprakash, V., McInnes, C. J., Singh, R. K. (2009). Orf: an update on current research and future perspectives. Expert Rev Anti Infect Ther. 7(7), 879-93. <https://doi.org/10.1586/eri.09.64>. PMID: 19735227
- İbiş, M., ve Ağaoğlu, A. R. (2016). Koyun ve Keçilerde Üremenin Senkronizasyonu. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 1(2), 47-53.
- İnce, Ö. B. (2022). The seroepidemiology of pestivirus infection in sheep in Afyonkarahisar province of Turkey and the analysis of associated risk

- factors. *J Hellenic Vet Med Soc.*, 73(1), 3809–3816. <https://doi.org/10.12681/jhvms.25849>
- Kaygısız, A., Yılmaz, İ., ve Ceylan, S. (2023). Mersin ilindeki keçi işletmelerinin hayvan refahı bakımından değerlendirilmesi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tarım Bilimleri Dergisi*, 29 (1), 1-13.
- Koluman, N., ve Daşkiran, İ. (2010). Keçi yetiştiriciliğinin küresel iklim değişimine adaptasyonu ve etkileri azaltmaya yönelik stratejiler. *Çanakkale On Sekiz Mart Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü. Ulusal Keçicilik Kongresi*, 1, 60-67.
- Koşum, N., Taşkın, T., Engindeniz, S., ve Kandemir, Ç. (2019). Goat Meat Production and Evaluation of its Sustainability in Turkey, *Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 56 (3), 395-407, doi: 10.20289/zfdergi.520488
- Koyuncu, M., ve Duru, S. (2003). Karacabey Merinosu koyunlarda gebelik süresine bazı çevre faktörlerinin etkisi. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 17(2), 137-143.
- Koyuncu, M., ve Taşkın, T. (2016). Ekolojik koyun ve keçi yetiştiriciliği. *Hayvansal Üretim*, 57(1), 56-62.
- Koyuncu, M., ve Öziş Altınçekiç, Ş., Duru, S., Duymaz, Y., ve Karaca, M. (2018). Kuzuların Gelişimi Üzerine Koyunların Doğum Dönemindeki Vücut Kondisyonu ve Canlı Ağırlığın Etkisi. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 21(6), 916-925.
- Liang, Y., Cheng, Y., Xu, Y., Hua, G., Zheng, Z., Li, H., ve Han, L. (2022). Consumer preferences for animal welfare in China: Optimization of pork production-marketing chains. *Animals*, 12, 3051. <https://doi.org/10.3390/ani12213051>
- Özer, M. Ö., ve Doğruer, G. (2011). Aşım sezonunda Şami keçilerinde progestagen içeren deri altı implant ve vaginal süngerlerin uzun ve kısa süreli uygulamalarının fertilité üzerine etkisi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 17, 47- 52.
- Peterhans, E., Greenland, T., Badiola, J., Harkiss, G., Berton, G., Amorena, B., Eliazewicz, M., Juste, R. A., Krassnig, R., Lafont, J. P., Lenihan, P., Pétursson, G., Pritchard, G., Thorley, J., Vitu, C., Mornex, J. F., Pépin, M. (2004). Routes of transmission and consequences of small ruminant lentiviruses (SRLVs) infection and eradication schemes. *Vet Res.* 35(3), 257-74. doi: 10.1051/vetres:2004014.
- Reina, R., Berriatua, E., Luján, L., Juste, R., Sánchez, A., de Andrés, D., Amorena, B. (2009). Prevention strategies against small ruminant lentiviruses: an update. *Vet. J.* 182 (1), 31–37.
- Stewart, J. L. (2021). Breeding Soundness Examination in Goats. DVM, MS, PhD, DACT, Virginia-Maryland College of Veterinary Medicine.
- Şengonca, M., ve Koşum, N. (2005). Koyun ve keçi yetiştirme. *Ege Üniversitesi Basımevi*, İzmir.

- Tüfekci, H. (2023). Keçi sütü üretimi ve önemi. Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 6(1), 970-981.
- Türkoğlu, T., Bekiroğlu, S., ve Tolunay, A. (2016). Türkiye’de sürdürülebilir keçi yetiştiriciliği: Mevcut durum ve çözüm önerileri. Türkiye Ormancılık Dergisi, 17(2), 99-106.
- Ünal, A., ve Pekel, E. (1997). Türkiye’de Damızlık Keçi Yetiştiricileri Birliklerinin Kurulması Yönünde Bir Model Çalışması. Hayvancılıkta Örgütlenme Sorunları Sempozyumu, İzmir.
- Yakan, A., Ünal, N., ve Akçapınar, H. (2007). Keçilerde davranış. Lalahan Hayvansal Araştırma Enstitüsü Dergisi, 47(1), 39-47.
- Yılmaz, Ö. F., ve Çam, M. A. (2023). Küçükbaş hayvanlarda sıcaklık stresinin refah ve verim üzerine etkileri. 7. International Congress on Scientific Research Mingachevir State University, Mingachevir, Azerbaijan, 24- 25 February 2023.

BÖLÜM 3

Veteriner Hekimlikte Kullanılan Biyolojik Tıbbi Ürünler

Murat Çelebi¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi Balıkesir Üniversitesi, Savaştepe Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü,
ORCID: 0000-0002-1769-2512

1. GİRİŞ

Biyoteknoloji; biyoloji, biyokimya, mikrobiyoloji, eczacılık, moleküler biyoloji, matematik gibi alanların teknoloji ile etkileşimleri sonucunda yeni ürünlerin ortaya çıktığı bir teknoloji dalıdır. Diğer bir deyişle biyoteknolojik sistemlerin ve yaşayan mikroorganizmaların teknolojide kullanılması ve bunlardan yarar sağlanmasıdır. Oldukça disiplinli bir bilim olan bu alanda canlı hayatının kalitesini artırmaya ve olası riskleri iyileştirmeye yönelik faydalı ürünler elde edilmesi amaçlanmaktadır (Sobell, 2005). Bu alandaki ilerlemeler sayesinde hastalıkların genetik alt yapıları aydınlatılarak biyolojik aktif proteinleri kodlayan genler tespit edilmiştir. Biyolojik tıbbi ürünler (BTÜ'ler), biyoteknolojik yöntemlerin ilerlemesi sayesinde rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak canlı organizmalarda üretilen ve hızla gelişen bir ilaç grubudur. Farmakolojik aktiviteye sahip bu proteinler ulusal ve uluslararası kılavuzlarda biyolojik ilaç olarak değerlendirilir (Dahms, 2004; Demir-Dora, 2017). Biyofarmasötikler olarak da adlandırılan bu ilaç grubunda; biyoteknolojik ilaçlar, sitokinler, aşılar, kan proteinleri ve pıhtılaşma faktörleri, enzimler ve hormonlar, toksinler, rekombinant proteinler, monoklonal antikorlar, interlökinler, antisens oligonükleotitler bulunmaktadır. Biyoteknolojik ilaçların kimyasal ilaçlara göre bir takım farklılıkları vardır. Bunlar;

- Kimyasal ilaçlar gibi basit bir yapıları yoktur. Aksine daha kompleks yapıdadırlar.
- Serum proteazlarına karşı dayanıklı olan kimyasal ilaçlara göre daha duyarlıdırlar.
- Kimyasal ilaçların sentezi kimyasaldır. Ancak biyolojik tıbbi ürünler canlı hücrelerden elde edilirler.
- Kimyasal ilaçlar immünojenik değilken biyolojik ilaçlar genellikle immünojeniktir.
- Kimyasal ilaçları bütünüyle karakterize etmek kolaydır. Ancak bu gruptakiler için imkansızdır (Declerck, 2012; Castilho, 2016).

1.1. Biyolojik Tıbbi Ürünlerin Tanımı

BTÜ'lerin tanımı, teknolojinin ilerlemesi ile elde edilen bilgiler ışığında değişmektedir. Gıda ve İlaç Dairesi (FDA, Food and Drug Administration)'nin 1902'de yaptığı tanımlamada geleneksel BTÜ'ler terapötik aşılar, virüsler,

serumlar, kan, kan bileşenleri, toksinler ve anti-toksinleri içermektedir. Güncellenen FDA tanımında ise BTÜ için bir hastalığı önlemek veya tedavi etmek amacıyla uygulanabilen; insan, bitki, mikroorganizma ve hayvanlardan biyoteknolojik yöntemlerin yanısıra genetik mühendisliği ile elde edilebilen, hem insanların hem de hayvanların tedavisinde uygulanan maddeler ifadeleri kullanılmıştır (Zygmuntowicz vd., 2020). FDA'daki değerlendirme merkezleri İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi (CDER) ile Biyolojik Ürünler Değerlendirme ve Araştırma Merkezi (CBER)'dir. Bu kapsamda değerlendirilen bazı biyolojik ürünler Tablo 1.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 1.1. CBER ve CDER'e göre Bazı Biyolojik Ürünlerin Değerlendirmesi (Zygmuntowicz vd., 2020).

CBER	CDER
Alerjenler	Terapötik Monoklonal Antikorlar
Antitoksinler, Antiveninler ve Venomlar	Terapötik Proteinler
Hücresele Ürünler	Sitokinler
Gen Tedavisi Ürünleri	İmmünomodulatorler
Aşılar	Büyüme Faktörleri

Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı (USDA, United States Department of Agriculture), BTÜ'leri hayvan hastalıklarını önlemek, teşhis etmek veya tedavi etmek için kullanılan canlı organizmalardan türetilen ve biyolojik süreçler sırasında üretilen ürünler olarak tanımlamaktadır. Avrupa İlaç Ajansı (EMA, European Medicines Agency) tanımlamasında etkin maddesi biyolojik olan bir ürün olarak tanımladığı BTÜ'ler için ayrıca canlı bir organizma tarafından üretilen veya canlı bir organizmadan elde edilen bir veya daha fazla aktif madde içeren tıbbi ürünler ifadelerini kullanmıştır (Zygmuntowicz vd., 2020).

1.2. Biyoteknolojik İlaç Üretim Tarihçesi

Biyoteknolojik ilaçların üretiminde rekombinant DNA teknolojisi kullanılmaktadır. Bir gen parçasının klonlanması ve klonlanan genden protein ekspresyon işlemine dayanan bu teknoloji günden güne gelişmektedir. Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen ilk BTÜ olan insülin, 1921 yılında domuz ve sığır pankreaslarından elde edilmiştir. Diyabetli bir hastada bir yıllık tedavi için yaklaşık 100 domuz pankreasından izole edilmiş insülin gereklidir.

Eğer rekombinant insülin olmasaydı, 200 milyon hastanın yıllık insülin ihtiyacını karşılamak için dünya çapında 20 milyar domuzun beslenmesi gerekirdi. Bu nedenle biyoteknolojik ürünlerin önemi oldukça fazladır (Borkowski, 2017). 1970'lere gelindiğinde ise moleküler biyoloji ve genetik mühendisliği tekniklerindeki ilerlemeler sayesinde araştırmacılar, çeşitli mikroorganizmaları (genetiği değiştirilmiş bakteri *Escherichia coli*, maya *Saccharomyces cerevisiae*) kültürleyerek (genoma insan insülinini kodlayan geni içeren bir plazmid ekleyerek) insülin elde etmeye yönelik çalışmalar yürütmüştür. Sonuç olarak 1982 yılında ilk rekombinant ilaç piyasaya girmiştir (Baeshen vd., 2014; Ciarkowska ve Jakubowska, 2013). 2019 yılında EMA 11 monoklonal antikor da dahil olmak üzere 18'i rekombinant ilaç olmak üzere 66 yeni terapötik ilacı onaylayarak rekombinant ilaçların artan önemi göstermiştir. Ayrıca FDA, 8 monoklonal antikor da dahil olmak üzere 9'u rekombinant ilaç olmak üzere 48 yeni ilacı onaylamıştır (Zygmuntowicz vd., 2020). Bahsi geçen ilaçlar yalnızca insanları tedavi etmek için kullanılmıştır. Hayvanları tedavi etmek için kullanılan tek monoklonal antikor ise 2017 yılında piyasaya sürülen köpeklerde atopik dermatit tedavisinde kullanılan lokivetmab (Zoetis, Louvain-la-Neuve, Belçika)'dır.

1.3. Biyoteknolojik Ürünlerin Ruhsatlandırılması

Avrupa'da BTÜ'lerin ruhsat başvuruları yalnızca EMA tarafından koordine edilen merkezi ruhsatlandırma süreci aracılığıyla ele alınmaktadır. BTÜ'lerin kalite ve üretim verilerinin değerlendirilmesi EMA'daki Biyolojik Çalışma Grubunun merkezinde yer alırken, Beşerî Tıbbi Ürünler Komitesi pazarlama izni başvurularının değerlendirilmesinden genel olarak sorumludur. Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA Veteriner İlaçları Merkezi yeni hayvan ilaçlarının onaylanmasını ve piyasaya sürülmesini denetlemektedir. Bununla birlikte, hayvan hastalıklarına yönelik aşılar da dahil olmak üzere veteriner biyolojikleri, USDA Hayvan ve Bitki Sağlığı Denetim Servisi tarafından düzenlenmektedir (Zygmuntowicz vd., 2020).

1.4. Bazı Biyolojik Tıbbi Ürünler

1.4.1. Monoklonal Antikorlar (mAb)

Monoklonal antikorlar, belirli bir hedef konumunda olan hücrelerdeki yüzey proteinlerine spesifik olarak bağlanabilme yeteneğine sahip immunoglobulinlerdir. Bağışıklık tepkisine katkısı olan bu antikorlar, laboratuvarıda üretilir ve tek bir klonu sahip hücre soyundan gelirler. Sıklıkla tıbbi tedavilerde yararlanılırlar ve immünosupresan veya immünostimülan olarak görev alırlar (Buss vd., 2012; Singri vd., 2002). Onaylanan ilk monoklonal antikor molekülü kökeni fare olan

Orthoclon OKT3'tür. 1986 yılında böbrek nakli reddini önlemek için kullanılan bu antikor, insan vücuduna verildiğinde yabancı bir madde olarak algılandı. Hasta vücutlarında insan anti-fare antikorları gelişimine yol açtı ve yabancı tür fare immünoglobinine karşı bir bağışıklık yanıtı oluşturdu. Sonuçta yarı ömürde azalma ve nörotoksiste gözlemlendi (Wang vd., 2022). Bu durum immünojenisitelerini azaltabilmek adına antikorların insanlaştırılmasına yönelik girişimleri canlandırmıştır. Yapılan işlemde murin antikorunun ağır ve hafif zincirinin sabit bir bölgesi insan antikorundaki benzeyen parçalarla değiştirildi. Sonuçta ise yalnızca murin kökenli bölgelerin değişimiyle %65-90 oranında insan antikoru olan kimerik antikor elde edildi. Zamanla geliştirilen koşullarda murin antikor molekülünde sadece antijen bağlayıcı bölgelerin kaldığı %90-95 oranında insan olan insanlaştırılmış antikorlar üretilmiştir. Son zamanlarda ise murin DNA lokuslarının insan immünoglobulinlerini kodlayabilen DNA ile değiştirildiği transgenik fareler tarafından üretilen %100 insan antikorları bulunmaktadır (Lohner vd., 1999).

Monoklonal antikorlar genel olarak yaklaşık 150 kDA büyüklüktedir. Y şeklindeki bu proteinler disülfür bağlarıyla bağlı iki özdeş ağır ve hafif zincir olmak üzere dört adet polipeptir zincirden oluşurlar (Castelli vd., 2019). Terapötik olarak onaylanan veya klinik araştırmalarda test edilen birçok mAb için Ekim 2008'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından terminolojinin birleştirilmesi için hazırlanılması kararı verilmiştir. Bu terminolojide antikorun etki ettiği hedefi ve antikorun kaynağı dikkate alınmaktadır. "Monoklonal antikor'un" kısaltması olan yaygın bir son ek ile mab ve ismin benzersizliğini veren bir de ön ek bulunur (Sirbu vd., 2021). Adlandırmaya ait yaklaşım Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 1.2. Yapı, kaynak ve hedefe göre jenerik adların uygulandığı (Dimitroc ve Marks, 2008)

Ön Ek	Hedef			Antikor Kaynağı		Ek	Bazı Örnekler
Değişken	Tümör Dışı Hedef	Viral	-vir-	-u-	İnsan	- mab	Pali-vi-zu-mab
		Bakteriyel	-bac-				
		İmmün	-lim-				
		Enfeksiyon Lezyonu	-les-	-o-	Fare		Ada-lim-u-mab
		Antifungal	-fung-				
		Kardiyovasküler	-ci(r)-	-a-	Sıçan		E-fung-u-mab
		Nörolojik	-ne(r)-				Bapi-neu-zu-mab
		İnterlökin	-kin-	-e-	Hamster		
		Kas-İskelet Sistemi	-mul-				
		Kemik	-os-				-i-

	Tümör Hedefi	Toksin	-toxa-	-xi-	Kimerik		Den-os-u-mab
		Kolon	-col-				Ab-ci-xi-mab
		Melanoma	-mel-	-zu-	İnsanlaştırılmış		Ore-gov-o-mab
		Meme	-mar-				Adeca-tum-u-mab
		Testis	-got-	-axo-	Sıçan/Fare Hibrit		
		Over	-gov-				
		Prostat	-pr(o)-	-xizu-	Kimerik+ İnsanlaştırılmış		
		Çeşitli	-tu(m)-				

Günümüzde monoklonal antikörler tanısal, terapötik ve analitik/kimyasal araştırma çalışmaları da dahil olmak üzere çok çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır (Reichert vd., 2005). Çoğunluğu özellikle 2 tür hastalığa yöneliktir: İmmun-inflamatuar durumlar ve Maligniteler. İnflamatuar durumlar arasında sistemik lupus, sedef hastalığı, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi hastalıklar bulunur. Maligniteler arasında ise melanom, meme kanseri, bazı lenfomalar, lösemiler ve multipl miyelom bulunur (Posner vd., 2019). Monoklonal bazlı tedavi kemik ile ilgili rahatsızlıkların başında gelen osteoporoz ve romatoid artrit tedavilerine de dahil edilmiştir. Bu tedavilere dahil edilen bazı mAb tabanlı terapötikler tocilizumab (Actemra®, hedef: IL 6R), romosozumab (Evenity®, hedef: Wnt yolunun bir antagonisti olan sklerostin) ve denosumab (Prolia®, hedef: RANKL)’tir (Scott, 2017; Chavassieux vd., 2019; Papapoulos vd., 2015). mAb’lerin üretimi, karakterizasyonu ve stabilizasyonunda önemli iyileştirmeler yapılmıştır. Ancak daha etkili ve immünojenitesi daha az olan mAb’ler için yeni hücre hatları ve ifade sistemleri üretilmelidir. Çünkü onaylanmış mAb bazlı terapötiklerdeki istikrarlı artış, mAb bazlı formülasyonların biyoterapötik endüstrisinin odak noktası olmaya devam edeceğini göstermektedir.

1.4.2. Füzyon Proteinleri

Füzyon proteinleri, farklı genler tarafından kodlanan ve 2 veya daha fazla alanın birleşiminden oluşturulan özel proteinlerdir. DNA teknolojisinin bir sonucu olarak üretilen bu proteinlerin amacı, proteinin hastalığı tedavi etme yeteneğini geliştirmektir. Buna ek olarak doğal proteinlerdeki noksanlıkları iyileştirmek amacıyla genlerin özelliklerinin birleştirilmesi de amaçlanmaktadır. Füzyon proteinlerinin yapıları antikora benzeyen iki kısımdan şekillenir (Li vd., 2019; King vd., 2019). Spesifik bir bağlanma için reseptör görevi gören ve proteinini tanıyan ilk kısımdır. Diğer kısımda ise tüm stabilizasyonu sağlayan insan immüoglobülininin Fc fragmanı bulunmaktadır. İkinci kısım aynı zamanda yeni hedefleme yollarını iyileştirme gibi işlevlere de sahiptir.

Adlandırılmaları -cept ile biten bu proteinlerin immünojenikliği oldukça düşüktür (Newman vd., 2009). Günümüzde füzyon proteinleri veteriner hekimlikte kullanılmamaktadır.

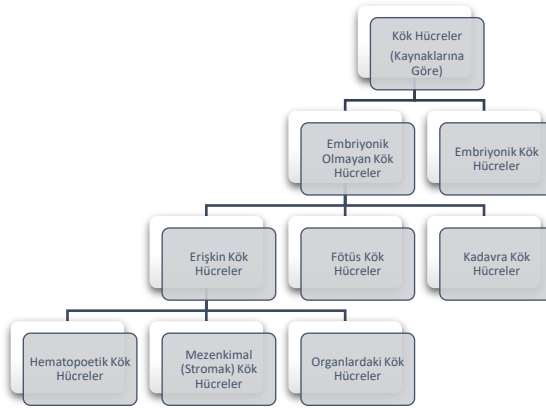
1.4.3. Antisens Oligonükleotid

Çoğu hastalıkta proteinlerin eksikliğinin veya fazlalığının rolü olduğu, mikroorganizmaların enfeksiyonlara proteinler aracılığı ile neden olduğu bilinmektedir. Santral dogma basamaklarının bloke edilmesi hastalık nedeni olan proteinin oluşmasını inhibe ederek hastalık mekanizmasını bozabilir. Bu ve buna benzer yaklaşımlarla yapılan çalışmalarla ortaya çıkmış olan antisens yani gen susturumu tedavi yaklaşımında hedef, genetik şifre akışının protein oluşmadan engellenmesidir. Bu amaçla ilgili gene ait mRNA dizisine Watsons- Crick baz eşleşmesi sistemiyle belirli uzunlukta oligonükleotidler bağlanmaktadır. Bu bağlanmanın gerçekleşmesi protein oluşumunu çeşitli mekanizmalar aracılığıyla inhibe etmektedir. Bu tedavideki en değerli avantajlar ilgili gene ait DNA veya mRNA diziliminin bilinmesi durumunda uygun oligonükleotidlerin sentezlenmesinin oldukça kısa sürmesidir. Ayrıca oligonükleotidlerin bağlanması için yalnızca hidrojen bağı yeterlidir ve uygun şekilde hazırlanan antisens oligonükleotidler istenilen doku/etkene hedeflenebilmektedir (Sing vd., 2011; Tekintaş vd., 2016). Antisens oligonükleotid grubunda 12-30 nükleotid uzunluğunda kısa sentetik moleküller olan az sayıda ilaç bulunmaktadır. Yakın zamanda da FDA tarafından Duchenne kas distrofisi ve spinal kas atrofisi tedavisi için iki adet ilacın onay aldığı bildirilmiştir. Bu tedavi yaklaşımının farmakolojinin aydınlatılmasındaki ilerlemeler, bu terapötiklerin klinik uygulamaya dönüştürülmesi için olanak sağlamıştır. Ancak kullanımlarının yaygınlaşması ve veteriner hekimliği gibi alanlara da yayılması için, hedef katılımının ve güvenlik profilinin optimize edilmesi gereklidir. Bu teknoloji yakın gelecekte birçok nörolojik ve nörolojik olmayan rahatsızlık için tedavi ortamını değiştirme potansiyeline sahip olarak değerlendirilmektedir (Rinaldi ve Wood, 2018; Crooke, 2017).

1.4.4. Kök Hücreler

Kök hücreler, köken aldıkları dokuların spesifik hücre yapılarına ve vücudun ihtiyacı olduğunda kendi kökeni dışındaki birden fazla hücreye dönüşebilen özelleşmiş hücrelerdir. Hem kendi yedeğini oluşturma hem de yenilenecek dokunun ihtiyacı olan hücreleri meydana getirebilme yeteneğine sahiptirler (Oda vd., 2010). İlk olarak 1960'lı yıllarda hemapoetik kök hücrelerin keşfi ile başlayan kök hücre çalışmaları günümüze kadar gelişerek devam etmiştir (Şimşek, 2012).

Kök hücrelerin sınıflandırılmasında bu farklılaşabilme özellikleri esas alınmaktadır. Farklılaşma kapasitesine göre yapılan sınıflandırmada totipotent, pluripotent, multipotent, oligopotent ve unipotent olarak 5 sınıf bulunur. Kök hücreler hayvanlarda da tanımlanmış ve kaynağına göre embriyonik ve embriyonik olmayan kök hücreler olmak üzere 2 sınıfa ayrılmaktadır. Embriyonik kök hücreler en fazla farklılaşabilme yeteneği taşıyan sınıftır. Sınıflandırmada altlara inildikçe bu yetenek azalmaktadır. Bu sınıflandırma Şekil 1’de özetlenmiştir. Bu kök hücrelerin haricinde, sağlıklı dokuya özgü kök hücre özelliği gösteren fakat çoğunlukla tümörlerin nüksetme ve metastazına sebep olan özel kök hücrelere kanser kök hücreleri adı verilmektedir (Zakrzewski vd., 2019; Gattegno-Ho vd., 2012).



Şekil 1.1. Elde edildikleri kaynaklara göre kök hücre çeşitleri (Sağsöz ve Ketani, 2008)

Veteriner hekimlikte en sık kullanılan mezenkimal kök hücrelerdir. Özellikle kemik iliğinden izole edilen bu hücreler ayrıca göbek kordonu, yağ dokusu ve plasenta gibi dokulardan da izole edilebilir. Veteriner hekimliğinde öncelikle atlar için oldukça önemli olan tendon ve ligament yaralanmaları, eklem hastalıkları, ortopedik uygulamalar için kullanıldığı bilinmektedir. Ayrıca immun kaynaklı hastalıklar ve dejeneratif durumların tedavisinde de büyük vaat sunan bu hücreler, kardiyovasküler tıp alanında da araştırılmaktadır. Gösterdikleri anti-apoptotik veya anti-inflamatuar etkilerle böbrek hastalıklarının tedavisinde denenmişlerdir (Dias vd., 2019; Pan ve Fan, 2020). Yapılan güncel çalışmaların ileriki dönemlerde veteriner hekimliğinde de yaygınlaşması ve kök hücrelerin birçok durumda kullanımının artması öngörülmektedir

Organ nakline olan katılımın azlığı nedeniyle kök hücreler, yaşlılıktan yıpranmış veya hastalık nedeniyle tahrip olmuş dokuları iyileştirebilmek için büyük bir potansiyele sahiptir. Rejeneratif tıp, immünmodülasyon ve doku

onarımı gibi alanlarda geniş bir tıbbi yelpaze sunmaktadır. Yapılan araştırmalar neticesinde umut verici bir terapötik yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (Hoang vd., 2022).

1.4.5. Rekombinant Proteinler

Rekombinant proteinler doğal proteinlerin veya parçalarının kopyalarıdır. Hücre reseptörleri aracılığıyla spesifik olarak hareket ederek kesin bir bağışıklık tepkisine neden olurlar. Bu grup interferonları, interlökinleri, büyüme faktörlerini ve protein hormonlarını içerir. Rekombinant proteinlerin isimleri rhu- ön eki ile başlar (Paluchowska vd., 2013).

2. Veteriner Hekimlikte Kullanılan Biyolojik Tıbbi Ürünler

2.1. Avrupa İlaç Ajansı tarafından Onaylanan Biyolojik Tıbbi Ürünler

Kullanımları EMA tarafından onaylanan BTÜ'ler Tablo 2.1.'de listelenmiştir.

Virbagen Omega (Virbac, Carros, Fransa), enjeksiyonluk süspansiyonun hazırlandığı bir çözücü ile dondurularak kurutulan kedi kökenli rekombinant interferon omegadır. Uygulaması intravenöz olan Virbagen, köpeklerde Parvovirosis'in enterik formuna sahip köpeklerin tedavisinde lisanslı bir üründür. Köpeklerdeki dozu 3 gün boyunca günde bir kez olmak üzere 2.5 mu/kg'dır. İntravenöz omega interferon verilen parvoviral enteritli köpekler, kontrol hayvanlarına kıyasla klinik semptomlarda önemli bir iyileşme ve ölüm oranında 4,4 kat azalma göstermiştir (de-Mari vd., 2003). Kedi lösemi virüsü (FeLV) enfeksiyonu ve FeLV ko-enfeksiyonu/kedi immün yetmezlik virüsü (FIV) ile ilişkili klinik belirtileri olan ve subkutan rekombinant interferon alan kedilerin kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha düşük ölüm oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (tedaviden sonraki 9 ayda %39'a karşı %59 ve 12 ayda %47'ye karşı %59) (de-Mari vd., 2004). Köpeklerdeki atopik dermatitte kullanılan Virbagen Omega, Dermatit Yaygınlık ve Şiddet İndeksi hesaplamalarına göre 0-120. gün aralığında %36 oranında iyileşme göstermiştir. Genel sonuçlarda ortalama 65'ten 52'ye gerileyen bulgular genel olarak %21 oranında iyileşme sağladığını kanıtlamıştır (Litzbauer vd., 2014).

Tablo 2.1. Avrupa İlaç Ajansı tarafından veteriner kullanımı için onaylanan BTÜ'ler (Zygmuntowicz vd., 2020)

Aktif Madde Ticari Adı Sınıflandırması	Kabul Yılı/ Ülke	Hedef Hayvan/ Dozu	Endikasyonları
Virbagen Omega	Fransa, 2001	Kedi, Köpek 5,000,000 IU */vial veya 10,000,000 IU/vial	Köpeklerde parvoviroz (enterik form); FeLV* ve/veya FIV* ile enfekte kediler.
TruScient	Belçika, 2011	Köpek 0.66 mg/vial 0.2 mg/mL	Köpeklerde uzun kemiklerde diyafiz kırıkları.
ProZinc	Almanya, 2013	Kedi, Köpek 40 IU/mL	Diabetes mellitus'lu kedi köpeklerde.
Oncept IL-2	Fransa, 2013	Kediler 10 ⁶ /mL	Fibrosarkomlu kedilerde.
Imrestor	Almanya, 2015	Sığırlar (süt inekleri ve düveler) 15 IU/vial	Periparturient süt inekleri ve düvelerde klinik mastitis riskini azaltmak için.
Cytopoint	Belçika, 2017	Köpek 10,20,30 veya 40 mg/vial	Atopik dermatitli köpeklerde.
Arti-Cell Forte	Belçika, 2018	At 1.4–2.5x10 ⁶ /mL	Atlarda eklem iltihabı ile ilişkili hafif/orta şiddette tekrarlayan topallık.
HorStem	İspanya	At 15x10 ⁶ /1 mL	Atlarda hafif/orta osteoartrit ile ilişkili topallık

Emilebilir bir kolajen süngerde kırık bölgesine uygulanan rekombinant insan morfogenetik protein-2'den oluşan TruScient (Zoetis, Louvain-la-Neuve, Belçika) piyasaya sürülen bir diğer üründür. Köpeklerde açık kırık redüksiyonu ve diafiz kırıklarının cerrahi tedavisine ek olarak kullanılan bir üründür. TruScient ile yapılan eşzamanlı tedavide kırıkların iyileşmesi için gereken sürenin kısaldığı ifade edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, standart cerrahi bakımın yanı sıra TruScient kullanılması sonucunda köpeklerin tamamında kırıkların iyileştiği, ancak yalnız cerrahi bakımla tedavi edilen köpeklerde iyileşme oranının %95 olduğu ifade edilmiştir. Aktif maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen veya iskeletsel olarak olgunlaşmamış köpeklerde kullanılması önerilmemektedir. Ayrıca ameliyat bölgesinde akut bir enfeksiyon, patolojik kırık veya herhangi bir aktif malignitesi olan köpeklerde de kullanımı riskli olarak bildirilmiştir (Govender vd., 2002).

ProZinc (Boehringer IngelheimVetmedicaGmbH,Duluth, GA, ABD) kedi ve köpeklerde Diabetes mellitus tedavisinde kullanılan rekombinant teknoloji ile üretilen FDA onaylı tek veteriner insülinidir. Farklı yaş ve ırklardan diyabetik kedileri ve köpekleri içeren bir saha çalışmasında, ProZinc ile 6 haftalık tedaviden sonra ortalama kan şekeri seviyeleri düşmüş ve klinik semptomlar iyileşmiştir. En az bir kan şekeri göstergesinin ölçüm sonuçlarında iyileşme ve üç klinik semptomdan (vücut ağırlığı, poliüri ve polidipsi) en az birinde düzelme olmuştur. Ürün, aktif maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hayvanlarda veya diyabetik ketoasidoz ile ilişkili acil durumlarda kullanılmamalıdır (Restine vd., 2019).

Oncept IL-2 (Merial, Lyon, Fransa) 2013 yılında piyasaya sunulmuş aktif madde olarak feline interleukin-2 rekombinant canarypox virüsü (Vcp1338) içeren bir veteriner ilacıdır. Oncept IL-2, yumuşak dokuları etkileyen agresif bir tümör türü olan fibrosarkomlu kedilerde tümörün nüks etme riskini azaltmak ve geciktirmek için cerrahi tedavi ve radyoterapiye ek olarak kullanılır. Oncept IL-2, tedaviye başladıktan altı ay sonra nüks riskini bir yıl sonra yaklaşık %56 ve iki yıl sonra %65 oranında azaltmıştır. İdiyopatik fibrosarkomların nüksünün, ameliyattan sonraki 12 aylık takip sırasında kontrol hayvanlarının %61'ine kıyasla Canarypox virüsünde rekombinant insan interlökin-2 alan kedilerin %28'inde gözlemlendiği gösterilmiştir (Jourdier vd., 2003).

Imrestor (Elanco GmbH, Cuxhaven, Almanya) aktif madde olarak Pegbovigrastim içeren sürü yönetim programına yardımcı olan bir ilaçtır. Doğumdan sonraki 30 gün boyunca periparturient süt inekleri ve düvelerde klinik mastitis riskini azaltmak için kullanılır. 2465 ineği kapsayan bir saha çalışmasında, süt üretiminin 3 ila 30. günlerinde klinik mastitis insidansı Imrestor grubunda %9,1 (113/1235) iken, herhangi bir uygulama yapılmayan grupta %12,4 (152/1230) olmuştur. Mastitis insidansındaki göreceli azalma %26 olmuştur. Ürün, aktif maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan ineklerde kontrendikedir. Pegbovigrastim ile tedavi edilen hayvanların tedaviye başladıktan sonraki 24 saat içinde dolaşımdaki nötrofillerde 4 ila 5 kat artış gösterdiği gözlemlenmiştir. Pegbovigrastim alan hayvanlar, laktasyonun ilk 30 gününde kontrol grubuna kıyasla klinik mastitis insidansında %35 azalma göstermiştir (Canning vd., 2017).

Cytopoint (Zoetis, Louvain-la Neuve, Belçika) köpeklerde atopik dermatitin klinik belirtilerinin tedavisinde kullanılan Lokivetmab aktif maddesini içeren bir monoklonal antikordur. Atopik dermatiti olan köpekleri içeren bir saha çalışmasında, 142 köpek 3 ay boyunca her ay Cytopoint aldı ve 132 köpek

siklosporin (atopik dermatit tedavisi için onaylanmış bir ilaç) ile tedavi edildi. Cytopoint'in atopik dermatit tedavisinde siklosporin kadar etkili olduğu ifade edilmiştir. 28 gün sonra, kaşıntı skoru Cytopoint alan köpeklerde %52, siklosporin alan köpeklerde ise %44 oranında azalmıştır. Ürün, aktif maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan ve vücut ağırlığı 3 kg'ın altında olan köpeklerde kontrendikedir. Lokivetmab ile tedavi edilen köpeklerde 28 günlük dozlamadan sonra kaşıntıda %51,9 azalma görülürken, siklosporin ile tedavi edilen köpeklerde bu oran %43,72 olduğu bildirilmiştir (Moyaert vd., 2017).

Arti-Cell Forte (Global Stem cell Technology (GST) NV, Evergem, Belçika) atlarda enfektif olmayan eklem iltihabına bağlı hafif ila orta dereceli topallığı tedavi etmek için kullanılır. At kanından elde edilen kök hücreler içerir. 2 ila 6 ay süren topallık öyküsü olan atları içeren bir saha çalışmasında, 50 at Arti-Cell Forte ile tedavi edilmiş ve 25 ata plasebo salin verilmiştir. Ek olarak tüm atlara tedavi sırasında ağrı ve iltihap giderici bir ilaç olan intravenöz ketoprofen verilmiştir. Tedaviden altı hafta sonra Arti-Cell Forte ile tedavi edilen atların %68'inde topallık skoru 2 veya 3 topallık derecesi azalırken, kontrol grubundaki atların hiçbirinde azalma olmamıştır. Ürün, aktif maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hayvanlarda kullanılmamalıdır (Broeckx vd., 2019).

Pazarlama iznini alan son ürün HorStem'dir (Industrial Ventorro del Cano, Madrid, İspanya). Atlarda hafif ve orta dereceli dejeneratif eklem hastalığı (osteoartrit) ile ilişkili topallığın azaltılmasında kullanılır. Hafif ila orta şiddette osteoarriti olan atlar üzerinde yapılan bir saha çalışmasında, 16 ata etkilenen ekleme HorStem enjeksiyonu yapılmış ve 17 ata plasebo enjeksiyon yapılmıştır. Atlar 14, 35 ve 63. günlerde muayene edilmiştir. HorStem ile tedavi edilen on iki at 63. günde başarılı bir şekilde tedavi edilirken (başarı oranı %75), kontrol grubunda bu oran sadece dört (başarı oranı %25) olarak kalmıştır. Ürün, aktif maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan ve vücut ağırlığı 3 kg'ın altında olan köpeklerde kontrendikedir (Van Loon vd., 2014).

2.2. Veteriner Kullanımı için Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı Tarafından Onaylanan BTÜ'ler

USDA'ya göre dokuz BTÜ grubu vardır ve bunlar Tablo 2.2.'de özetlenmiştir.

Eqstim (Neogen Corporation, Lexington, KY, ABD) atlarda kompleks bir hastalık olan At Solunum Hastalığı tedavisinde uygulanan tedaviye ek olarak kullanılan bir ilaçtır. İnaktive edilmiş *Propionibacterium acnes*, Eqstim immünostimülantının aktif bileşenidir. Bu doğal olarak oluşan bakteri, hücre meditasyonlu bir bağışıklık uyarıcısı görevi görür (Flaminio vd., 1998).

Vetimmune (Sass & Sass, Inc, Oak Ridge, TN, ABD) kedi ve köpeklerde doğuştan gelen bağışıklık tepkisini güçlendirmek, vücudun patojenlere karşı doğuştan gelen direncini artırmak için tasarlanan bir sağlık tavsiyesidir. Formülasyonunda bulunan polipreniller tüm canlı organizmalarda ufak miktarda bulunan ve normal hücre fonksiyonlarına katılan doğal sinyal molekülleridir. Poliprenil immünostimülanın etkinliği, kedi herpes virüsü tip 1 ile deneysel olarak enfekte edilen kedilerde yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda doğrulanmıştır (Legendre vd., 2017).

Oncept (Meriel, Lyon, Fransa) bir köpek melanoma aşısıdır. Aktif madde, insan kutanöz melanositlerinin yüzeyinde bulunan bir protein olan tirozinazının gen dizisini kodlayan plazmid DNA'sı kullanılarak üretilmektedir. Enjeksiyonun uygulanmasının ardından plazmid DNA'sı konak hücreler tarafından alınarak insan tirozinaz proteini üretilmeye başlar ve aktif olarak bağışıklık sistemine katılır. Yapılan bir araştırmada oral malign melanomdan muzdarip köpeklerin hayatta kalma süresinin bu aşıyla olan tedaviden sonra önemli ölçüde iyileştiği bildirilmiştir (Grosenbaugh vd., 2011).

Tablo 2.2. Veteriner Kullanımı için USDA Tarafından Onaylanan BTÜ'ler (Zygmuntowicz vd., 2020).

Aktif Madde Ticari Adı Sınıflandırması	Kabul Yılı/ Ülke	Hedef Hayvan/ Dozu	Endikasyonları
Eqstim	ABD,2001	At 0.4 mg/ml	At Solunum Hastalığı Kompleksi (ASYH)
Vetimmune	ABD, 2003	Kedi 2 mg/ml	Kedi Herpes Virüsü Enfeksiyonu.
Oncept	Fransa, 2015	Köpek Doz bilgisi yok.	Köpeklerde evre II veya III kanin oral melanom.
Zelnate	ABD, 2015	Süt sığırları Doz bilgisi yok	Sığır Solunum Yolu Hastalığı (Mannheimia haemolytica kaynaklı)
Victrio	ABD, 2015	Tavuk Doz bilgisi yok.	Embriyonlu yumurtalarda ve yeni doğan civcivlerde Escherichia coli ile ilişkili ölümlerin azaltılmasına yardımcı olarak
Staphage Lysate	ABD, 2016	Köpek 100 milyon birimden oluşan plaklar	Köpeklerde pürülan dermatit ve ilgili stafilokokal aşırı duyarlılık veya staf

			bileşenli mikroorganizmaların neden olduğu deri enfeksiyonları
Immunocidin Equine	Kanada, 2017	At Doz bilgisi yok.	Atlarda sarkoid tümörlerin immünoterapisi.

Zelnate (Diamond Animal Health, Inc., Des Moines, IA, ABD) *Mannheimia haemolytica*'ya bağlı Sığır Solunum Yolu Hastalığı'nın (BRD) tedavisine yardımcı olur. Preparatın aktif maddesi, lipozomal bir taşıyıcı ile bakteriyel plazmid DNA kullanılarak üretilmektedir. BRD geliştirme riski orta düzeyde olan sığırlarda antimikrobiyal metafilaksi tedavisiyle karşılaştırıldığında, Zelnate'in benzer bir performans gösterdiği ve antimikrobiallardan daha düşük etkili olmadığı gözlenmiştir. İntramusküler veya intranazal olarak uygulanabilir. İçeriğinde antibiyotik veya koruyucu madde içermemektedir. İmmünostimülan olan bu madde hayvanların stres zamanlarında bağışıklık sistemi tepkisini uyarır (Nickell vd., 2009). Bununla birlikte, mevcut yeni veriler Zelnate'in BRD'nin metafilaktik tedavisinde etkili olmadığını göstermektedir (Martin, 2020).

Victrio (Bayer AG, Leverkusen, Almanya) kanatlı hayvanlarda bağışıklık sistemini uyarmak için lipozom taşıyıcıya sahip bakteri plazmid DNA tarafından üretilen bir BTÜ'dür. Bağışıklık sisteminin uyarılmasının *Escherichia coli*'ye bağlı enfeksiyonlara karşı güçlü, hızlı, spesifik olmayan, koruyucu bir yanıt sağladığı bildirilmiştir (Ilg, 2020).

Staphage Lysate (Delmond Laboratories, Swarthmore, PA, ABD) köpek atopik dermatiti ve tekrarlayan bakteriyel piyoderması olan köpeklerde kullanılan bir aşıdır. Staphage Lysate uygulanan atopik dermatiti ve tekrarlayan bakteriyel piyoderması olan köpeklerde, lezyonların gerilemesinin yanı sıra kaşıntının kontrolü için %83,33'lük bir etkinlik bildirilmiştir (Solomon vd., 2016).

Immunocidin Equine (NovaVive Inc., Greater Napanee, ON, Kanada) atlarda sarkoid tümörlerin tümör içi tedavisinde onaylanan enjeksiyonluk bir süspansiyondur. Sarkoid bulunan atlarda yapılan araştırmada 17 vakada Immunocidin Equine uygulanmıştır. Vakaların dokuzunda tamamen iyileşme (%52,9), üçünde tümörlerde küçülme (%17,6) ve ve iki tümörlü bir vakadan birinde tümörün çözüldüğü ve diğer tümörde hafif bir yeniden büyüme olduğu gösterilmiştir. Diğer üç vakada ise kilo kaybı olduğu, tümörlerin büyüdüğü veya çözülmediği bildirilmiştir (Caston vd., 2020).

2.3. Hormon İlaçları

Son yıllarda hayvan kullanımı için EMA ve USDA tarafından onaylanan rekombinant ilaçlar başta olmak üzere BTÜ'lerin sayısı oldukça azdır. Bunun başlıca nedenleri arasında ilaçların piyasaya sürülmesi için gerekli maliyetin çok yüksek olması bulunur. Eğer yüksek bir fiyatla ilaç piyasalandırılacaksa bunun için gerekli olan hedef hasta grubu (hayvanlar), büyük bir pazar sağlamak için yeterli olmalıdır. Diğer bir neden ise gonadotropin grubu hormonal ilaçların örnek olarak verilebileceği gibi etkili aktif maddelerin elde edilmesinin kolaylığı olabilir. Günümüzde Çin hamster yumurtalık hücrelerinden elde edilen rekombinant follitropin alfa (Gonal-F, Merck Serono S.p.A., Modugno, İtalya; Luveris, Merck Serono S.p.A., Modugno, İtalya) ve beta (Follistim, Merck Sharp & Dohme Corp, Whitehouse Station, NJ, ABD; ve Puregon, N.V. Organon, Oss, Hollanda) insanlarda, domuz hipofiz ekstrelerinden elde edilen follitropin ve lutropin ise hayvanlarda kullanılmaktadır. Ayrıca, gebe bir kısıraktan elde edilen gonadotropin (eCG) veya gebe kadınların idrarından elde edilen koryonik gonadotropin (hCG)'in içinde bulunduğu hipofiz dışı gonadotropinler grubu hayvanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Yukarıdakiler, doğal kaynaklardan kolayca elde edilebilen gonadotropinlerin hayvanlarda kullanıldığını göstermektedir.

Tablo 2.3. Hayvanlarda Kullanılan Bazı Hormon İlaçları (Zygmuntowicz vd., 2020)

Örnek	Etken Madde	Kayıt Yılı ve Şirket	Hedef hayvan
Pluset	FSH, LH, Domuz hipofiz bezi özütü	1990, İspanya	İnek, Keçi v Koyun
PG600	eCG ve hCG	1997, Hollanda	Domuz
Folligon	eCG	1998, Hollanda	Sığır, Koyun, Tavşan, Domuz
Folltropin-V	FSH, Domuz hipofiz bezi özütü	2000, Kanada	İnek, Olgunlaşmış Düve

2.4. Monoklonal Antikorlar

Monoklonal antikorların hayvan tedavisinde kullanılmasına yönelik araştırmaların bazıları özetlenmiştir. Sığırların tedavisinde *Staphylococcus aureus* tarafından üretilen beta-hemolizini nötralize eden antikorlar kullanılmıştır. Ayrıca Fibronektin A bağlayıcı proteine ve kümelenme faktörü A'ya karşı antikorlar sığır tedavisinde kullanılarak sığırlarda mastitis gelişimini

önlemiştir (Jangra vd., 2010; Wang vd., 2015). Kanatlılarda kuş gribi virüsünün (H5N1) virülansını azaltan antikorlar ile domuz tedavisinde grip virüsü A'ya karşı nötralize edici monoklonal antikor kullanılmıştır (Zhang vd., 2010; Corti vd., 2011). Kanatlı hayvan tedavisinde enfeksiyöz bursal hastalık virüsüne (IBDV) karşı antikorlar kullanılmıştır (Zhang vd., 2017). Bununla birlikte, monoklonal antikorların seçilmiş hayvan hastalıklarının tedavisinde terapötik kullanım potansiyeline işaret eden verilere rağmen, bu ilaç grubunun uygulanmasına yönelik çalışmalar halen devam etmektedir. Ayrıca ticari olarak mevcut ürünler için henüz bir pazar bulunmamaktadır Kedi ve köpeklerde kronik ağrı ve dejeneratif eklem hastalığının tedavisi için tasarlanan ancak henüz klinik deney aşamasında olan iki monoklonal antikor bulunmaktadır. Sinir büyüme faktörünü (NGF) inhibe eden bu antikorlar köpekler için ranevetmab (NV-01) ve kediler için frunevetmab (NV-02)'tir (Enomoto vd., 2019).

3. Sonuçlar

Sonuç olarak, biyoteknolojik ilaçların kalitesi, güvenliği ve standartları geleneksel ilaçlara göre daha yüksektir. Ayrıca biyoteknolojik ürünlerin bazı avantajları vardır. Öncelikle yüksek spesifik aktivite gösterirler. Diğer sentetik ilaçlara göre yan etkileri azdır ve daha iyi tolere edilirler. Etkileri çok az dozlarda bile oluşabilmektedir. Bu nedenle biyoteknolojik yöntemlerin geliştirilmesi tedavilerdeki yeni olanakları güçlendirir. Ancak hayvan tedavisinde kullanılan ve piyasaya sürülen ilaçların sayısı, insan kullanımına yönelik ilaçlara kıyasla çok daha azdır. Buna rağmen elde edilen bilgiler veteriner hekimliğindeki biyoteknolojik ürün pazarının istikrarlı bir şekilde gelişeceğini işaret etmektedir. İlerleyen zamanlarda cilt hastalıkları, kas ve eklem sistemi iltihapları, kanserler ve bağışıklık sistemi hastalıklarının tedavisi için yeni ilaçların piyasaya gireceği tahmin edilmektedir. Rekombinant tıbbi ürünlerin piyasaya sürülmesi, geleneksel allopatik tedavi ile mümkün olmayan yeni tedavi olanaklarının önünü açmaktadır. Bununla birlikte, biyolojik tedavilerin uygulanması, rekombinant ilaçlar söz konusu olduğunda yüksek maliyetleri nedeniyle önemli ölçüde sınırlıdır. Ayrıca, bu ilaçların güvenliğine ilişkin daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Gastrointestinal kanalda enzimatik olarak parçalandıkları için oral uygulamaların olmaması, membranlardan geçişlerinin oldukça zor olması gibi geliştirilmesi gereken bazı dezavantajları da mevcuttur.

KAYNAKLAR

- Broeckx, S. Y., Martens, A. M., Bertone, A. L., Van Brantegem, L., Duchateau, L., Van Hecke, L., ... & Spaas, J. H. (2019). The use of equine chondrogenic-induced mesenchymal stem cells as a treatment for osteoarthritis: a randomised, double-blinded, placebo-controlled proof-of-concept study. *Equine Veterinary Journal*, 51(6), 787-794.
- Buss, N. A. P. S., Henderson, S. J., McFarlane, M., Shenton, J. M., & De Haan, L. (2012). Monoclonal antibody therapeutics: History and future. *Current Opinion in Pharmacology*, 12(5), 801.
- Canning, P., Hassfurth, R., TerHune, T., Rogers, K., Abbott, S., & Kolb, D. (2017). Efficacy and clinical safety of pegbovigrastim for preventing naturally occurring clinical mastitis in periparturient primiparous and multiparous cows on US commercial dairies. *Journal of dairy science*, 100(8), 6504-6515.
- Castelli, M. S., McGonigle, P., & Hornby, P. J. (2019). The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacology Research & Perspectives*, 7(6), e00535.
- Castilho, L. R. (2016). Biopharmaceutical products: an introduction. *Current Developments in Biotechnology and Bioengineering: Human and Animal Health Applications*, 3-21.
- Caston, S. S., Sponseller, B. A., Dembek, K. A., & Hostetter, J. M. (2020). Evaluation of locally injected *Mycobacterium* cell wall fraction in horses with sarcoids. *Journal of Equine Veterinary Science*, 90, 103102.
- Chavassieux, P., Chapurlat, R., Portero-Muzy, N., Roux, J. P., Garcia, P., Brown, J. P., Libanati, C., Boyce, R. W., Wang, A., & Grauer, A. (2019). Bone-forming and antiresorptive effects of romosozumab in postmenopausal women with osteoporosis: Bone histomorphometry and microcomputed tomography analysis after 2 and 12 months of treatment. *Journal of Bone and Mineral Research*, 34(9), 1597-1608.
- Crooke, S. T. (2017). Molecular mechanisms of antisense oligonucleotides. *Nucleic Acid Therapeutics*, 27(2), 70-77
- Dahms, A. S. (2004). Biotechnology: What it is, what it is not, and the challenges in reaching a national or global consensus. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 32(4), 271-278.
- De Mari, K., Maynard, L., Sangué, A., Lebreux, B., & Eun, H. M. (2004). Therapeutic effects of recombinant feline interferon-omega on feline leukemia virus (FeLV)-infected and FeLV/feline immunodeficiency virus (FIV)-coinfected symptomatic cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(4), 477-482.
- De Mari, K., Maynard, L., Sangué, A., Lebreux, B., & Eun, H. M. (2003). Treatment of canine parvovirus enteritis with interferon-omega in a placebo-controlled field trial. *Veterinary Record*, 152(4), 105-108.

- Declerck, P. (2012). Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. *GaBI-Generics and Biosimilars Initiative Journal*, 1(1), 13-16.
- Demir-Dora, D. (2017). Biyofarmasötik Ürünlerin Geliştirilmesinde Biyobelirteçler. *Türkiye Klinikleri Pharmacology-Special Topics*, 5(2), 75-83.
- Dias, I. E., Pinto, P. O., Barros, L. C., Viegas, C. A., Dias, I. R., & Carvalho, P. P. (2019). Mesenchymal stem cells therapy in companion animals: Useful for immune-mediated diseases? *BMC Veterinary Research*, 15, 358.
- Dimitrov, D. S., & Marks, J. D. (2009). *Therapeutic antibodies: current state and future trends—is a paradigm change coming soon?* (pp. 1-27). Humana Press.
- Gattegno-Ho, D., Argyle, S. A., & Argyle, D. J. (2012). Stem cells and veterinary medicine: Tools to understand diseases and enable tissue regeneration and drug discovery. *The Veterinary Journal*, 191(1), 19–27.
- Govender, S., Csimma, C., & Genant, H. K. (2010). Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures. *Orthopedic Trauma Directions*, 8(05), 31-37.
- Grosenbaugh, D. A., Leard, A. T., Bergman, P. J., Klein, M. K., Meleo, K., Susaneck, S., Hess, P. R., Jankowski, M. K., Jones, P. D., Leibman, N. F., et al. (2011). Safety and efficacy of a xenogeneic DNA vaccine encoding for human tyrosinase as adjunctive treatment for oral malignant melanoma in dogs following surgical excision of the primary tumor. *American Journal of Veterinary Research*, 72(12), 1631–1638.
- Hoang, D. M., Pham, P. T., Bach, T. Q., Ngo, A. T., Nguyen, Q. T., Phan, T. T., ... & Nguyen, L. T. (2022). Stem cell-based therapy for human diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 272.
- Ilg, T. (2020). The immunostimulator Victrio activates chicken toll-like receptor 21. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 220, 109977.
- Jourdier, T. M., Moste, C., Bonnet, M. C., Delisle, F., Tafani, J. P., Devauchelle, P., ... & Moingeon, P. (2003). Local immunotherapy of spontaneous feline fibrosarcomas using recombinant poxviruses expressing interleukin 2 (IL2). *Gene therapy*, 10(26), 2126-2132.
- King, R., Tanna, N., & Patel, V. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw unrelated to bisphosphonates and denosumab—a review. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 127(4), 289-299.
- Legendre, A. M., Kuritz, T., Heidel, R. E., & Baylor, V. M. (2017). Polyprenyl immunostimulant in feline rhinotracheitis: Randomized placebo-controlled experimental and field safety studies. *Frontiers in Veterinary Science*, 4.
- Li, H., Cao, G., Lou, T., Zhang, Z., & Liu, C. (2019). Construction and function of a fusion protein consisting of a single chain variable fragment and RBP4. *Molecular Medicine Reports*.

- Litzlbauer, P., Weber, K., & Mueller, R. S. (2014). Oral and subcutaneous therapy of canine atopic dermatitis with recombinant feline interferon omega. *Cytokine*, 66(1), 54–59.
- Lohner, M. E., Krueger, J. G., & Gottlieb, A. (1999). Clinical trials of a fully human anti-IL-8 antibody for the treatment of psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 141(5), 989.
- Martin, B. (2020). *Effect of Zelinate administered as a metaphylactic upon initial processing of high-risk, newly received beef calves on performance and morbidity* [Unpublished master's thesis or dissertation].
- Moyaert, H., Van Brussel, L., Borowski, S., Escalada, M., Mahabir, S. P., Walters, R. R., & Stegemann, M. R. (2017). A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to ciclosporin in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary dermatology*, 28(6), 593-e145.
- Newman, R. E., Yoo, D., LeRoux, M. A., & Danilkovitch-Miagkova, A. (2009). Treatment of inflammatory diseases with mesenchymal stem cells. *Inflammation & Allergy - Drug Targets*, 8(2), 110–123.
- Nickell, J., Keil, D., Settje, T., & others. (2009). Efficacy and safety of a novel DNA immunostimulant in cattle. *Bovine Practitioner*, 50(1), 9–20.
- Oda, Y., Yoshimura, Y., Ohnishi, H., Tadokoro, M., Katsube, Y., Sasao, M., ... & Ohgushi, H. (2010). Induction of pluripotent stem cells from human third molar mesenchymal stromal cells. *Journal of Biological Chemistry*, 285(38), 29270–29278.
- Paluchowska, E., Owczarek, W., & Jahnz-Różyk, K. (2013). Leczenie biologiczne łuszczycy w Polsce/Psoriasis biological treatment in Poland. *Zeszyty Naukowe Ochrony Zdrowia. Zdrowie Publiczne i Zarządzanie*, 11(1), 69.
- Pan, B., & Fan, G. (2020). Stem cell-based treatment of kidney diseases. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*, 245(10), 902–910.
- Papapoulos, S., Lippuner, K., Roux, C., Lin, C., Kendler, D., Lewiecki, E., Brandi, M. L., Czerwiński, E., Franek, E., & Lakatos, P. (2015). The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporosis International*, 26, 2773–2783.
- Posner J, Barrington P, Brier T, Datta-Mannan A (2019). Monoclonal Antibodies: Past, Present and Future. *Handb Exp Pharmacol*. 260:81-141.
- Reichert, J. M., Rosensweig, C. J., Faden, L. B., & Dewitz, M. C. (2005). Monoclonal antibody successes in the clinic. *Nature Biotechnology*, 23(9), 1073–1078.
- Restine, L. M., Norsworthy, G. D., & Kass, P. H. (2019). Loose-control of diabetes mellitus with protamine zinc insulin in cats: 185 cases (2005–2015). *The Canadian Veterinary Journal*, 60(4), 399.
- Rinaldi, C., & Wood, M. J. (2018). Antisense oligonucleotides: the next frontier for treatment of neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 14(1), 9-21.

- Saeed, H., Ahsan, M., Saleem, Z., Iqtedar, M., Islam, M., Danish, Z., & Khan, A. M. (2016). Mesenchymal stem cells (MSCs) as skeletal therapeutics—An update. *Journal of Biomedical Science*, 23, 1–15.
- Sağsöz, H., & Ketani, M. A. (2008). Kök hücreler. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, (2), 29-33.
- Scott, L. J. (2017). Tocilizumab: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs*, 77(18), 1865–1879.
- Singh, J., Kaur, H., Kaushik, A., & Peer, S. (2011). A review of antisense therapeutic interventions for molecular biological targets in various diseases. *International Journal of Pharmacology*, 7, 294–315.
- Singri, P., West, D., & Gordon, K. (2002). Biologic therapy for psoriasis: The new therapeutic frontier. *Archives of Dermatology*, 138(5), 657–663.
- Sirbu, C. A., Ghinescu, M. C., Axelerad, A. D., Sirbu, A. M., & Ionita-Radu, F. (2021). A new era for monoclonal antibodies with applications in neurology. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 21(1), 86.
- Sobell, J. M. (2005). Overview of biologic agents in medicine and dermatology. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 24(1), 2–9.
- Şimşek, Ö. (2012). Yetişkin kök hücrelerin dünü ve bugünü. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 7(3), 231-236.
- Tekintaş, Y., Demir-Dora, D., & Hoşgör-Limoncu, M. (2016). Antisens oligonükleotitler ve antibakteriyel kullanımları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*, 46(2), 51-7.
- Van Loon, V. J., Scheffer, C. J., Genn, H. J., Hoogendoorn, A. C., & Greve, J. W. (2014). Clinical follow-up of horses treated with allogeneic equine mesenchymal stem cells derived from umbilical cord blood for different tendon and ligament disorders. *Veterinary Quarterly*, 34(2), 92-97.
- Wang, Z., Wang, G., Lu, H., Li, H., Tang, M., & Tong, A. (2022). Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *Molecular Biomedicine*, 3(1), 35.
- Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M., & Rybak, Z. (2019). Stem cells: Past, present, and future. *Stem Cell Research & Therapy*, 10(1), 68.
- Zygmuntowicz, A., Burmańczuk, A., & Markiewicz, W. (2020). Selected biological medicinal products and their veterinary use. *Animals*, 10(12), 2343.

