T.C.

HARRAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOĞUM ve JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

İNEKLERDE SUBKLİNİK MASTİTİS TANISINDA AKUT FAZ PROTEİNLERİNDEN AMİLOİD A ve C-REAKTİF PROTEİN'İN BELİRLENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tuğba ARMAĞAN AYDİN

DANIŞMAN

Doç. Dr. Birten EMRE

ŞANLIURFA

2021

T.C.

HARRAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOĞUM ve JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

İNEKLERDE SUBKLİNİK MASTİTİS TANISINDA AKUT FAZ PROTEİNLERİNDEN AMİLOİD A ve C-REAKTİF PROTEİN'İN BELİRLENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tuğba ARMAĞAN AYDİN

DANIŞMAN

Doç. Dr. Birten EMRE

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19252 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2021

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Süt, içeriği bakımından insanlar için en önemli besin maddelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle sütün sağlıklı hayvanlardan hijyenik koşullarda alınması oldukça önem arzetmektedir. Meme bezinde şekillenen her türlü sorun meme sağlığını, süt kalitesini ve hayvan refahını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu durum süt ürünleri endüstrisini ve sütçü inek işletmelerini üretim ve ekonomik açıdan olumsuz etkilemektedir. Subklinik mastitisin etiyolojisinde fiziksel, kimyasal, enfeksiyöz etkenler gibi birçok faktör etkili olmaktadır. Bununla birlikte subklinik mastitiste memede ve sütte gözle görülür bir semptom bulunmadığından sürüde yayılma açısından önemli bir tehdit unsuru olabilmektedir. Subklinik mastitisin tanısı hastalığı önlemede oldukça önem arzetmektedir. Son dönemlerde subklinik mastitis tanısında akut faz proteinleri ve yangı mediatörleri dikkat çekmeye başlamıştır. Yapılan çalışmalarda subklinik mastitis tanısında akut faz proteinlerinin güvenilir ve öne çıkabilecek bir parametre olduğu belirtilmektedir. Mastitis oluşumunu en aza indirmek için doğru tanının yanında sürü sağlığı koruma ve kontrol programlarının da uygulanması büyük önem taşımaktadır.

Yüksek lisans eğitimim süresince, deneyim ve birikimleriyle yanımda olan, sevgi ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Birten EMRE'ye, tez çalışmam sürecinde kıymetli bilgilerini benimle paylaşan Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Abuzer K. ZONTURLU, Doç. Dr. Ömer KORKMAZ ve aynı zamanda istatiksel değerlendirme sürecindeki katkılarından dolayı da Dr. Öğr. Üyesi Tuğra AKKUŞ'a, laboratuvar çalışmaları sırasında emeği geçen Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Oktay KESKİN ve Arş. Gör. Ayfer GÜLLÜ YÜCETEPE'ye, tez çalışması aşamasında yardımlarından dolayı Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı lisansüstü öğrencilerine, tez sürecinde destek olup, göstermiş oldukları sabır ve hoşgörüden dolayı kıymetli annem Saadet ARMAĞAN'a, sevgili babam Mehmet Güli ARMAĞAN'a, değerli eşim Aycan AYDİN'e, ablalarıma ve dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tuğba ARMAĞAN AYDİN
Veteriner Hekim

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR i
ŞEKİLLER DİZİNİ v
TABLOLAR DİZİNİ vi
KISALTMALAR vii
ÖZET ix
ABSTRACT x
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Mastitisin Ekonomik Açıdan Önemi 2
2.2. Mastitisin Halk Sağlığı Yönünden Önemi 2
2.3.1. Fizyolojik Faktörler 3
2.3.1.1. Irk, Yaş ve Laktasyon 3
2.3.1.2. Sağım Özelliği 3
2.3.1.3. Süt Verimi 3
2.3.2. Anatomik Faktörler 3
2.3.2.1. Meme ve Meme Başının Anatomik Yapısı 3
2.3.2.2. Meme ve Meme Başı Yaraları 4
2.3.3. Çevresel Faktörler 4
2.3.3.1. Ahır ve Barınak Yapısı 4
2.3.4. Beslenme 4
2.5.1. Bulaşıcı Mikroorganizmalar 7
2.5.1.1. *Staphylococcus aureus* 7
2.5.1.2. Koagulaz negatif stafilokoklar 8
2.5.1.3. *Streptococcus agalactiae* 8
2.5.1.4. *Streptococcus dysgalactiae* 9
2.5.2. Çevresel Mikroorganizmalar 9
2.5.2.1. *Streptococcus uberis* 9
2.5.2.2. *Escherichia coli* 10
2.5.2.3. *Klebsiella* spp. 10
2.5.2.4. *Pseudomonas aeruginosa* 10
2.5.2.5. *Serratia* spp. 10

2.5.3. Fırsatçı Mikroorganizmalar 10
2.5.3.1. *Bacillus* spp. 11
2.5.4. Nonspesifik Etkenler 11
2.6.1. Somatik Hücre Sayısı (SHS) 11
2.6.2. Mikrobiyolojik Muayeneler 12
2.6.3. Sütün Elektriksel İletkenliğinin Ölçülmesi 13
2.6.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) 13
2.6.5. Enzim Testleri 13
2.6.6. Diğer Yöntemler 15
2.7.1. Akut Faz Yanıt (AFY) 16
2.7.2. Pozitif Akut Faz Proteinleri 17
2.7.2.1. Haptoglobin (Hp) 18
2.7.2.2. Serum Amiloid A (SAA) 18
2.7.2.3. Seruloplazmin (Cp) 20
2.7.2.4. α_1 Asit Glikoprotein (α_1-AGP) 20
2.7.2.5. Fibrinojen (Fb) 21
2.7.2.6. C Reaktif Protein (CRP) 21
2.7.3. Negatif Akut Faz Proteinleri 22
2.7.3.1. Albumin 22
2.7.3.2. Transferrin (Tf) 22
2.7.3.3. Transtiretin (TTR) 23
3. GEREÇ VE YÖNTEM 24
3.1. Hayvan Materyalinin Seçimi 24
3.2. Kullanılan Gereç ve Malzemeler 24
3.3. Çalışma Düzeni ve Grupların Oluşturulması 24
3.3.1. Kaliforniya Mastitis Testi (CMT)'nin Hazırlanması 25
3.3.2. Kaliforniya Mastitis Testi (CMT)'nin Uygulanması 25
3.3.3. Grupların Oluşturulması 26
3.3.4. Süt Örneklerinin Toplanması 26
3.4. Süt ve Kan Serumunda Amiloid A Düzeyinin Belirlenmesi 27
3.5. Süt ve Kan Serumunda CRP Düzeyinin Belirlenmesi 27
3.6. İstatiksel Analiz 27

4. BULGULAR 29
4.1. İşletmede Sağım Hijyenine İlişkin Değerlendirmeler 29
4.2. Süt ve Kan Serumunda Amiloid A ve C Reaktif Protein Düzeyine İlişkin Bulgular 29
5. TARTIŞMA 31
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 31
7. KAYNAKLAR 37
8. EKLER 44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Mastitis olgularında akut, subakut ve kronik bağışıklık yanıtı.....5

Şekil 2. Mastitis sırasında meme bezindeki değişiklikler.....6

Şekil 3. Akut faz yanıt.....17

Şekil 4. Haptoglobin Fonksiyonları.....18

Şekil 5. Serum Amyloid A Fonksiyonları.....19

Şekil 6. α1 Asit Glikoprotein (α1-AGP) Fonksiyonları.....21

Şekil 7. Gruplar arası süt ve kan serum AA değeri.....30

Şekil 8. Gruplar arası süt ve kan serum CRP değeri.....30

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Mastitis olgularında sütte değişiklik gösteren enzimler.....14
Tablo 2. CMT sonuçlarının yorumlanması.....26
Tablo 3. Süt ve kan serumunda AA ve CRP düzeyleri.....29

KISALTMALAR

AFP	Akut Faz Proteinleri
AFY	Akut Faz Yanıt
ALP	Alkalin Fosfataz
BC	Bakteriyolojik Kültür
BCP	Brom Creosol Purple
Cl	Klor
CLA	Keçi Skaröz Lenfadeniti
CMT	California Mastitis Testi
Cp	Seruloplazmin
CRP	C Reaktif Protein
ECM	Elektriksel Elektrik İletkenliği
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
Fb	Fibrinojen
G6PD	Glikoz-6-fosfat Dehidrogenaz
GSH-Px	Glutathion Peroksidaz Aktivitesi
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
Hp	Haptoglobin
HRP	Horseradish Peroxidase
IFN-γ	Interferon γ
IgG	Immunoglobulin G
IGM	İdiopatik Granülomatöz Mastitis
IgM	Immunoglobulin M
IL1- α	İnterlökin-1 alfa
IL1- β	İnterlökin-1 beta

IL6	İnterlökin-6
K	Potasyum
KNS	Koagulaz Negatif Stafilokoklar
LDH	Laktat Dehidrojenaz Enzimi
MALDI-TOF MS	Matris Destekli Lazer Desorpsiyon İyonizasyon Zamanı Uçuş Kütle Spektrometresi
Max	Maximum
MDA	Malondialdehit
Min	Minimum
MLD	Süt Lökosit Diferansiyel
MLEE	Multilokom Enzim Elektroforezi
Na	Sodyum
NMC	National Mastitis Council
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RES	Retikulo Endotelyal Sistem
SAA	Serum Amiloid A
SCM	Subklinik Mastitis
SHS	Somatik Hücre Sayısı
SPC	Standart Plaka Sayısı
SPSS	*Statistical Package for the Social Sciences*
TAC	Total Antioksidan Kapasite
Tf	Transferrin
TNF-α	Tumor Nekroz Factor α
TTR	Transtiretin
α_1-AGP	α_1 Asit Glikoprotein

ÖZET

İNEKLERDE SUBKLİNİK MASTİTİS TANISINDA AKUT FAZ PROTEİNLERİNDEN AMİLOİD A ve C-REAKTİF PROTEİN'İN BELİRLENMESİ

Tuğba ARMAĞAN AYDİN

Veteriner Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Subklinik mastitis, yangısal olarak seyreden önemli sürü hastalıklarından birisidir. Çalışmamızda bu hastalığın tanısında süt ve kan serumunda amiloid A (AA) ve C-reaktif protein (CRP) parametrelerinin yeni bir tanı seçeneği olarak ortaya konulması amaçlanmıştır. Çalışma laktasyonun farklı dönemlerinde bulunan toplam 40 adet Holstein ırkı sağmal inek üzerinde yürütüldü. Strip kap muayenesinin ardından sütte ve meme muayenesinde herhangi bir fiziksel bozukluk gözlenmeyen meme loblarına subklinik mastitis tanısı amacıyla Kaliforniya Mastitis Testi (CMT) uygulandı. CMT'de sadece Ş ve +1 skorlar SCM pozitif olarak çalışmaya dahil edildi. Bu sonuçlar doğrultusunda 2 grup oluşturuldu; Grup I (n=40), CMT yönünden negatif olan inekler, Grup II (n=40)'ye ise CMT'ye göre pozitif olanlar dahil edildi. Gruplardaki bütün hayvanlardan kan örnekleri de alındı. Süt ve kan serumunda amiloid A ve CRP düzeyinin belirlenmesinde ticari ELISA kitleri kullanıldı. Çalışmada, kanda ve sütte ortalama AA düzeyleri sağlıklı olanlarda sırasıyla 0,685±0,006 ng/ml; 0,665±0,007 ng/ml; subklinik mastitli olanlarda sırasıyla 2,04±0,064 ng/ml; 1,848±0,06 ng/ml hesaplanmıştır. CRP düzeyleri ise, sağlıklı olanlarda kan ve sütte sırasıyla 0,172±0,002 mg/ml; 0,155±0,002 mg/ml, subklinik mastitli olanlarda ise sırasıyla 0,555±0,013 mg/ml ve 0,535±0,014 mg/ml olarak hesaplanmıştır. Gruplar arası akut faz protein parametreleri değerlendirmesinde; süt ve kan serum AA ve CRP değerlerinin istatiksel olarak gruplar arasında önemli derecede farklı olduğu tespit edildi. Sonuç olarak AA ve CRP'nin subklinik masititisi belirlemede öne çıkabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnek, Subklinik Mastitis, Akut Faz Proteini, Amiloid A, C- reaktif protein

ABSTRACT

DETERMINATION of AMILOID A and C-REACTIVE PROTEIN of ACUTE PHASE PROTEINS in THE DIAGNOSIS of SUBCLINIC MASTITIS in COWS

Tuğba ARMAĞAN AYDİN

Department of Veterinary Obstetrics and Gynecology, Master Thesis

Subclinical mastitis is one of the most common herd diseases in enterprises. In our study, it was aimed to present the parameters of amyloid A (AA) and C-reactive protein (CRP) in blood serum and milk as a new diagnostic option in subclinical mastitis. The study was carried out on a total of 40 Holstein cows in different stages of lactation. After the strip cup examination, the California Mastitis Test (CMT) was applied for the diagnosis of subclinical mastitis to the mammary lobes in which no physical defect was observed in the milk and udder examination. Only T and +1 scores in CMT were included in the study as SCM positive. In line with these results, 2 groups were created; Group I (n=40), cows that were negative for CMT and cows that were positive in terms of CMT were included in Group II (n=40). Blood samples were also taken from all animals in the groups. Commercial ELISA kits were used to determine amyloid A and CRP levels in milk and blood serum. In study, mean AA levels in blood and milk were 0.685±0.006 ng/ml; 0.665±0.007 ng/ml in healthy group, 2.04±0.064 ng/ml; 1.848±0.06 ng/ml in subclinical mastitis respectively has been calculated. CRP levels in blood serum and milk in healthy group were 0.172±0.002 mg/ml; 0.155±0.002 mg/ml respectively. In those with subclinical mastitis, it was calculated as 0.555±0.013 mg/ml and 0.535±0.014 mg/ml respectively. In the evaluation of acute phase protein parameters between groups; It was determined that AA and CRP milk and blood serum values were statistically significantly different between the groups. As a result, it is thought that AA and CRP may come to the fore in determining subclinical mastitis.

Key Words: Dairy cows, Subclinical Mastitis, Acute phase protein, Amyloid A, C-reactive protein

1. GİRİŞ

Mastitis süt veriminde ve kalitesinde değişime neden olurken hayvan refahını olumsuz etkilemekte ve önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Ekonomik kayıplar, sınırlı tedavi seçenekleri ve mevcut önleyici tedavilerin zayıflığı mastitis araştırmasını daha önemli hale getirmektedir. Mastitisin reprodüktif sisteme, ineğe, buzağıya ve halk sağlığına olan etkileri de göz önünde bulundurulduğunda ekonomik kayıp daha da artmaktadır. Bu kayıpların en aza indirilmesi için erken tanı ve doğru tedavi oldukça önemli hale gelmektedir. Meme enfeksiyonlarının tedavisi ve önlenmesi için artan antibiyotik kullanımı, süt ürünlerinin güvenliği ve kalitesi ile ilgili kaygıları da beraberinde getirmektedir. Spesifik olarak, gıda kaynaklı hayvanlarda sürekli antibiyotik kullanımı, yenilebilir dokularda ve süt ürünlerinde ilaç kalıntılarının varlığına neden olabildiği gibi dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkmasına da neden olabilmektedir. Etkin mastitis tanı yöntemi ile hastalık erken tespit edilebileceği gibi doğru tedavi yöntemi belirlenerek ilaç kullanımına bağlı oluşabilecek riskler de azaltılmış olur.

Subklinik ve klinik mastitis tanısında genellikle somatik hücre sayımı ve bakteriyolojik kültür kullanılmaktadır. Subklinik mastitiste (SCM), yangıya bağlı olarak sistemik veya lokal bir belirti oluşmamaktadır. Bu nedenle subklinik mastitis teşhisi için sütte patojen etkenlerin izolasyonu, lökosit sayısının artışı ve kanda biyokimyasal değerlerde meydana gelen değişimler değerlendirilmektedir. Son zamanlarda bu yöntemlere ek olarak memede oluşan yangıya bağlı olarak artış gösteren akut faz proteinleri, yangı mediatörleri ve oksidatif stres ürünleri araştırılmaktadır. Bu parametrelerin süt ve kandaki düzeyleri dikkate alınarak hastalık belirlenebilmektedir. Mastitisi önlemede tanı oldukça önemlidir. Bununla birlikte meme hastalıklarının yayılmasını engellemek ve neden olduğu kayıpları en aza indirmek için bakım, besleme ve çevre koşullarına da dikkat edilmelidir. Hastalığın etiyolojisinin çeşitliliği ve tadavide başarı oranının düşük olmasından dolayı işletmelerde, mastitis kontrol ve korunma yöntemleri ön plana çıkarılmalıdır. Yetiştirici meme hastalıkları konusunda bilgilendirilmeli ve sürüye rutin masititisten koruma ve kontrol programları uygulanmalıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Mastitis, meme bezinde bakteriyel, kimyasal, mekanik veya termal hasara karşı gösterilen yangısal bir reaksiyondur. Mastitis, meme anlamına gelen ‘‘mastos’’ ve yangı anlamına gelen ‘‘itis’’ kelimelerinden köken alır. Meme bezinin enflamatuar bir durumu olan mastitis, sütçü sürülerde kaygılanılan en önemli sorunlardan birisidir, süt veriminin ve kalitesinin azalması, klinik mastitisin maliyeti, ilaçların maliyeti, atılan süt ve artan işçilik gibi nedenlerle kayıplara neden olmaktadır (1-3).

2.1. Mastitisin Ekonomik Açıdan Önemi

Mastitis süt işletmelerinin en maliyetli hastalığı olup mastitise bağlı kayıplarda en büyük pay subklinik forma aittir. Subklinik mastitislere bağlı olarak somatik hücre sayısında artış meydana gelmektedir. Bu artışa bağlı olarak süt içinde şeker, protein, yağ oranı düşer ve tat değişikliğine yol açan enzimler artar. Bu değişiklikler süt kaybını arttırır. Bununla birlikte mastitiste tedavi giderleri, süt veriminin azalması, antibiyotik kullanımına bağlı sütün dökülmesi, bazı olgularda kesim ve ölüm gibi diğer nedenlerde ekonomik kaybı arttırmaktadır (4-6).

2.2. Mastitisin Halk Sağlığı Yönünden Önemi

Süt ve ürünleri insan beslenmesinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Mastitis sütün kimyasal özelliklerini etkilemesi ve patojen mikroorganizma içermesi nedeniyle sağlık açısından riskler oluşturabilmektedir. Sütteki etkilenmeler gıda endüstrisini de etkilemektedir. Sütte bulunan mikroorganizmaların gıdalar aracılığıyla alınmasının insanlarda çeşitli toksikasyonlara neden olabileceği belirtilmektedir (4,7).
Mastitistin halk sağlığındaki diğer etkisi ise mastitis tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin sütte kalıntı bırakmasıdır. Bu kalıntılar insanlarda ciddi alerjik reaksiyonlar ve antibiyotiklere dirençli suşların gelişmesine neden olabilmektedir (8).

2.3. Mastitise Neden Olan Hazırlayıcı Faktörler

Meme yangısı çoğunlukla patojen kaynaklı olsa da yanında birçok hazırlayıcı neden barındırmaktadır. Sürünün iyi idare edilememesi, stres faktörlerinin fazlalığı, genetik faktörler, barınak koşulları, yanlış sağım prosedürleri de mastitis oluşmasında

etkilidir. Mastitise neden olan bu faktörler; fizyolojik, anatomik, çevresel, beslenme şeklinde sınıflandırılabilmektedir (9,10).

2.3.1. Fizyolojik Faktörler

2.3.1.1. Irk, Yaş ve Laktasyon

Etçi ırklarda süt veriminin düşük olmasından dolayı masititis oluşma riski sütçü ırklara oranla daha azdır. Sütçü ırk ineklerde meme dokusunun doğal direnci ileri yaşlarda azalmaktadır. Azalan direnç meme başı savunma mekanizmasını etkiler ve mastitis oluşma riskinin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca, yaş artışı ile birlikte meme başı sfinkterinde de gevşeme olur bu durum meme başından patojen girişini kolaylaştırır.

Mastitis oluşma riski laktasyonun dönemlerine göre farklılık gösterebilir. Kuru dönemin başında süt üretiminin artmasına bağlı olarak meme içi basınç artar. Meme başı kanalı açılır ve mikroorganizma girişi kolaylaşır. Kolostrogenezis evresinde ise hormonal değişiklikler meme savunma sistemini önemli derecede zayıflatır. Bu dönemde kolostrum yapımı nedeniyle meme sfinkteri gevşemesi ve metebolik strese bağlı olarak mastitis riskinde belirgin bir artış olmaktadır (8,11).

2.3.1.2. Sağım Özelliği

Meme başı deliği sağım dışında kapalı durumda olup mikroorganizma girişini engellemektedir. Sağımı izleyen ilk 2 saat meme başı kanalı açık kaldığından bakteri girişi olabilmektedir. Bakteri girişinin engellenmesi amacıyla sağımdan sonra meme başları çeşitli antiseptik solüsyonlara daldırılarak antisepsisi sağlanmalıdır (8).

2.3.1.3. Süt Verimi

Süt verimi yüksek ineklerde mastitis oluşma nedeni, meme dokusundaki genişleme ve büyümedir. Gelişme ve büyüme, meme dokusunda ve loblarında yaralanma ve travma riskini arttırır. Oluşan meme hasarına bağlı olarak etkenlerin bölgeye girişi kolaylaşarak meme enfektif hale gelebilir (7,10).

2.3.2. Anatomik Faktörler

2.3.2.1. Meme ve Meme Başının Anatomik Yapısı

Süt ineklerinde ideal meme başı, ön memeler için ortalama 6.6 cm uzunluk ve 2.9 cm genişlik, arka memeler için ise 5.2 cm uzunluk ve 2.6 cm genişliğindedir. Meme başının uzunluğu, genişliği ve şekli meme sağlığı ile ilişkilidir. Meme başı yuvarlak olan

inekler, meme başı içeri doğru olan ineklere göre konik şekilli olanlar ise silindirik olanlara göre daha dirençli olduğu belirtilmektedir (7,10).

2.3.2.2. Meme ve Meme Başı Yaraları

Meme başının sondalanmasında, sağım sırasında veya ineğin kendi memesine basması sonucunda meme başında yaralanmalar meydana gelebilir. Meme ve meme başında oluşan travma ve yaralanmalar mastitis oluşmasında rol oynamaktadır. Oluşan hasar nedeniyle bölgeye mikroorganizma giriş kolaylaşır ve meme enfekte hale gelebilmektedir (7,10).

2.3.3. Çevresel Faktörler

2.3.3.1. Ahır ve Barınak Yapısı

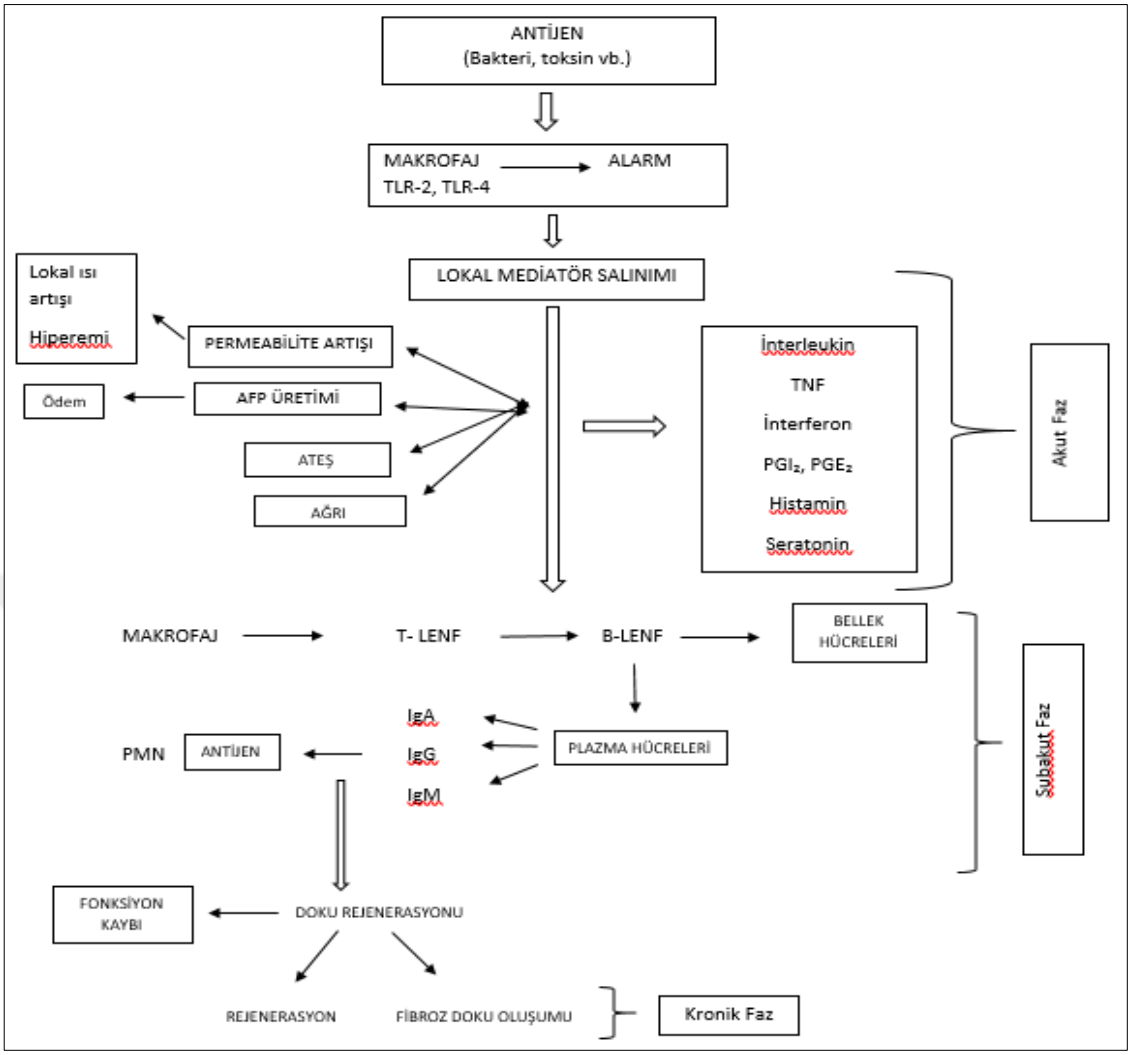
İşletmelerde ahır ve barınakların yeterli büyüklükte olmaması, havalandırmanın kötü olması, altlıkların nemli veya ıslak olması gibi durumlar ineklerde strese yol açarak mastitis riskini arttırmaktadır (12).

2.3.4. Beslenme

Beslenme meme direncini etkileyebilmektedir. Kötü beslenme şartları veya beslenme bozukluklarına bağlı olarak oluşan; ketozis, E vitamini ve selenyum eksikliği, bakır, çinko, A vitamini ve beta-karoten düzeylerinin azalması memede enfeksiyon riskini arttırırken; yeterli beslenme, dengeli rasyon, vitamin ve mineral takviyesi hastalık riskini azaltarak beklenen verimin elde edilmesine yardımcı olmaktadır (12).

2.4. Mastitis Patogenezi

Yangı, vücutta yabancı maddelere karşı gösterilen tepki olarak tanımlanmaktadır. Yangıda immun sistem aktive olur ve yangı ortadan kaldırılmaya çalışılır. Meme dokusunda yangıya yanıt endotelyal reaksiyonla başlar. Lokal kapiller dolaşımının ve endotel hücre kontraksiyonunun etkisi ile kapiller damar permeabilitesi artar. Bu duruma bağlı olarak bölgede ödem oluşur ve lökositler damar endoteline yapışır. Devamında ise fagositik hücrelerin enfektif bölgeye göç etmesi ve dokuda dejenerasyon, rejenerasyon ve fibroz doku oluşturması şeklindedir (Şekil 1) (7).

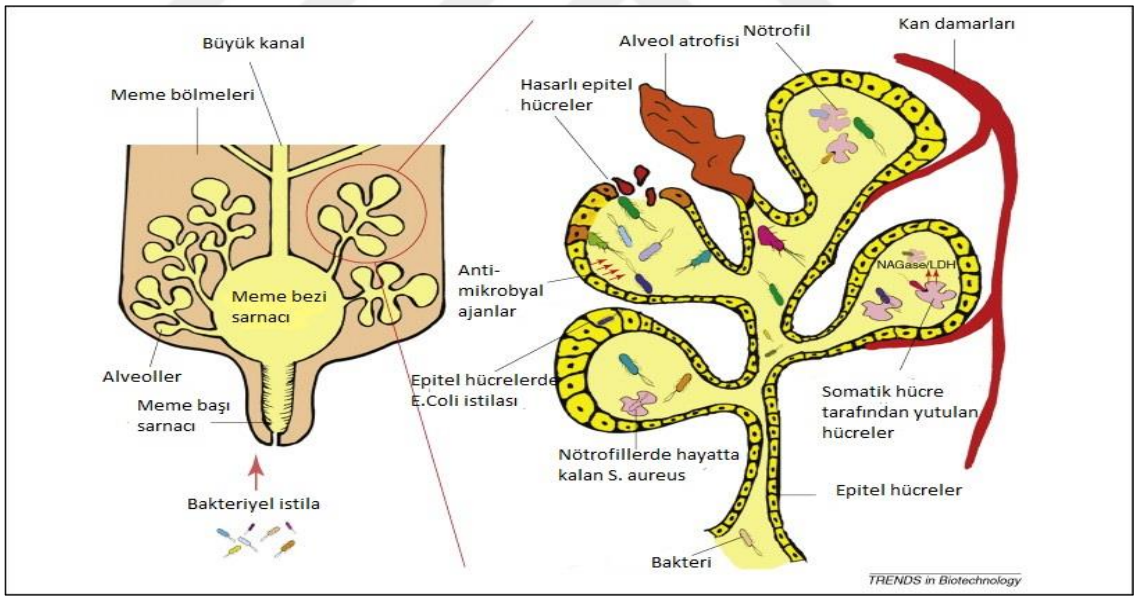


Şekil 1. Mastitis olgularında akut, subakut ve kronik bağışıklık yanıtı (10).

Meme içi enfeksiyonlar, meme bezi kanalına bakteriler girdikten sonra oluşur. Meme başı ve kanalı, enfeksiyonlara karşı ilk savunma duvarlarıdır. Meme başı kanalındaki keratin fiziksel ve kimyasal bariyer oluşturarak etkenlerin içeri girmesini engeller. Meme içi enfeksiyonlar da patojenin tipi ve toksin üretmesine bağlı olarak meme hücrelerinde değişik şekillerde yıkımlanmalar olur. Süt üreten hücrelerin yıkımlanmasıyla ortaya çıkan enzimler immun sistemi uyarır ve patojene karşı reaksiyon oluşturur. Yangıya tepki nötrofil lökositlerin bakterileri fagosite etmesi, yıkımlaması ve diğer savunma sistemlerinin devreye sokması şeklindedir. Ayrıca lenfatik sistemde ve kanda bulunan sıvılar toksin maddeleri sulandırarak etkilerini azaltır. Çoğu mastitis olgusunda savunma sistemi enfeksiyonu kontrol altında tutar (Şekil 2).

Meme dokusunda şekillenen hasarın derecesi mastitise neden olan mikroorganizmaya bağlıdır ve bazen kendiliğinden oluşan iyileşmeden dolayı mastitis hayvan sahipleri tarafından fark edilmeyebilir. Çeşitli mekanik etkilere bağlı olarak meme başı savunma sistemini aşan mikroorganizmalar ise meme başı sinusuna ve alveollere geçerek çoğalmaya devam eder. Meme savunma sistemi enfeksiyonu önleyemediği durumlarda ise memenin diğer savunma sistemleri faaliyete geçer. Bu duruma bağlı olarak epitel dokunun yerini bağ doku kaplar ve parankim dokusu kaybı sonucunda süt verimi düşer (7,10,13).

Meme dokusundaki yıkımlanmalar sonucu meme bezindeki alveollerin yapısı ve kan süt bariyeri bozulur. Ekstraselüler sıvılar meme bezine girip süte karışmaya başlar. Bu durumlara bağlı olarak memede şişlik ve kızarıklık, sütte sulanma ve pıhtılaşma görülür. Mastitis süt inekçiliği işletmelerinin en maliyetli hastalığı olmakla birlikte, mastitise bağlı oluşan ekonomik kayıplar, infertilite ve üreme hastalıklarından iki kat daha fazladır (7).



Şekil 2. Mastitis sırasında meme bezindeki değişiklikler (14).

Mastitisler oluşmasında konakçı, mikroorganizma ve çevre etkileşimi önemlidir. Mastitislerin çoğu bakterilerden kaynaklansa da birçok hazırlayıcı sebep sıralanabilir. Sürü yönetiminin iyi yapıldığı, stres faktörlerinin azaltıldığı, ahır hijyeninin sağlandığı, doğru sağım prosedürlerinin uygulandığı ve güncel aşılama programlarının kullanıldığı sürülerde kullanılmayanlara oranla mastitis görülme sıklığı daha düşüktür. Meme içi

enfeksiyonlar sadece hayvanlarla ilişkili olmayıp laktasyondaki kadınlarda da mastitislere neden olabilir. Buna bağlı olarak süt emen yavruların erken sütten kesilmesi gibi sorunlar oluşabilmektedir (10).

Mastitiste erken tanı, tedavide başarılı olmak için oldukça önemlidir. Mastitisler çoğunlukla mikroorganizma kaynaklı oldukları için antibiyotikler ile tedavi tercih edilir. Mastitis tedavisinde antibiyotikler kullanılsa da sürekli antibiyotik kullanımı antibiyotik direncine neden olabilir (15). Sütçü işletmelerde mastitis tedavisinde antibiyotik kullanımının artmasıyla, gıda hayvanlarında antibiyotik kullanımını önlemek için kontroller artmıştır. Mastitis, hayvan refahı sorunu, gıda güvenliği sorunu, zoonotik sorunlar ve özellikle ekonomik sorunlara yol açar. Süt çiftliklerinde antibiyotik kullanımının azaltılması için meme sağlığı koruma programlarının geliştirilip uygulanması gerekmektedir. Yetiştiricilere mastitisin insan sağlığına etkileri, hastalığın maliyeti ve koruyucu kontrol programları hakkında bilgi verilmelidir (9).

2.5. Mastitise Neden Olan Mikroorganizmalar

Mikroorganizmalar meme dokusunun değişik bölgelerine yerleşerek enfeksiyona neden olurlar. Yapılan çalışmalarda 100'den fazla mikroorganizmanın mastitise neden olduğu belirtilmektedir.

Mastitise neden olan mikroorganizmalar bulaşıcı, fırsatçı, çevresel ve nonspesifik etkenler şeklinde sınıflandırılabilir. Mastitis olgularının büyük çoğunluğu; stafilokok, streptokok ve gram negatif bakterilerden ileri gelmektedir (5,16).

2.5.1. Bulaşıcı Mikroorganizmalar

Bulaşıcı mikroorganizmalar, meme lobundan meme lobuna veya inekten ineğe bulaşma özelliğindedirler. Sürüde meydana gelen kayıplara bağlı olarak ciddi ekonomik kayıplar ortaya çıkabilmektedir. Kayıpları azaltabilmek için meme sağlığı kontrol ve koruma programları dikkate alınmalıdır.

2.5.1.1. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus (S. aureus), meme saprofitidir. Meme bezine, epitel hücrelerine ve lökositlere yerleşir. Etken alveolar dokuları etkiler ve doku kayıplarına neden olur. Doku kayıplarının ardından sikatriks dokusu oluşur. Sikatriks dokusu fiziksel

olarak memenin daha küçük görünmesine neden olur. Etken klinik ve subklinik mastitise neden olur. Toksin üreten suşları meme dokusunda ciddi hasarlara neden olur. Oluşan hasarın durumuna bağlı olarak meme mavi bir renk alarak gangrenleşebilir (10,17).

S. aureus en sık SCM'de tehlike oluşturur. Fark edilmeden sürüde yayılarak ciddi kayıplara neden olabilir. Etken antibakteriyel ilaç kullanım sırasında memedeki mikroapselere yerleşerek gizlenmekte ve immun sistem baskılandığında tekrar ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle *S. aureus* ile enfekte inekler sürüden ayırılmalıdır (18,19).

2.5.1.2. Koagulaz negatif stafilokoklar

Koagulaz negatif stafilokoklar (KNS) hem klinik hem de subklinik olgularda izole edildiği belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda izole ve identifiye edilen 10'un üzerinde tür olduğu belirtilmiştir. Mastitislerde sütlerde sıklıkla *Staphlococcus chromogenes, Staphlococcus epidermidis, Staphlococcus simulans* ve *Staphlococcus hyicus* izole edilmiştir (20). KNS'ler, *S. aureus* ile kıyaslandığında minör mastitis patojeni olarak adlandırılabilir. Fakat son yapılan çalışmalarda bazı ülkelerde KNS'lerin daha baskın olduğu belirtilmektedir (18).

Koagulaz negatif etkenler ineklerde ve düvelerde daha çok doğum öncesi süreçte görülmektedir. Özellikle düvelerde doğum sonrası sıkla KNS izole edilmektedir. Koagulaz negatif etkenler sıklıkla sağım öncesi ve sonrasında memenin temizlenmemesi, barınak ve çevre koşullarının iyi olmamasından kaynaklandığı belirtilmektedir (10,21).

2.5.1.3. *Streptococcus agalactiae*

Streptococcus agalactiae (S. agalactiae), memede bulunan kanal sistemlerine yerleşir ve bu kanalların tıkanmasına neden olabilir. Meme dokusunda ve sütte yaşayan bu etken sürüde hızlıca yayılabilir. *S. agalactiae* kaynaklı masititisler genelde subklinik seyrederler. Etken majör masititis etkenleri arasında değerlendirilmektedir. *S. agalactiae* ile enfekte ineklerin immun sistemindeki sürekli uyarımlar nedeniyle sütte somatik hücre sayısını (SHS) arttırdığı belirtilmektedir.

S. agalactiae ile enfekte sütlerin buzağılara pastörize edilmeden verilmesi düve dönemlerinde enfeksiyon kaynağı olabileceği ifade edilmiştir. Etkenin antibiyotik duyarlılığı yüksek olduğundan erken dönemde teşhis edilmesi tedaviyi kolaylaştırsa da

sürüde hızlıca yayılması etkenin ciddiye alınması gereken özelliğidir. Etkenin yayılması sürüde uygulanacak koruma ve kontrol programları ile engellenebilir (10,22).

2.5.1.4. *Streptococcus dysgalactiae*

Streptococcus dysgalactiae (S. dysgalactia), daha çok çevresel olarak sınıflandırılsa da bulaşıcı özelliktedir. Etken sıklıkla laktasyon dönemlerinde görülür. Etkenler meme dokusunda bulundukları gibi barınak ve gezinti alanlarında da bulunabilirler. Daha çok subklinik formda görülürler. Etken sinekler aracılığıyla bulaşarak yaz mastisine neden olur (22).

2.5.1.5. *Corynebacterium bovis*

Corynebacterium bovis (C. bovis), aseptik olarak alınmış sığır sütü örneklerinden en sık izole edilen bakterilerden biridir. Bu bakteriyel enfeksiyonlar, özellikle sağım hijyeni standardı düşükse, sağımda inekten ineklere yayılır. Bu nedenle klinik mastitis birçok süt sürüsünde ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir (23,24). *C. bovis* çoğunlukla meme kanallarına yerleşen minör mastitis etkenidir. *C. bovis* ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda etkenin meme loblarının gelişimini olumsuz etkileyerek enfeksiyona duyarlı hale getirdiği belirtilmiştir. Diğer çalışmalarda ise *C. bovis'*in meme kanallarına yerleşerek major patojenlerin girmesini engellediği ve enfeksiyonun hafif atlatıldığı belirtilmektedir (19).

2.5.2. Çevresel Mikroorganizmalar

İneklerin bulunduğu çevreyi oluşturan barınak, gezinti alanları, yataklıklar, servis yolu ya da sıvı formda olan içeriklerin barındırdığı mikroorganizmaların memeye girmesi ile enfeksiyon oluşabilmektedir. Meme sağlığının korunması için ineklerin bulunduğu alanların temiz ve kuru olması gerekmektedir.

2.5.2.1. *Streptococcus uberis*

Streptococcus uberis (S. uberis), meme kanal sistemini ve alveolleri etkiler. Sütçü sürülerde sıklıkla izole edilirler. Diğer streptokoklardan farklı olarak memedeki sekresyonu etkileyip ciddi klinik masititislere neden olabilirler. Meme lenflerine ve hücre içine yerleşip uzun süre meme içinde kalabilirler. Ayrıca etkenin kapsüllü olan suşları bakterinin fagositozunu engelleyerek antibiyotik tedavisindeki başarıyı düşürürler (22).

2.5.2.2. *Escherichia coli*

Escherichia coli (E. coli), koliform bakterilerin mastitis açısından en önemlisidir. Klinik ve toksik mastitise neden olur. Bu etkenin en önemli özelliği endotoksin üreterek savunma sistemi hücrelerini etkilemesidir. Sıklıkla kuru dönemin başında ve sonunda, doğumdan sonraki iki aylık süreçte masititse neden olurlar. İmmun sistemin baskılandığı durumlarda klinik mastitise neden olurlar. Bu etkenden korunmak için en iyi yöntem ortam koşullarının iyileştirilmesidir (11,12).

2.5.2.3. *Klebsiella* spp.

Endotoksin üreten gram negatif bir etkendir. Şiddetli klinik mastitislere neden olabilirler. Enfekte ineklerde süt veriminde azalmalar meydana gelir. Çevre koşulları iyileştirilerek riskler azaltılsa da *Klebsiella* spp. bulaşmış işletmelerin tamamen temizlenmesi mümkün değildir (5).

2.5.2.4. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa), su, toprak, bitki, nemli veya kuru alanlarda bulunabilirler. Etken antibiyotiklere ve antiseptik solüsyonlara dirençlidir. Bakterinin meme içine yaralanmış veya hasar görmüş meme derisi aracılığıyla girdiği düşünülmektedir. *P. aeruginosa* kaynaklı mastitisler genelde subklinik seyir gösterirler. Doğum sonrası dönemde görülme sıklıkları artar. Bu etkene bağlı mastitisler tedavi edilemeyeceğinden enfekte hayvan sürüden uzaklaştırılmalıdır (7,10).

2.5.2.5. *Serratia* spp.

*Serratia'*lar klinik ve SCM'ye sebep olsa da çoğunlukla subklinik seyreder. *Serratia* kaynaklı enfeksiyonların çoğu kendiliğinden iyileşmektedir. Çevresel koşullar iyileştirilse de kullanılan antiseptikli solüsyona dikkat edilmelidir. Etkenin klorheksidin kullanılan işletmelerde artış gösterdiği belirtilmiştir. Bu nedenle işletmelerde iyodin bazlı ya da diğer antiseptikli solüsyonlar tercih edilmelidir (7,10).

2.5.3. Fırsatçı Mikroorganizmalar

Majör mastitis etkeni olmayan bu mikroorganizmalar ineğin immun sisteminin zayıfladığı durumlarda ya da memenin çeşitli yerlerinde meydana gelen yaralanmalarda enfeksiyona neden olurlar.

2.5.3.1. *Bacillus* spp.

Bacillus'lar, çevrede bulunan ve bazı sporları sıcak ve dezenfektanlara dirençli olan mikroorganizmalardır. *Bacillus*'lar meme başı kanalına yerleşirler. Sağım sırasında ilk birkaç sağım sütün atılmadığı durumlarda yanlışlıkla majör mastitis etkeni olarak tespit edilebilirler. Bu etkende antibiyotikle tedavi çoğunlukla olumsuz sonuçlanır (10).

2.5.4. Nonspesifik Etkenler

Bu etkenler oldukça önemli olsalar da primer mastitise neden olmayıp memede subklinik veya klinik yangıya neden olurlar. Bu etkenler: *Mycobacterium bovis, Brucella abortus, Listeria monocytogenes,* şeklinde sıralanabilirler (10).

2.6. Mastitis Tanı Yöntemleri

Mastitis dünya çapında süt hayvanlarının en önemli hastalıklarından biri olmakla beraber, hayvan refahını tehlikeye sokmakta ve önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Mastitisi önlemeye çalışmak mastitisin olumsuz etkilerini azaltmanın en güvenli yoludur. Bakteriyel antibiyotik direnci ve süt talebi arttıkça, etkin mastitis tanısı ihtiyacı giderek daha belirgin hale gelmektedir. İneklerde laktasyon fazı süt kayıplarının en fazla olduğu kritik fazdır. Mastitise neden olan mikroorganizmaların hızlı bir şekilde tanımlanması, tedavi süresinde ve antibiyotik kullanımında azalma sağlar (13,25). Mastitis durumlarında meme dokusunun esas görevi kendisini hasarlara karşı korumak ve onarımı sağlamaktır. Bu olaylar sütte bazı değişikliklere yol açarak mastitis tanısında yardımcı olur (10). Klinik mastitiste belirgin semptomlar olduğundan tanısı kolaydır, SCM formunda ise meme bezinde ve sütte gözle görülebilir bir değişiklik olmadığından teşhisi daha zor ve laboratuvar deneyleri gerektirir (26,27).

2.6.1. Somatik Hücre Sayısı (SHS)

Mastitis, meme dokusunda patolojik değişimlerle birlikte sütte SHS artışı ile karakterizedir. Enfekte olmayan ineklerde somatik hücrelerin büyük çoğunluğunu makrofajlar oluştururken mastitis durumlarında SHS'nın çoğunluğunu nötrofiller oluşturur (10). SHS direkt (elektronik sayım cihazları ve mikroskobik) ve indirekt yöntemle (Kaliforniya Mastitis Testi) belirlenebilmektedir (7).

Kalifornia Mastitis Testi (CMT) mastitis teşhisi için SHS'nın tespit edildiği bir testtir. Bu test sayısal değer vermemekle birlikte hücre sayılarının yüksek veya düşük olduğunu belirtir (10,28). CMT süt örneklerinde SHS'nın hızlı ve basit yolla tespit edilmesini sağlar. Kalifornia Mastitis Test solüsyonu lökositlerin hücre duvarını oluşturan yağları parçalar ve hücre çekirdeğindeki DNA ile reaksiyona girerek jelatin benzeri yapı oluşturur. Jel yapısındaki yoğunluk mastitisin derecesi hakkında bilgi verir. CMT de doğru sonuçlar elde etmek için süt uyrarımından sonraki ilk birkaç sağım sütün dışarı alınması gerekmektedir (7).

Kalifornia Mastitis Test'i birçok faktörden etkilenmektedir. Örneğin kuruya çıkarılan, mastitis tedavisinin üzerinde 5 hafta geçmemiş ve laktasyonun başındaki hayvanlarda yanlış pozitif sonuç verebilmektedir. Bu nedenle CMT uygulanmadan hayvanla ilgili bilgiler dikkate alınmalıdır ve pozitif sonuçlardan şüphelenildiği durumlarda etken izolasyonu yoluna gidilmelidir (10).

Sürülerde meme hastalıklarının tedavisinde gidişatı değerlendirmek ve sürü sağlığını kontrol altına almak için aralıklı olarak CMT uygulanmalıdır (7,29). Subklinik mastiti teşhis etmek için 214 adet Holstein ırkı inekten toplanan süt örnekleri dijital PortaCheck kullanılarak SHS yönünden incelemiş ve süt SHS düzeyinin düzenli olarak izlenmesinin çiftlik hayvanlarında sürüye hastalık girişinin kontrol altında tutulmasına yardımcı olabileceği belirtilmiştir (29). Diğer bir çalışmada 128 inekte mastitisi tanımlamak için CMT'nin yeterli duyarlılığı sağladığı, bununla birlikte ileride meme enfeksiyonlarının tanısı için yeni bir teste ihtiyaç duyulabileceği belirtilmektedir (30). Mastitisi tanımlamak için yeni bir test seçeneği olan süt lökosit diferansiyel (MLD) testinin sütte lökositlerin ve fagositlerin varlığını ve hastalığın evresini göstermek için SHS ile birlikte kullanılabileceğini belirtilmektedir (9).

2.6.2. Mikrobiyolojik Muayeneler

Mastitise neden olan bakteriler oldukça çeşitlidir. Mastitise neden olan patojenin tespit edilmesi, tedavi ve koruma açısından oldukça önemlilik arzetmektedir. Tedavi süresi, kullanılacak ilaç, alınacak koruma tedbirleri etkene göre farklılık göstermektedir. Patojenin bilinmesi antibiyotik kullanımı açısından önemlidir. Örneğin Gram pozitif bakterilerin tedavisinde antibiyotik kullanımında olumlu sonuçlar alınırken, Gram negatiflerde etkisi sınırlıdır. Mastitislerde patojen tespiti gereksiz antibiyotik kullanımı

ve zaman kaybını önler (7). Mastitis tespiti için süt örnekleri sağımdan önce ve mümkün olduğunca steril koşullarda alınmalıdır. Toplanan süt örnekleri en kısa zamanda soğuk zincirde laboratuvara ulaştırılmalıdır (10). Mikrobiyolojik kültür açısından örnekleme zamanı oldukça önemlidir. Mikrobiyolojik ekim yapmadan önce süt örnekleri santrifüj edilmeli, supernatant kısmı atıldıktan sonra sedimente serum fizyolojik eklenerek çalkalanmalıdır. Hazırlanan solüsyondan kanlı agara ekim yapılarak inkübasyona bırakılmalı ve daha sonra kültür sonuçları değerlendirilmelidir (7).

2.6.3. Sütün Elektriksel İletkenliğinin Ölçülmesi

Bu metot ile enfekte ve enfekte olmayan sütlerin iyon konsantrasyonları karşılaştırılarak mastitisi belirlemek amaçlanmıştır. Normal bir inek sütünde elektriksel geçirgenlik 0,003-0,005 mhos/cm düzeyindedir (10). Mastitis durumunda süt içerisinde sodyum (Na) ve klor (Cl) konsantrasyonu artmakta, potasyum (K) ise azalmaktadır. Bu iyonik değişiklikler sütün elektrik iletkenliği değiştirmektedir. Değişimler sütün elektrik iletkenliği bilgisayarlarda okunabilen sinyallere dönüştürülmekte ve meme sağlığı hakkında bilgi vermektedir (7).

2.6.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Mikroorganizmaların DNA'larının ekstrakte edilerek spesifik primerlerle etken tanısı yapılabilir. Tekli veya daha fazla primer kullanılarak çoklu polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) uygulanarak birden fazla etken teşhis edilebilir (10). Yapılan bir çalışmada, toplam 35 inekten 280 DNA numunesi incelenerek DNA ekstraksiyonu ve PCR taramasında birden fazla etkenin aynı anda teşhis edildiğini, çok düşük miktarda etkenin bile teşhis için yeterli olabileceği belirtilmektedir (15). Meme enfeksiyonu olan kadınlardan toplanan 647 süt örneğinin matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon zamanı uçuş kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) teknolojisi kullanılarak mastitis yönünden incelendiği diğer bir çalışmada doğruluk oranı ve tekrarlanabilirliğin yüksek olduğu, meme enfeksiyonuna neden olan patojenlerin belirlenmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir. Bu teknolojinin sığır mastitis patojenlerini tanımlamak amacıyla da kullanılabileceği belirtilmektedir (31).

2.6.5. Enzim Testleri

Sütün yapısında doğal olarak bulunan birçok enzimin aktivitesi yangı sırasında artış göstermektedir. Bu enzimler süt veriminde düşüş ve yangısal raksiyonların artması

ile ilişkilidir (7). Polimorfnükleer lökositlerin hücre içi granüllerinde proteinler, enzimler, peptidler ve asidik proteazlar depolanır. Bu maddeler bakterileri ve bazı epitel hücrelerini yok ederler. Böylece sütte NAGase, laktat dehidrogenaz (LDH), katalaz gibi enzimler açığa çıkar. Subklinik olgularda bu enzimler dışında lipaz, plazmin, fosfataz, esteraz gibi enzimlerde artış göstermektedir. Bu enzimlerin düzeyleri mastitis tanısında yardımcı olmaktadır (Tablo 1) (10,32).

Mastitiste ve süt üretiminde radikal oksijen metabolitlerinin ve antioksidanların rolünün incelendiği bir araştırmada, lipid peroksidasyon son ürünlerinden olan malondialdehitin (MDA) kan ve sütteki düzeyleri ile antioksidan bir enzim olan ve bütün organizmalarda belirlenen glikoz-6-fosfat dehidrogenazın (G6PD) kan düzeylerinin SCM'deki durumu incelenmiş ve çalışma sonucunda da MDA gibi oksidatif stres göstergeleri ile G6PD gibi bazı antioksidan parametrelerin belirlenmesi hastalığın önlenmesi ve tedavisinde önemli olabileceğini ifade etmişlerdir. Bununla birlikte MDA düzeyinde meydana gelebilecek bir artışın, kan plazması ve hücrelerinde hasara yol açan oksidatif stresi ilerlettiği ve antioksidan savunma sisteminin güçlendirilmesinin süt ineklerinin sağlığını korumada ve mastitisli sığırlarda oksidatif hasarın en aza indirilmesinde yararlı olabileceği vurgulanmıştır (33). Yapılan diğer bir çalışmada ise kan ve sütteki oksidatif stres parametrelerinden MDA, LDH, alkalin fosfataz (ALP) ve katalaz aktivitelerinin mastitli sütte daha yüksek olduğu, total antioksidan kapasite (TAC) aktivitesinin mastitisli sütte daha düşük olduğu tespit edildiği belirlenmiştir (32).

Tablo 1. Mastitis olgularında sütte değişiklik gösteren enzimler (34).

Artan Enzimler	**Azalan Enzimler**
NA-Gase	Laktaz sentaz
Beta-glukuronidaz	Galaktoziltransferaz
Alfa-mannosidaz	Gama-glutamil transferaz
Katalaz	Ornitine dekarboksilaz
Arisulfataz	
Asit fosfataz	
Alkali fosfataz	
Arilesteraz	
Karboksilesteraz	
Laktat dehidrogenaz	
Glutamat oksalasetat	
Transaminidaz	
Aldolaz	
Lipoprotein lipaz	
Plazmin	
Ferroksidaz	

2.6.6. Diğer Yöntemler

Mastitis tanısında pH testi, proteomiks bazlı tanı, immunassay metodlar, biyoçip kullanımı, biyosensör kullanımı, görüntüleme teknikleri gibi tanı yöntemleri de kullanılmaktadır. Mastitis olgularında doğru tanı için sürü ve çevre koşulları da iyi değerlendirilmeli ve göz önünde bulundurulmalıdır (10).

Tanı yöntemlerinden pH testi, meme dokusundaki bozulan kan bariyerinin süte bikarbonat geçişine neden olması ve pH'ı yükseltmesi prensibine dayanır. Bu testte Bromothymol Blue test kağıtları kullanılarak oluşan renk değişimi izlenir. Proteomiks ve immunaassay metodlarda proteinler inclenerek tanıya gidilmektedir. Biyosensörlerde elektrobiyokimyasal sensörler kullanılarak NAGase düzeyleri değerlendirilmektedir (10). Görüntülemede ise daha çok ulturasonografi tercih edilmektedir. Bu yöntemle supramamin lenfler incelenerek tanıya gidilmektedir (35). Staphylococcus aureus kaynaklı mastitis problemi olan bir sürüde ulturasonografik (2-5 MHz konveks prob) muayenede mastitis problemi olan ineklerin supramamin lenfinde büyüme tespit edilmiştir (35).Gebelik veya puerperium dönemindeki kadınlarda memede sıklıkla enfeksiyon şekillendiği, enfeksiyon düzeyinin doğumdan sonraki ilk birkaç haftada en yüksek olduğu, daha sonra yavaş yavaş azaldığı belirtilmektedir. Kadınlarda mastitis olgusunun belirlenmesinde ultrasonografinin faydalı bir teşhis aracı olduğu, şüpheli meme enfeksiyonu olan tüm yaş grupları için tercih edilen görüntüleme yöntemi olduğu ifade edilmektedir. Bununla birlikte, ince iğne aspirasyonu yönteminin rutin mastitis vakaları için pek kullanılmadığı, şüpheli apse, belirsiz tanı, tekrarlayan enfeksiyon veya tedavi başarısızlığı gibi diğer tüm durumlar için kullanılabileceği belirtilmiştir (36).

İnek sütünde bulunan komplement C3 bileşeninin sütte lokal sentezlenmektedir ve enfeksiyon durumlarında ise artmaktadır. CMT pozitif süt örneklerinde, komplement C3 bileşenine karşı tavşan poliklonal antikorlarının kullanılarak Western blot analizin yapıldığı çalışmada, komplement C3 seviyesinin arttığı ve tanıda güvenle kullanılabileceği ifade edilmiştir (37). Kadınlarda CD3 ve CD20 antikorlarının kullanılarak immünohistokimyasal boyama yapılarak kanallar etrafındaki inflamatuar değişikliklerin histolojik yapısının değerlendirildiği çalışmada 50 kadından 38'inde (%76) idiopatik granülomatöz mastitis, 12'sinde (%24) periductal mastitis teşhis edilmiştir (38).

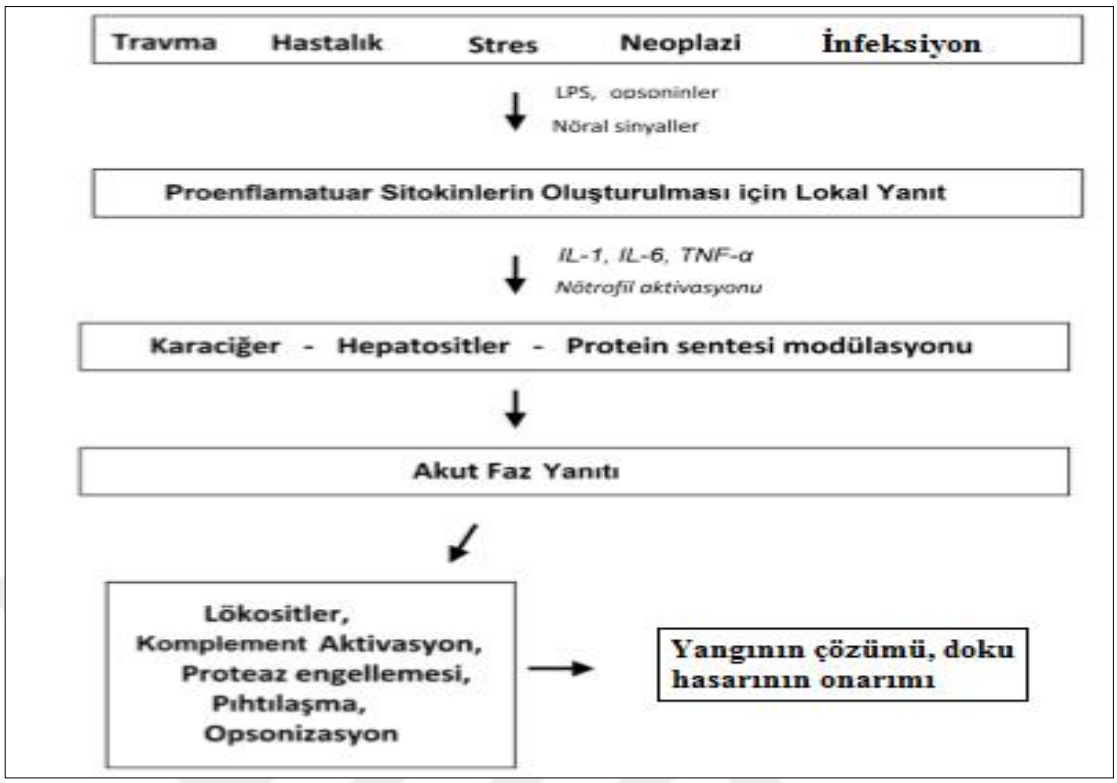
2.7. Akut Faz Proteinleri (AFP)

Akut faz proteinler (AFP) akut faz yanıta cevap olarak karaciğer tarafından sentezlenen proteinler olup günümüzde bilinen çok sayıda farklı özelliğe sahiptirler. Bu proteinler sağlıklı hayvanlarda önemsiz düzeyde bulunurken yangı sırasında hızla artmakta ve bir yangı indikatörü olarak rol oynamaktadırlar. İnek sütündeki AFP'nin keşfi ve mastitis ile korelasyonu hastalığın tanısında ilgiyi üzerine çekmiştir. AFP'lerin, enflamatuar koşulların yanı sıra metabolik hastalık, gebelik, doğum ve stres gibi enflamatuar olmayan durumlarda da artabilmektedir. AFP'ler sığırlarda akut ve kronik bir durumu ayırt etmek için klasik hematolojik testlerden çok daha yararlı olabileceği belirtilmiştir. Klinik önemi bulunan bu proteinlerin kan konsantrasyonları ve önem dereceleri hayvan türlerine göre farklılık gösterdiğinden her hayvan türü için ayrı ayrı değerlendirilmektedir (39-41).

2.7.1. Akut Faz Yanıt (AFY)

Akut faz cevap, organizmanın spesifik olmayan ve karmaşık bir reaksiyonudur. Herhangi bir uyarana karşı fiziksel veya biyolojik olarak verilen yanıt ile başlar. Matitise neden olan bakteriler çeşitli derecelerde doku hasarına neden olur ve bu hasarlı bölgelerde doku makrofajlarından veya kan monositlerinden enflamatuar aracılar serbest kalarak akut faz yanıtı başlatır (42).

Pro-inflamatör sitokinler salınır, yangısal hücreler uyarılır, vasküler sistem aktive edilir. Bu değişimler ateş, anoreksi, kolestrol düzeyinde azalma, lökositoz ACTH ve glikokortikoidlerin salınımının artması, çeşitli mineral ve vitamin seviyesinde azalmalar ve akut faz proteinleri olarak bilinen bazı plazma proteinlerdeki değişiklikler ile karakterizedir (Şekil 3) (43,44).



Şekil 3. Akut faz yanıt (45).

2.7.2. Pozitif Akut Faz Proteinleri

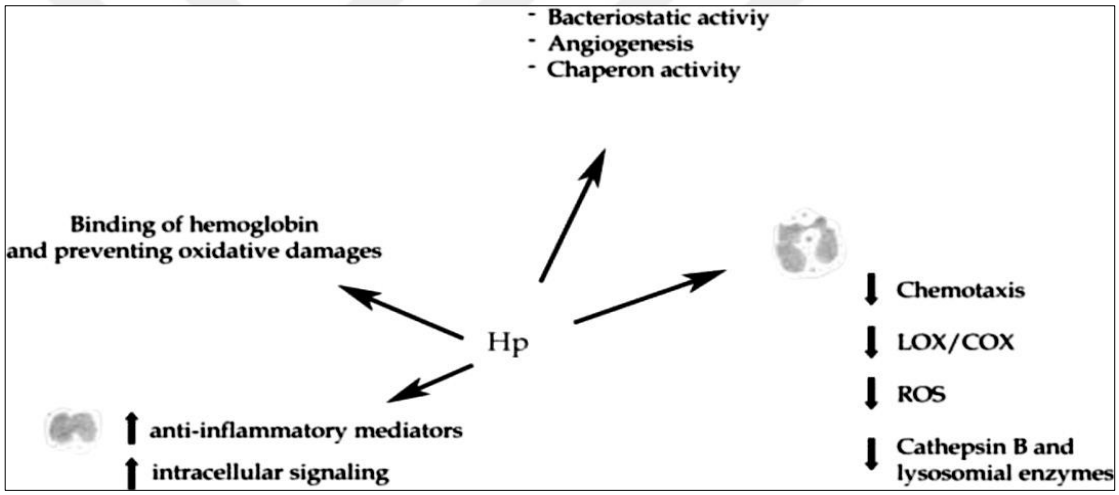
Pozitif akut faz proteinleri, sitokinin uyarımından sonra hepotositlerde salınan ve serum düzeyleri artan proteinlerdir (41). Pozitif AFP'lerinin opsonizasyonu, komplement aktivasyonu, mikroorganizmaların ve artıklarının bağlanarak uzaklaştırılması, hücre yıkımlanması sonucu hücre çekirdeği kalıntılarının bağlanması, enzim nötralizasyonu, serbest hemoglobin ve radikallerin toplanması ve canlının immun yanıtlarının düzenlenmesi gibi genel görevleri bulunmaktadır (46).

Pozitif AFP'ler ;

- Haptoglobin (Hp),
- Serum amiloid A (SAA)
- Seruloplazmin (Cp)
- α_1 Asit Glikoprotein (α_1-AGP)
- Fibrinojen (Fb)
- C Reaktif Protein (CRP) şeklinde sıralanabilir.

2.7.2.1. Haptoglobin (Hp)

Haptoglobin (Hp), alfa 2 globin yapısında ve iki zincirden oluşan bir AFP'dir. Disülfür köprüleri ile bağlanır. Hp polimer şeklinde serumda yaklaşık 1000-2000 kDa moleküler ağırlığında bulunur. Hp ana işlevi hemoglobine bağlanarak bakterilerin büyümesi için gerekli olan hem maddesinin kullanılmasını engellemektir. Hp enflamatuar yanıtların oluşumu ve şiddetli mastitis, endokardit, endometrit gibi çeşitli hastalıklarla enfeksiyonun durumu hakkında klinik olarak yararlı bir parametre olarak kullanılır. Düzeyinin azalması enfeksiyonun baskılandığını gösterir (Şekil 4) (47,48). Hp üzerinde çalışılan türlere öne çıkan bir AFP'dir. Hp'in yapılan çalışmalarında sığırlarda lipid metabolizmasının düzenlenmesi ve immun modulasyon ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (46).

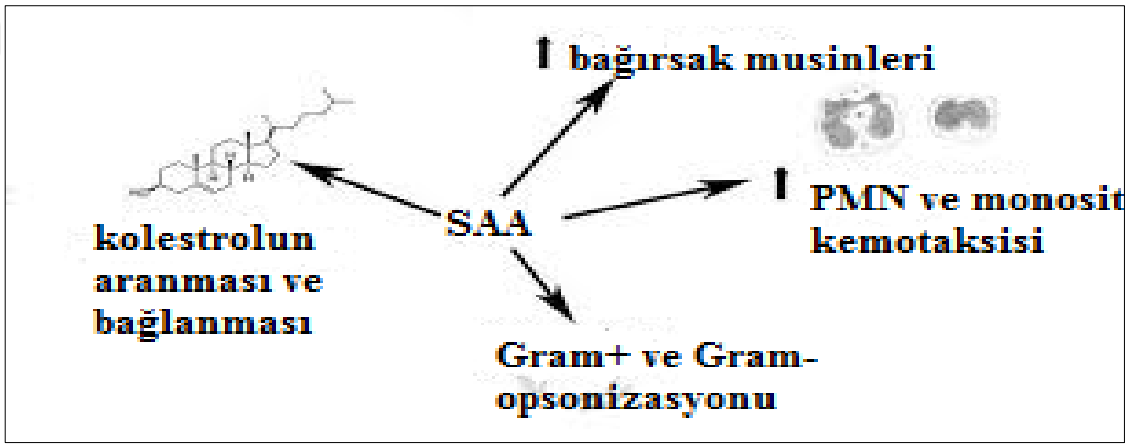


Şekil 4. Haptoglobin Fonksiyonları (49).

2.7.2.2. Serum Amiloid A (SAA)

Serum amiloid A (SAA) proteinleri 50 yıl önce izole edilmiş ve adlandırılmıştır (50). Moleküler ağırlığı yaklaşık olarak 180 kDa olan SAA lipoprotein ile bir kompleks halinde bulunur (41). Serum amiloid A, doğuştan gelen bağışıklık ve lipid homeostazında işlev görür. Plazmadaki yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) fraksiyonuna bağlı bir apolipoproteindir. 24 saatte 1000 kat kadar yükselen serum seviyeleri ile hızlı şekilde akut faz yanıt oluştururlar. SAA hastalıkların yayılmasının engellenmesinde ve akut faz yanıtın oluşmasında kritik bir öneme sahiptir (50-52). SAA ağırlıklı olarak karaciğer hücreleri tarafından sentezlenmekle birlikte, çeşitli doku ve hücreler tarafından ekstrahepatik üretiminin olduğu belirtilmiştir. SAA'nın atlarda ve sığırlarda karaciğer

dışında süt amyloid A (MAA) gibi farklı izoformlarının da olduğu rapor edilmiştir (41,53). Sığırlarda süte spesifik form olan süt-SAA'nın (milk-SAA/MAA) varlığı mastitis oluşumu esnasında SAA'nın lokal olarak sentezlendiğini işaret etmiştir (46). Yapılan çalışmalarda SAA'nın bakteriyel ve viral infeksiyonlarda, operasyonlardan sonra, ketozisde, doğum sırasında, 3 günden fazla süren açlık durumlarından sonra arttığı bildirilmiştir. Beşeri hekimlikte SAA yangısal olayların aktivite ve yaygınlığının belirlenmesinde, yangısal hastalıkları yangısal olmayan hastalıklardan ayırımında, hastalıkların seyrinin izlenmesinde ve uygulanan tedavinin başarısının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (41). Serum amiloid A (SAA), enflamatuar akut faz proteinleri olsa da sekonder amiloidozun ana bileşenidir (54).



Şekil 7. Serum amyloid A Fonksiyonları (49).

SAA fonksiyonu tam olarak bilinmese de kolesterolün hepatositlere taşınması, nötrofil granülositlerin oksidatatif yıkımlanmasının engellenmesi, endotoksin detoksifikasyonu, monositler tarafından kalsiyum mobilizasyonunun uyarılması lenfosit ve endotel hücre proliferasyon inhibisyonu, trombosit agregasyonunu engelleme ve ektrasellüler matriks proteinlerine T lenfositlerin adhezyonunun engellenmesi gibi fonksiyonlarının olabileceği kaydedilmiştir (Şekil 5) (41).

Meme bezlerinin erken tepkisinde SAA ve Hp rol oynar. Hp mastitis durumlarında kandan süte geçer (42). Mastitis dünya çapında süt hayvanlarını etkiler ve hastalık sütçü hayvanlar arasında hızlıca yayılabilir. Klinik mastitisli hastalar meme başları, memelerin muayenesi ve palpasyonu ile kolayca saptanabilir (55). Serumda yüksek Hp veya SAA konsantrasyonu vücudun herhangi bir yerinde inflamasyon olduğunu belirler. SAA, enfekte meme dokusunun artan geçirgenliğinden dolayı kan-süt bariyerinden pasif olarak

göç eder ve belirli bir izoform olarak lokal olarak üretilir **(**M-SAA3**)**. SAA ve M-SAA3 birlikte ticari olarak satılan bir ELISA kullanılarak süt örneklerinde ölçülebilen süt amiloid A olarak adlandırılır ve MAA subklinik ve klinik mastitis için güvenilir bir biyobelirteçtir (28,43). MAA, inek, at ve koyun da dahil olmak üzere farklı türlerin sütünde tanımlanmıştır. Meme epitel hücreleri tarafından üretilen proteinin bu formu kolostrumda bol miktarda bulunur. Bununla birlikte, sağlıklı hayvanlardan elde edilen sütlerde, seviyeler düşüktür. Mastitis durumlarında MAA hızlı ve hassas bir belirteç olabileceği belirlenmiştir (56). MAA'nın, subklinik mastitisde diğer diagnostik belirteçlere göre avantajı, sağlıklı hayvanların sütünde MAA'nın tespit edilemeyecek düzeylerde olmasıdır. Bu nedenle, sütte MAA konsantrasyonunun belirlenmesi, SCM'nin saptaması ve süt sığırlarında meme sağlığını gözlemlemesi için kullanışlı bir tanı aracı olabileceği vurgulanmıştır (57). Deneysel olarak *Escherichia coli* ile oluşturulan mastitis sırasında AFP'lerden, Hp ve SAA konsantrasyonunun serumda ve sütte arttığı görülmüştür. SAA ve Hp çoğunlukla karaciğer hücreleri tarafından salgılansa da lokal üretimin de olduğu belirtilmektedir (58).

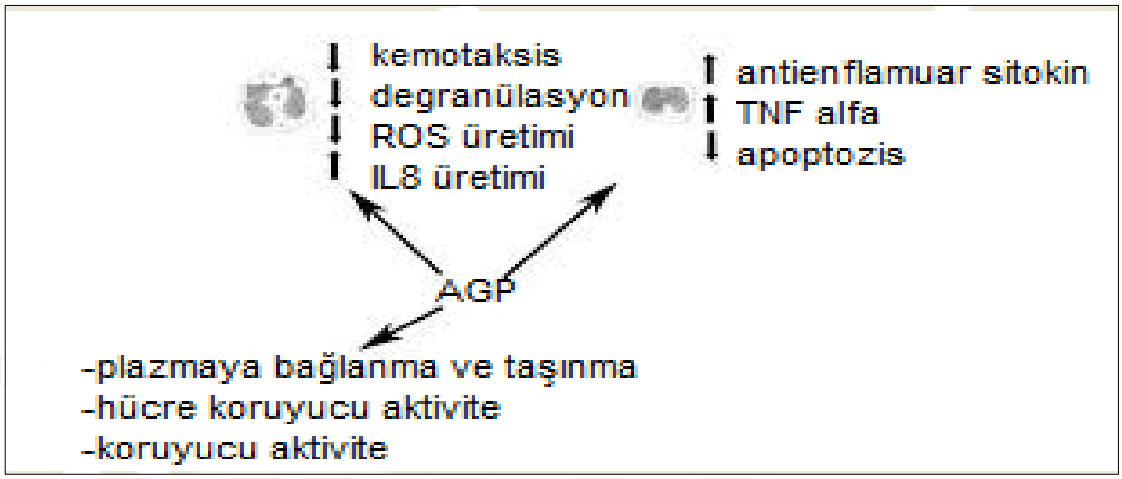
2.7.2.3. Seruloplazmin (Cp)

Seruloplazmin (Cp), yaklaşık 160 kDa ağırlığında ufak bir proteindir (46). Cp tek polipeptit zincirden oluşan bir α2 globulindir (41). Seruloplazmin bakır içerir, histaminaz ve ferroksidaz aktivitesi vardır. Kandaki toksik demir iyonlarını toksik olmayan demir iyonuna oksitler. Karaciğerde sentezlenir fakat ekstrahepatik üretimi de mevcuttur. Cp'in akciğerde asıl kaynağı havayolu epitelleridir. Endotel dokuya penetre olan nötrofillerin sayısını azaltarak antienflamatuar ve hücredışı peroksit toplayıcısı olarak görev yapar (46,59). Yapılan çalışmalarda Cp referans aralığının genişliği yemlerdeki bakır içeriklerinin farklı olması, mevsimsel değişim, tür farklılığı ve beslenme ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (60).

2.7.2.4. α_1 Asit Glikoprotein (α_1-AGP)

Alfa-1-asit glikoprotein (AGP; ayrıca orosomukoid denir) 183 amino aside ve 40 KDa moleküler kütleye sahip bir proteindir (61). AFP genel olarak karaciğerde sentezlenir fakat AGP esas olarak tükrük bezleri ve dalakta üretilirken, akciğer, lenf nodları, uterus, ovaryum böbrek ve dil dahil olmak üzere örneklenmiş tüm diğer dokularda minör ekspresyon saptanmıştır. AGP inflamasyon durumlarında 3-5 kat

arasında artar. AGP immünomodülatör özelliklere sahip bir bağlanma proteindir. Ayrıca, AGP spesifik olmayan bir antimikrobiyal ajan (*Klebsiella spp*. inf. bloke etmesi) olarak hareket ettiği belirlenmiştir (Şekil 6) (62,63).



Şekil 6. α1 Asit Glikoprotein (α1-AGP) Fonksiyonları (49).

2.7.2.5. Fibrinojen (Fb)

Fibrinojen (Fb) disülfit bağları ile kovalent olarak bağlanmış birbirinden farklı 3 çift polipeptit zincirinden oluşur. Fibrinojenin pıhtı oluşturucu, doku onarıcı ve C3 komplement oluşturucu işlevi vardır. Karaciğer tarafından sentezlenmektedir. Fibrinojen seviyesi doku hasarından sonraki 24 saatte içinde artmakla beraber kronik olgularda hastalık olduğu sürece yüksek konsantrasyonlarda devam etmektedir. Fb konsantrasyonunun 1000 mg/dl veya daha yüksek olması prognozun kötü olduğu anlamına gelir. Yapılan çalışmalarda akut retikuloperitonitis travmatika, mastitis, apsedasyon, gastrointestinal yangılar, perikardit, peritonitiste ve pnömoni gibi hastalıklarda Fb konsantrasyonunun arttığı belirlenmiştir (41,59,64).

2.7.2.6. C Reaktif Protein (CRP)

C reaktif protein (CRP)'nin polipeptid alt üniteleriyle bağlantılı beş kovalent bağ içeren ve yaklaşık 115 kDa moleküler ağırlığındadır (46). CRP, pnömokokkal pnömoninin akut fazı sırasında belirlenmiştir ve pnömokokkal C polisakkartine bağlanma özelliğinden dolayı C reaktif protein olarak adlandırlmıştır (41). CRP'nin bakteriyel-viral ya da akut-kronik hastalıkları ayırt etmekte kullanılabileceğini bildirmiştir. Bu protein oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteinleri ve inflamasyona neden olan kompleman sistemini aktive edebileceği belirlenmiştir. CRP'nin köpeklerde *Staphylococcus*

infeksiyonlarında ve obezite de artığı belirlenmiştir (65). Sığır CRP'sinin hastalıklar sırasında artışı ve sürünün sağlık durumu arasında bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir (46). *S. Uberis* ve *S. Aureus* ile yapılan çalışmalarda mastitisin belirlenmesinde Hp ve MAA önemli proteinler olsalar da son yapılan çalışmalarda CRP'nin düzeyinin sığır mastitisin de önemli bir gösterge olduğu ifade edilmektedir (66).

2.7.3. Negatif Akut Faz Proteinleri

Karaciğerde sentezlenen, enfeksiyondan sonraki saatlerde kandaki düzeyleri azalan proteinlerdir (44). Negatif AFP'lerinde azalmayla birlikte serum çinko ve demir miktarlarında da azalmalar olduğu belirlenmiştir. Bu metallerin azalması negatif AFP'ye bağlanan serbest hormonların geçici olarak yükselebilmesine işaret ettiği düşünülmüştür. Bu nedenle bazı yazarlar tarafından negatif AFP'ler "akut güçlendirici reaktanlar" olarak tanımlanmıştır (46).

Negatif AFP'ler;

- Albumin
- Transferrin (Tf)
- Transtiretin (TTR) şeklinde sıralanabilir.

2.7.3.1. Albumin

Albuminin 585 amino asitten oluşan ve 69 kDa molekül ağırlığında olan negatif bir AFP'dir. Dolaşımın yaklaşık % 35 ila 50'sini oluştururlar. Albümin, hayvanlarda önemli plazma proteinlerinden biridir. Albumin karaciğer tarafından sentezlenebilmektedir (67). Albümin konsantrasyonu plazma onkotik basıncını dengeleyen oldukça önemli bir proteindir. Sadece karaciğer tarafından üretilmesi nedeniyle kan konsantrasyonunun düşmesi karaciğer yetmezliğine işaret eden önemli bir bulgu olarak değerlendirilmektedir. AFY sırasında konsantrasyonunun düştüğü belirlenmiştir (41).

2.7.3.2. Transferrin (Tf)

Transferrin (Tf) yaklaşık 700 aminoasitlik tek polipeptid zincirden oluşur. Endositoz ile hücre içine alınan ve birçok hücre yüzeyine bağlanabilen negatif bir AFP'dir. Transferin demirin taşınmasında görev yapan en önemli plazma proteinidir. Lizozim içindeki asit pH nedeniyle demir transferinden ayrılıp, apotransferrin

reseptörüne bağlanarak plazmaya geçtikten sonrayeniden demir taşınmasında görev alır. Üretim yeri karaciğer olmakla birlikte az da olsa retikulo endotelyal sistem hücrelerinde de (RES) üretilmektedir. Sığırlarda yapılan çalışmalarda akut infeksiyonlu durumlarda Tf konsantrasyonunun azaldığı belirlenmiştir. Kanatlılar için önemli bir akut faz proteindir. Negatif AFP olarak belinse de tavuk Tf'inin yangısal reaksiyonlarda arttığına dair literatür bilgisi mevcuttur (41,46,68).

2.7.3.3. Transtiretin (TTR)

Transtiretin (TTR), prealbuminin olarak da bilinir. Prealbuminin yarılanma ömrü albuminin yarılanma ömründen kısadır. Bundan dolayı protein-enerji değişiminde albuminden daha hassastır. Beşeri hekimlikte yapılan çalışmalarda serumda TTR konsantrasyonlarının, enflamasyon ve yetersiz beslenme için bir tarama belirteci olarak önerilmektedir. Bu protein hayvanların sağlık durumunun belirlenmesinde ve laboratuar tanısında kullanımı olarak sadece az miktarda literatür bilgisi vardır (46).

Sunulan bilgilerin ışığında bu tezde subklinik mastitisin tanısında süt ve kan serumunda amiloid A (AA) ve C-reaktif protein (CRP) parametrelerinin yeni bir tanı seçeneği olarak ortaya konması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyalinin Seçimi

Bu çalışma, HRÜ-HADYEK'in 19/09/2019 tarih ve 21862 sayılı iznine dayanarak gerçekleştirildi. Çalışma, Türkiye'nin güneydoğusunda, denizden 518 m yükseklikte, 37°20′48″ K enlem ve 39°02′06″ D boylamında yer alan Şanlıurfa ilinde özel bir süt sığırcılığı işletmesinde gerçekleştirildi.

Çalışmada, yaşları 3-5 arasında, daha önce en az bir kez doğum yapmış ve laktasyon döneminde, bir örnek beslenen ve herhangi bir sağlık problemi bulunmayan, günde iki kez makinalı sağım uygulanankış aylarında kapalı, bahar ve yaz aylarında ise açık padoklarda serbest halde barındırılan toplam 40 adet Holstein ırkı süt inek denek olarak kullanıldı.

3.2. Kullanılan Gereç ve Malzemeler

- Meme muayenesinde ve örneklerin toplanmasında tek kullanımlık eldivenler kullanıldı.
- Sütün fiziksel incelenmesi için strip kap kullanıldı.
- %70'lik isopropyl alkol ve %1'lik iodophor içeren solüsyonlar sağım sürecinde ve süt örneklerinin alımı sırasında kullanıldı.
- CMT solüsyonu, CMT testi yapmak için kullanıldı.
- Süt örnekleri için 15 ml'lik steril plastik tüpler kullanıldı.
- Kan örnekleri için 10 ml vakumlu, antikoagulan içermeyen cam tüpler kullanıldı.
- Santrifüj edilen kan örneklerinin serumları için eppendorf tüpler kullanıldı ve örnekler -20 °C'de muhafaza edildi.
- Kan ve süt örneklerin değerlendirmesinde Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) testi kullanılarak MAA (CLOUD CLONE SEA885Bo-96) ve CRP (REL ASSAY, E023Bo-96) kitleri kullanım kılavuzlarına göre çalışıldı.

3.3. Çalışma Düzeni ve Grupların Oluşturulması

İneklerin mastitis yönünden incelenmesi Kasım-Nisan ayları arasında gerçekleştirildi. Çalışma, laktasyonun 1-7. ayları arasında bulunan inekler üzerinde yürütüldü. Çalışmaya dahil edilen ineklerde genel sağlık kontrolü ve meme muayenesini

takiben yapılan strip kap ile ön süt muayenesinde sütte herhangi bir fiziksel bozukluk gözlenmeyen (klinik mastitis belirtisi) meme loblarına subklinik mastitis tanısı amacıyla CMT testi uygulandı.

3.3.1. Kaliforniya Mastitis Testi (CMT)'nin Hazırlanması

Kalifornia Mastitis Testi (CMT) solüsyonunu hazırlamak için, 300 ml distile suya 1 gr Brom Creosol Purple (BCP) ilave edilerek 1/300'lük stok solüsyonu hazırlandı. Daha sonra 100 ml anyonik deterjan üzerine 900 ml distile su, deterjan köpürmeden eklendi. Hazırlanan solüsyon üzerine 1/300'lük BCP stok solüsyonundan 50 ml ilave edilerek karışmaları sağlandı. Elde edilen karışım köpükler kaybolana kadar dinlendirildi. Karışımın PH'sı 6.8 olacak şekilde ayarlandı (7).

3.3.2. Kaliforniya Mastitis Testi (CMT)'nin Uygulanması

Klinik mastitis belirtisi göstermeyen ineklerde nitel somatik hücre sayıları, CMT testi kullanılarak değerlendirildi. Her bir meme lobundan, CMT kabının her bölmesine yaklaşık 2 ml olacak şekilde süt alındı. CMT kabına sütlerin alınmasının ardından sütlerle eşit miktarda olacak şekilde önceden hazırlanan CMT solüsyonu ilave edildi. Elde edilen karışım yaklaşık 10 saniye dairesel hareketlerle karıştırıldı. Sonuçlar Schalm ve ark.'nın (69) kriterleri göz önünde bulundurularak test küreğinde oluşan jelin kıvamına göre yorumlandı. Bütün değerlendirmeler aynı kişi tarafından yapıldı. Süt karışımında tamamen sıvı olanlar negatif kabul edildi. İlk başta hafif bir jelöz kat gözlenen, çevirme hareketine devam edildiğinde tekrar sıvı forma dönüşenler şüpheli kabul edildi. Test küreği eğildiğinde kolayca dökülen ve karışımın altında daha ince akıntı şeklinde olanlar +1 kabul edildi. (Tablo 2).

Çalışmada daha spesifik sonuçlara ulaşmak amacıyla CMT'de sadece Ş ve +1 skorlar SCM pozitif olarak çalışmaya dahil edildi. Meme loblarında +2 ve +3 CMT skorlarına sahip meme lobları ise ciddi/ileri SCM olduğu düşünülerek çalışmaya dahil edilmedi.

Tablo 2. CMT sonuçlarının yorumlanması (69).

CMT Skor	Yorumlama	Değerlendirme
-	**Süt karışımının tamamen sıvı olduğu izlenir.**	**0-200.000 hücre/ml** **%0-25 PMN**
Ş	**Başlangıçta hafif bir jelöz kat gözlemlenir ve süt karışımı çevirme hareketinin devamında tekrar sıvı forma dönüşür.**	**150.000-500.000 hücre/ml** **%30-40 PMN**
+1	**Test küreği eğildiğinde kolay akan süt karışımı altında daha yavaş akan ince bir kat izlenir.**	**400.000-1.500.000 hücre/ml** **%40-60 PMN**
+2	Test küreği yatay düzlem içinde çevrildiğinde jelöz bir tabaka oluşur.	800.000-5.000.000 hücre/ml %60-70 PMN
+3	Test küreği çevrilirken yapışkan kütlenin ortasında bir koni oluşur ve çevirme hareketleri durduğunda merkezde tepe oluşur.	5.000.000 hücre/ml'nin üzeri %70-80 PMN

-: Negatif, Ş:Şüpheli

3.3.3. Grupların Oluşturulması

Kaliforniya Mastitis Test sonuçlarına göre 2 grup oluşturuldu; Grup I (n=40), CMT yönünden her 4 meme lobu da negatif olan 20 ineğe ait süt ve kan örnekleri kontrol grubuna; CMT'ye göre Ş ve +1 sonuç veren 20 ineğe ait süt ve kan örnekleri ise Grup II (n=40)'ye dahil edildi.

3.3.4. Süt Örneklerinin Toplanması

Örnekler sabah sağımından hemen önce alındı. Bu amaçla, çalışma materyalini oluşturan süt örnekleri National Mastitis Council (NMC) tarafından bildirilen şartlarda aseptik şekilde toplandı (70). Her bir meme lobundan, steril plastik tüpe süt örneği alındı. Süt alım prosedürü şu şekilde yapıldı: dışkı ve çamurla bulaşık meme başları ılık su ile yıkandı ve devamında kağıt havlular ile kurulandı. Meme başlarının asepsisi için %70'lik etil alkol kullanıldı. Alkol emdirilmiş pamuk ile meme başları silindi, her meme başı için ayrı alkollü pamuk kullanıldı. İlk birkaç çekimlik süt atık kabın içine sağıldıktan sonra süt örnekleri 15 ml'lik steril plastik tüplere alındı. Örneklemeye daima yakındaki meme loblarından başlandı ve örnekleme sırasında çevresel kontaminasyonu engellemek için tüpler meme başlarına yaklaşık 45° eğimle yaklaştırıldı. Daha önce ineğe ait bilgilerin yazılı olduğu tüplere süt örnekleri alındı ve örnekler soğuk zincirde, en kısa sürede Harran

Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına ulaştırıldı. Alınan örnekler -20°C'de muhafaza edildi ve analizden hemen önce +4°C'de çözdürülüp oda ısısında bekletildi.

Süt örneklerinin ardından kan örneklerini almak için coccygeal ven alkol emdirilmiş pamuk ile temizlendi. Örnekler 10 ml'lik vakumlu, antikoagulan içermeyen cam tüplere alındı. Alınan örnekler Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Laboratauvarında 3000 devir/dk'da 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar eppendorf tüplere aktarılarak değerlendirmeler yapılıncaya kadar derin dondurucuda - 20 °C'de saklandı ve analizden hemen önce +4°C'de çözdürülüp oda ısısında bekletildi.

3.4. Süt ve Kan Serumunda Amiloid A Düzeyinin Belirlenmesi

Süt ve kan serumunda amiloid A düzeyinin belirlenmesinde ticari ELISA kiti (Cloud-Clone SEA885Bo-96) kullanıldı. Test prensibine göre kuyucuklar SAA için spesifik bir monoklonal antikor ile kaplıdır. Devamında, standart ve örnekler biyotinlenmiş konjugat ile birlikte kuyucuklara eklendi. Sonrasında her kuyucuğa avidin konjugat- horseradish peroxidase (HRP) eklenip, inkubasyona bırakıldı. Daha sonra TMB substrat çözeltisi eklenerek SAA konsantrasyonu belirlenip, biyotin konjugat ve avidin enzim konjugatındaki renk değişiklikleri gözlendi. Enzim-substrat reaksiyonu stop solüsyonu olarak sülfürik asit çözeltisi eklenerek durduruldu ve spektrofotometrik olarak 450 nm ± 10 nm dalga boyunda optik dansiteleri belirlendi.

3.5. Süt ve Kan Serumunda CRP Düzeyinin Belirlenmesi

Süt ve kan serumunda CRP düzeyinin belirlenmesinde ticari ELISA kiti (Rel Assay, E023Bo-96) kullanıldı. Test prensibine göre kuyucuklar CRP için spesifik bir antikor ile kaplıdır. Standart ve örnekler biyotinlenmiş monoklonal antikor ile birlikte kuyucuklara eklendi. Bağlanmamış yapılar uzaklaştırıldıktan sonra HRP eklenip, inkubasyona bırakıldı. Sonrasında TMB substrat çözeltisi eklenerek CRP konsantrasyonu belirlendi. Enzim-substrat reaksiyonu, stop solüsyonu ile durdurularak spektrofotometrik olarak 450 nm ± 2 nm dalga boyunda optik dansiteleri belirlendi.

3.6. İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiki analizi *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS for Windows; version 22.0) paket programı ile gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal

dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ± standart hata şeklinde verildi. İlgili verilerin normal dağılım gösterdiği belirlendiğinden bu parametreler sağlıklı ve subklinik mastatisli gruplar arasında Independent samples t-test kullanılarak karşılaştırıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. İşletmede Sağım Hijyenine İlişkin Değerlendirmeler

Sunulan çalışmada laktasyon dönemi içerisindeki ineklerden süt ve kan örnekleri alınmadan önce işletmedeki hayvanlarla ilgili çeşitli bilgiler kaydedildi. Sağım üniteleri ve padoklar incelendi. İşletmede herhangi bir değişiklik yapılmadı. İşletmede sağım hijyenine tam olarak uyulmadığı gözlendi. Sağımcıların sağım yönetimine ilişkin herhangi bir eğitim almadığı, sağımda meme loblarının sadece yıkandığı, herhangi bir teat-dipping uygulaması yapılmadığı, bununla birlikte sağım düzenine uyulduğu ve mastitisli ineklerin en son sağıma alındığı gözlendi. İşletmedeki süt veriminin 15-30 litre/gün arasında değiştiği kaydedildi.

4.2. Süt ve Kan Serumunda Amiloid A ve C Reaktif Protein Düzeyine İlişkin Bulgular

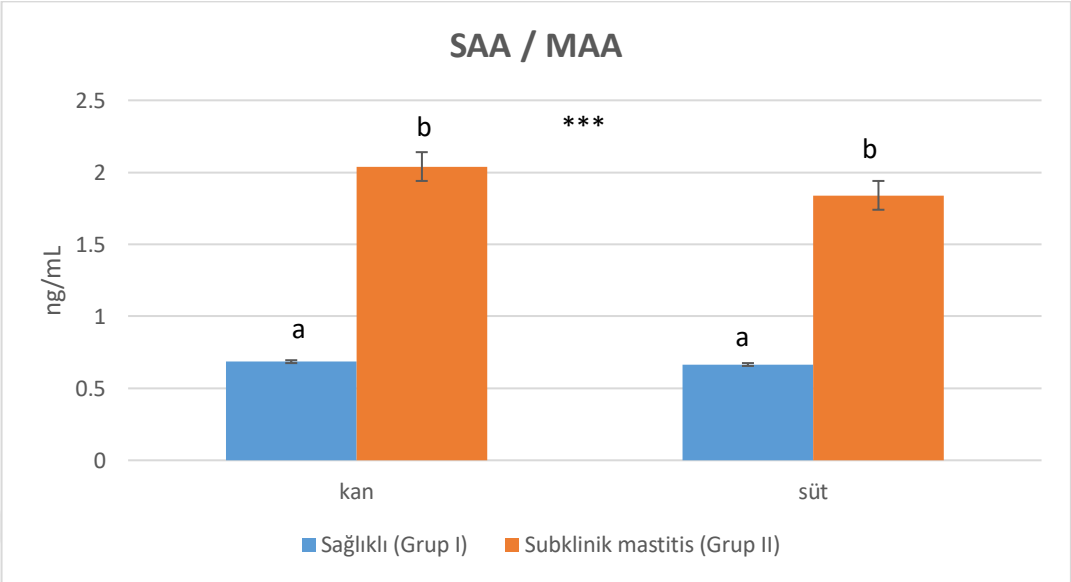
Gruplar arası akut faz protein parametreleri değerlendirmesinde; amiloid A (AA) ve C reaktif protein (CRP) süt ve kan serum değerlerinin istatiksel olarak gruplar arasında önemli derecede farklı olduğu tespit edildi ($p<0,001$) (Şekil 7, Şekil 8).

Ortalama AA düzeyleri sağlıklı süt ve kan serumunda sırasıyla 0,665±0,007 ng/ml; 0,685±0,006 ng/ml, subklinik mastitli olanlarda ise sırasıyla 1,848±0,06 ng/ml; 2,04±0,064 ng/ml olarak hesaplanmıştır. CRP düzeyleri ise, sağlıklı olanlarda süt ve kan serumunda sırasıyla 0,155±0,002 mg/ml; 0,172±0,002 mg/ml, subklinik mastitis olanlarda ise sırasıyla 0,535±0,014 mg/ml ve 0,555±0,013 mg/ml olarak hesaplanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Süt ve kan serumunda AA ve CRP düzeyleri.

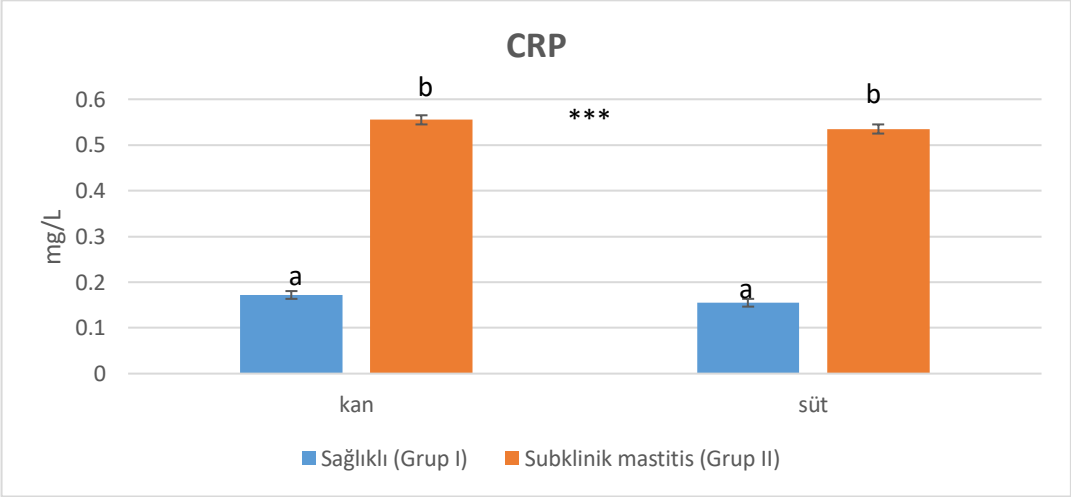
Gruplar	n	SAA / Kan $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	MAA / Süt $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	CRP / Kan $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	CRP / Süt $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$
Grup I	20	0,685 ± 0,006[a]	0,665 ± 0,007[a]	0,172 ± 0,002[a]	0,155 ± 0,002[a]
Grup II	20	2,04 ± 0,064[b]	1,848 ± 0,06[b]	0,555 ± 0,013[b]	0,535 ± 0,014[b]
P değeri (Independent samples t-test)		P= 0,000 ***	P= 0,000 ***	P= 0,000 ***	P= 0,000 ***

[a,b,c,d,e]: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir. ***: $p<0,001$.



Şekil 7. Gruplar arası süt ve kan serum AA değeri.

***: p <0,001. Sütun grafikteki değerler ortalama ± SEM'i ifade etmektedir.



Şekil 8. Gruplar arası süt ve kan serum CRP değeri.

***: p <0,001. Sütun grafikteki değerler ortalama ± SEM'i ifade etmektedir.

5. TARTIŞMA

Subklinik mastitis (SCM), işletmelerde en yaygın gözlenen hastalıklardan birisidir. Sürüde hızlı ve gizli bir şekilde yayılabilmesi nedeniyle büyük risk oluşturmakta ve bu sorun hastalığın tamamen eradike edilmesini zorlaştırmaktadır. Mastitiste korunma en etkili yol olup uygulanacak akılcı tanı ve tedavi yöntemleri ise bu hastalığın ilerleyişinin durdurulmasında oldukça önemlidir (7,13). Sunulan çalışmada bu hastalığın tanısında yeni bir tanı seçeneğinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Sürülerde büyük kayıplara neden olan SCM'de gözle görülebilir bir semptom olmadığından tanısı zordur. Mastitis tanısında yaygın olarak somatik hücre sayımı, mikrobiyolojik muayene, enzim testleri, AFP gibi birçok yöntem kullanılmaktadır (26, 27). Jadhav ve ark.'nın (29) SCM tanısında meme bezindeki inflamasyonun başlangıcının en iyi göstergesinin sütte somatik hücre sayısında artışın görülmesi olduğunu ifade etmişlerdir. Jeager ve ark. (28) çalışmalarında mastitis için eşik değer SHS'nı 100.000-150.000 hücre/ml olduğunu belirtmişlerdir. Thomas ve ark. (27) ise SHS'nın 200.000 hücre/ml üzerinde olmasını subklinik olarak değerlendirmişlerdir. Baştan (7) SCM'li inekleri tespit etmek için kullandıkları CMT'de, negatif reaksiyon veren süt örneklerinde SHS'nı 100.000-200.000 hücre/ml, SCM (Ş ve +1) sonuç verenlerde 200.000-1.000.000 hücre/ml olduğunu bildirmişlerdir. Sargeant ve ark. (71) ise CMT'nin, SCM'lerin %84'ünde, enfeksiyonun belirlenmesi ve sürü sağlığının izlenmesinde güvenilir olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte CMT negatif sonuç verenlerde %25 oranında, şüpheli reaksiyonlarda %50, +1 reaksiyonlarda %75, +2 reaksiyonlarda %90 oranında meme lobunun enfekte olduğu belirlenmiştir. Varatanovic ve ark. (72), latent enfeksiyonlar nedeniyle CMT negatif meme loblarının %7 oranında enfekte olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda subklinik mastitisin tanısında daha spesifik sonuçlara ulaşmak amacıyla CMT sonuçlarına göre sadece negatif, şüpheli ve +1 sonuç veren süt örneklerine sahip 40 ineğin süt ve kan serumunda çalışılmıştır. Bununla birlikte ileri derecedeki SCM'ler ise (+2 ve +3) çalışmaya dahil edilmemiştir. CMT sonuçlarına göre alınan örneklerin tamamında azami düzeyde de olsa SAA, MAA ve CRP düzeyleri ölçülebilmiştir. Dolasıyla CMT'nin subklinik mastitis tanısında sahada basit ve kolay bir yöntem olarak kullanılabilirliğinin gözlendiği bununla birlikte özellikle CMT negatif olan örneklerde SCC ve bakteriyolojik incelemenin gerekliliği gözlendi.

Subklinik mastitis tanısında somatik hücre sayısı, bakteriyolojik inceleme ve CMT yanında farklı tanı yöntemleri de denenmiştir. Wittek ve ark. (73) subklinik mastitiste SHS'nin arttığı durumlarda, oksijen konsantrasyonu azalırken elektriksel iletkenliğin arttığını belirlemişlerdir. Oksijen konsantrasyonlarının, süt sığırlarında SCM tespit etmek için kullanılabileceği belirtilmektedir. Çolak ve ark. (74) SCM'nin erken teşhisi için kızılötesi termografi kullandıkları çalışmalarında CMT skoruna paralel şekilde kızılötesi termometrenin de tanıda belirleyici olabileceğini tespit etmişlerdir. Wang ve ark. (75) SCM'li süt sığırlarının serum selenyum seviyeleri ile glutathion peroksidaz aktivitesi (GSH-Px), total antioxidant capacity (T-AOC), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin 6 (IL-6), Immunoglobulins G (IgG), Immunoglobulins M (IgM), Interferon γ (IFN-γ) ve Tumor necrosis factor α (TNF-α) gibi immun değerler ve sütteki diğer indeksler arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada GSH-Px, düşük pozitif korelasyona sahip olduğu, diğer indekslerin ise serum selenyum seviyesi ile düşük negatif korelasyona sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca çalışmada SHS'nin serum selenyum seviyesi ile negatif korelasyonlu olduğu da belirlenmiştir. Godden ve ark. (9) MLD'nin sütte lökosit ve fagositlerin varlığı, hastalığın varlığı ve evresini göstermek için SHS ile birlikte kullanılabileceğini rapor etmişlerdir. Dündar ve ark. (33) SCM'de ve süt veriminde radikal oksijen metabolitleri ve antioksidanların rolünü inceledikleri çalışmalarında MDA ve G6PD parametrelerinin belirlenmesinin hastalığın önlenmesi ve tedavisinde önemli olabileceğini ifade etmişlerdir. El Nahas ve ark. (32) mastitisin tanımlanmasında kan ve sütteki oksidatif stres parametrelerini takip etmeleri sonucunda MDA, LDH, ALP ve katalaz aktivitelerinin mastitli sütte daha yüksek olduğu, TAC aktivitesinin ise daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir.

Günümüzde AFP'leri hem insan hem de hayvan sağlığında önemli tanı biyobelirteçleri haline gelmiştir (76). Son yapılan çalışmalarda mastitis tanısında AFP'lerin önemi daha da artmıştır. AFP'ler ineklerde akut ve kronik durumları ayırt etmede klasik hematolojik testlerden daha yararlı olacağı ifade edilmektedir (39,41). Serum amiloid A (SAA) konsantrasyonunun doku hasarından kısa bir süre sonra (24 saat) plazma ve/veya diğer vücut sıvılarında (100 kez) hızlı ve yoğun artışı (77-79) bu proteini, spesifik olmayan bir yangı belirteci olarak sağlık durumunun izlenmesi ve tedaviye verilen yanıtların değerlendirilmesinde potansiyel olarak yararlı kılmaktadır (80). Sütteki

bu proteinin seviyeleri, süt ineklerinde mastitis enfeksiyonunun hassas bir göstergesi olabileceği yapılan çalışmalarda öngörülmüştür (80,81). Süt amyloid A'nın (MAA) diğer SCM tanısal belirteçlerine göre avantajı, meme epitel hücreleri tarafından lokal olarak sentezlendiğinden dolayı süte spesifik olması ve bu nedenle de mastitis tanısında hassas ve güvenilir bir biyobelirteç olduğu belirtilmektedir (56,80). MAA düzeyinin SCM'deki diğer bir avantajı da sağlıklı hayvanlarda tespit edilemeyecek düzeylerde bulunmasıdır. Sütte MAA düzeyinin artması meme sağlığının izlenmesi açısından kolaylık sağlamaktadır (57). CRP ile ilgili yapılan çalışmalarda hayvanın genel durumu ve laktasyon dönemi ile ilişkili olduğu, enfeksiyon durumlarında hızlıca arttığı belirlenmiştir. CRP'deki bu artış hastalığın klinik durumunu yansıtabileceği belirtilmiştir. Ayrıca CRP'nin sürü sağlığını değerlendirmesi açısından da önemli olduğu bildirilmiştir (41). Sunulan çalışmada SCM'nin tanısı amacıyla AFP'lerinden SAA/MAA ve CRP kullanılmıştır.

Wollowski ve ark. (82) sağlıklı ve subklinik mastitisli ineklerden alınan tüm örneklerde katelisidin, MAA ve haptoglobini ölçerken klinik mastitisli 212 inekten sadece 121'inde katelisidin ve Hp'ni belirlemişlerdir. MAA'nın ise tüm klinik vaka örneklerinde ölçüldüğü gözlenmiştir. Sütte katelisidin, MAA ve Hp ölçümünün, subklinik veya klinik mastitisli meme loblarını tespit etmek için güvenilir bir yöntem olduğu ifade edilen bu çalışmada şiddetli klinik mastitis vakalarında sadece MAA düzeyi hafif olanlara göre daha yüksek olduğu (sağlıklılarda 1,28 µg/mL; mastitiste 1,81 µg/mL), klinik mastitisin aksine, subklinik mastitis vakalarında katelisidin ve haptoglobinin, farklı bakteriyolojik sonuçlardan önemli ölçüde etkilendiği tespit edilmiştir. *Staphylococcus aureus* pozitif SCM'li ineklerde kontrol sütüne göre, Hp ve SAA düzeylerindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlenmiştir (83). Akerstedt ve ark. (84) SAA, Hp, LDH, N-asetil-β-D-glukozaminidaz ve ALP'yi değerlendirdikleri çalışmalarında mastitisli hayvanlarda ortalama SAA, Hp ve NAGase düzeylerini sırasıyla 336,4 ± 459,4 mg/l; 45,0 ± 58,9 U/l; 25,0 ± 28,9 U/l, LDH değerini ise 45,0 ± 58,9 U/l olarak belirlemişlerdir. Çalışmada biyobelirteçlerden en düşük varyasyona sahip olanın ise LDH olduğu belirtilmiştir. Otsuka ve ark. (93) çalışmalarında mastitisi belirlemede SAA'nın diğer AFP'lere göre daha etkin olduğunu ve SAA konsantrasyonunu klinik mastitiste (44,90 mg/l; n=15) subklinik mastitise (10,70 mg/l; n=16) göre önemli derecede yüksek olarak belirlemişlerdir. Bununla birlikte Gerardi ve ark'nın (26) subklinik ve klinik

mastitis ayrımında MAA'nın referans aralığı 0–7,5 µg/ml alarak tespit etmişlerdir. Çalışmalarında MAA'nın mastitis durumlarında ciddi düzeyde arttığı ancak subklinik ve klinik mastitis arasında ise fark gözlenmediğini belirlemişlerdir. Manda sütlerinde yapılan bir çalışmada ise SHS gruplarına göre MDA, NOx, SOD, TAS değerlerinde istatistiksel farklılık gözlenmezken; GSH, KAT ve SAA değerlerinin SHS gruplarına göre istatistiksel olarak farklı olduğu tespit edilmiştir. Buna ilaveten SAA ile MDA ve SHS değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı, düşük düzeyde, pozitif yönde bir korelasyon tespit edilmiştir (85). Akerstedt ve ark. (86) tarafından subklinik mastitiste SHS'ya bağlı olarak SAA referans aralığının 7,6-12,1 mg/L arasında olduğu belirtilmiştir. SHS ve bakteriyolojik incelemeler doğrultusunda grupların oluşturulduğu bir çalışmada MAA konsantrasyonu ve SHS arasında güçlü bir pozitif korelasyon ve doğru orantı oluştuğu gözlenmiştir (56). Sağlıklı, subklinik ve klinik mastitisli gruplarda yapılan diğer bir çalışmada ise SHS ile MAA arasında önemli bir korelasyon tespit edilirken, SAA ve MAA arasında hiçbir korelasyon kaydedilmiş olup MAA'nın subklinik mastitin potansiyel bir fizyolojik belirteci olduğunu göstermiştir (87). Jeager ve ark. (28) subklinik mastitiste MAA'nın tanısal değerini 0,1-7,5 µg/ml olarak değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda SHS'ye bağlı olarak bu değerin 1-3,9 µg/ml arasında olduğunu tespit etmişlerdir ($p<0.05$). Diğer bir çalışmada da subklinik mastitisli ineklerde Amiloid A'nın sütteki değeri sağlıklı olanlara göre (sırasıyla 3600,5 ve 790,2 ng/mL) anlamlı olarak daha yüksek, bununla birlikte her iki grubun SAA seviyelerinde ise (2,72 ve 2,68 ng/mL) anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir (88). Thomas ve ark. (27) mastitis tespiti için yaptıkları çalışmada ortalama bazal konsantrasyonun MAA'da 0,96 µg/ml ve CRP'de ise 22,4 ng/ml olarak belirlenmiştir. Mastitisli ineklerde serum CRP konsantrasyonunun (1083 ± 93 ng/mL), sağlıklı olanlara göre 10 kat daha fazla olduğu (82 ± 66 ng/mg) tespit edilmiştir (89). İnsanlarda mastitis olgularında lokal ve sistemik belirtilerin şiddetine benzer şekilde hem süt hem de serumda CRP düzeyinin arttığı kaydedilmiştir (90). Hamann ve ark. (91) ise CRP kapasitesinin mastitisi sağlıklı meme loblarından ayırt etmenin zayıf olduğunu vurgulamıştır. Benzer şekilde ineklerdeki inflamasyona bağlı olarak pratikte CRP'nin değişmediği için ineklerde akut faz proteini olmadığı, yangı ve enfeksiyon durumlarına bağlı olarak da arttığı ifade edilmektedir (77,92). Bu çalışmalar ışığında, CRP, SAA ve özellikle MAA konsantrasyonunun mastitisin şiddetinin artışı ile

paralel bir seyir izlediği, bununla birlikte CMT veya SHS'nın derecesine, bakteri türüne ve yoğunluğuna bağlı olarak değiştiği görülmüştür.

Sunulan çalışmada laktasyonun farklı dönemlerindeki ineklerinden alınan süt ve kan serumunda ortalama amyloid A düzeyleri sağlıklı olanlarda sırasıyla 0,665±0,007 ng/ml; 0,685±0,006 ng/ml, SCM'li olanlarda ise sırasıyla 1,848±0,06 ng/ml; 2,04±0,064 ng/ml olarak hesaplanmıştır. CRP düzeyleri ise, sağlıklı olanlarda süt ve kan serumunda sırasıyla 0,155±0,002 mg/ml; 0,172±0,002 mg/ml, SCM olanlarda ise sırasıyla 0,535±0,014 mg/ml ve 0,555±0,013 mg/ml olarak hesaplanmıştır. Bu AFP parametre düzeylerinin yaptığımız çalışmaya paralel diğer birçok çalışma ile (82,88) benzer sınırlarda olduğu ve çoğu araştırmaya benzer şekilde mastitis olgularında belirgin olarak artış gösterdiği tespit edilmiştir (82,83,93). Bununla birlikte Lehtolainen ve ark.'nın (94) çalışmasından farklı olarak bazı araştırmacıların (80,87) sonuçlarına benzer şekilde sunulan çalışmada da kan serum ve süt amyloid A değerleri arasında anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. Çalışmada MAA düzeyinin sütte artma nedeninin yangıya bağlı lokal sentezinin olduğu, CRP düzeyindeki artışın ise yangıya bağlı kan damarlarından sızıntı yaparak sütün içine geçmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda MAA'nın hassasiyet değerlendirmesinin, CRP'den daha yüksek olduğu belirlenmiştir. MAA süte spesifik olması nedeniyle tanıda yüksek doğruluk oranına sahip olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda CRP düzeyinin SAA'ya benzer şekilde sağlıklı örneklerde düşük, SCM'li örneklerde yüksek olduğu görülmüştür. CRP'nin subklinik masititisi belirlemede öne çıkabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmanın yapıldığı bölgede mastitis vakaları yaygın olarak gözlenmektedir. Örneklerin alındığı işletmede subklinik vaka sayısının fazlalığı subklinik mastitis tanısının önemini yeniden hatırlatmıştır. Tanı yöntemlerinde kullanılan CMT'nin diğer tanı yöntemleri ile desteklendiğinde daha doğru sonuçların elde edilebileceği düşünülmektedir. Yukarıda belirtilen gerçeklere ek olarak, şu anda mevcut teşhislerde mastitisin diğer fizyolojik bozukluklarla karıştırılabilir olması, farklı enfeksiyon durumuna sahip normal ve subklinik mastitisli ineklerin sütündeki süt amiloid A (MAA) salgısını CMT, SHS testlerine alternatif veya tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak özellikle hastalığın erken evresinde mastitisin saptanması ve meme sağlığını izleme yönünden kullanılabilirliği önemli düzeyde fayda sağlayacaktır.

Çalışmada kullanılan süt örneklerinin kan serumuna göre saha şartlarında daha kolay uygulanabilir olduğu bununla birlikte MAA ve CRP'nin saptanmasının saha şartlarında zaman ve eknomik açıdan uygulanmasının zor olduğu gözlenmiştir. Çalışma verileri araştırılırken subklinik mastitis tanısında SAA/MAA ve CRP ile ilgili güncel çalışmaların son yıllarda giderek arttığı gözlenmiştir. Özellikle CRP ile ilgili durum göz önünde bulundurulduğunda bu parametrelerin geliştirilmesi ve yeni çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca, ileride yapılacak çalışmalarda hayvan ve örneklem sayısının arttırılması yanında çalışmalara SHS, total bakteri sayısı ve bakteriyolojik incelemelerin eklenmesinin daha fazla fayda sağlayacağı kanısına varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Timonen AAE, Katholm J, Petersen A, Orro T, Mõtus K, Kalmus P. Elimination of Selected Mastitis Pathogens During the Dry Period. J Dairy Sci. 2018 Oct;101(10):9332-9338.

2. Down PM, Bradley AJ, Breen JE, Green MJ. Factors Affecting the Cost-Effectiveness of On-Farm Culture Prior to the Treatment of Clinical Mastitis in Dairy Cows. Prev Vet Med. 2017 Sep 15;145:91-99.

3. Khatun M, Sørensen P, Jørgensen HB, Sahana G, Sørensen LP, Lund MS,et al. Effects of Bos Taurus Autosome 9-Located Quantitative Trait Loci Haplotypes on the Disease Phenotypes of Dairy Cows with Experimentally İnduced Escherichia Coli Mastitis. J. Dairy Sci. 2013 Mar; 96(3):1820-33

4. Martins SA, Martins VC, Cardosa FA, Germano J, Rodrigues M, Duarte C, et al. Biosensors for On-Farm Diagnosis of Mastitis. Front Bioeng Biotechnol. 2019 Jul 31.

5. Taponen S, McGuinness D, Hiitiö H, Simojoki H, Zadoks R, Pyörälä S. Bovine Milk Microbiome: a more Complex İssue than Expected. Vet Res. 2019 Jun 6;50(1):44.

6. Sabuncuoğlu N, Çoban Ö. Mastitis Ekonomisi. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg. 2006; 1 (1-2) 1-5

7. Baştan A. İneklerde Meme Sağlığı ve Sorunları. Kardelen Matbaacılık Ankara 2010.

8. Pyörälä S. New Strategies to Prevent Mastitis. Reprod Domest Anim. 2002 Aug;37(4):211-6.

9. Godden SM, Royster E, Timmerman J, Rapnicki P, Green H. Evaluation of an Automated Milk Leukocyte Differential Test and The California Mastitis Test For Detecting İntramammary İnfection in Early and Late Lactation Quarters and Cows. J Dairy Sci. 2017;100(8):6527-6544.

10. Kaymaz M (Ed.). Evcil Hayvanlarda Meme Hastalıkları. Medipres Yayıncılık 2016 Aralık.

11. Suojala L, Kaartinen L, Pyörälä S. Treatment for Bovine Escherichia Coli Mastitis - an Evidence-Based Approach. J Vet Pharmacol Ther. 2013 Dec;36(6):521-31.

12. Pyörälä S. Mastitis in Post-Partum Dairy Cows. Reprod Domest Anim. 2008 Jul;43 Suppl 2:252-9

13. Heikkilä AM, Liski E, Pyörälä S, Taponen S. Pathogen-Specific Production Losses in Bovine Mastitis. J Dairy Sci. 2018 Oct;101(10):9493-9504

14. Viguier C, Arora S, Gilmartin N, Welbeck K, Kennedy R. Mastitis detection: current trends and future perspectives. Trend Biotechnol. 2009 Aug;27(8):486-93.

15. Lima SF, de Souza Bicalho ML, Bicalho RC. Evaluation of Milk Sample Fractions for Characterization of Milk Microbiota From Healthy and Clinical Mastitis Cows. PLoS One. 2018;13(3):0193671.

16. Dalen G, Rachah A, Nørstebø H, Schukken YH, Reksen O. The Detection of İntramammary İnfections Using Online Somatic Cell Counts. J Dairy Sci. 2019 Jun;102(6):5419-5429.

17. Vakkamäki J, Taponen S, Heikkilä AM, Pyörälä S. Bacteriological Etiology and Treatment of Mastitis in Finnish Dairy Herds. Acta Vet Scand. 2017 May 25;59(1):33.

18. Taponen S, Pyörälä S.Coagulase-Negative Staphylococci as Cause of Bovine Mastitis- not so Different from *Staphylococcus Aureus*? Vet Microbiol. 2009 Feb 16;134(1-2):29-36.

19. Pankey JW, Nickerson SC, Boddie RL, Hogan JS. Effects of *Corynebacterium bovis* İnfection on Susceptibility to major Mastitis Pathogens. J Dairy Sci. 1985 Oct;68(10):2684-93.

20. Simojoki H , Salomäki T , Taponen S , Iivanainen A, Pyorala S. Innate İmmune Response in Experimentally İnduced Bovine İntramammary İnfection with *Staphylococcus simulans and S. epidermidis.* Veterinary research. 2011 Mar 17; 42: 49.

21. Pyörälä S, Taponen S. Coagulase-Negative Staphylococci-Emerging Mastitis Pathogens. Vet Microbiol. 2009 Feb 16;134(1-2):3-8.

22. Reyher KK, Haine D, Dohoo IR, Revie CW. Examining the Effect of İntramammary İnfections with minor Mastitis Pathogens on the Acquisition of new İntramammary İnfections with major Mastitis Pathogens a Systematic Review and Meta-analysis. J Dairy Sci. 2012 Nov;95(11):6483-502.

23. Blagitz MG, Souza FN, Santos BP, Batista CF, Parra AC, Azevedo LF, et al. Function of Milk Polymorphonuclear Neutrophil Leukocytes in Bovine Mammary Glands İnfected with *Corynebacterium bovis*. J Dairy Sci. 2013 Jun;96(6):3750-7.

24. Schröder J, Glaub A, Schneider J, Trost E, Tauch A. Draft Genome Sequence of *Corynebacterium bovis* DSM 20582, which Causes Clinical Mastitis in Dairy Cows. J Bacteriol. 2012 Aug;194(16):4437

25. Oultram JW, Ganda EK, Boulding SC, Bicalho RC and Oikonomou G. A Metataxonomic Approach Could Be Considered for Cattle Clinical Mastitis Diagnostik Clinical. Front Vet Sci. 2017;10;4:36.

26. Gerardi G, Bernardini D, Azzurra Elia C, Ferrari V lob L, Segato S. Use of Serum Amyloid A and Milk Amyloid A in the Diagnosis of Subclinical Mastitis in Dairy Cows. J. Dairy Res. J. Dairy 2009 Nov;76(4):411-7.

27. Thomas FC, Waterston M, Hastie P, Parkin T, Haining H, Eckersall PD. The major Acute Phase Proteins of Bovine Milk in a Commercial Dairy Herd. BMC Vet Res. 2015 Aug 15;11:207

28. Jaeger S, Virchow F, Torgerson PR, Bischoff M, Biner B, Hartnack S, et al. Test Characteristics of Milk Amyloid A ELISA, Somatic Cell Count, and Bacteriological Culture for Detection of İntramammary Pathogens That Cause Subclinical Mastitis. J Dairy Sci. 2017;100(9):7419-7426.

29. Jadhav PV, Das DN, Suresh KP, and Shome BR. Threshold Somatic Cell Count for Delineation of Subclinical Mastitis Cases. Vet World. 2018;11(6):789–793.

30. Kandeel SA, Morin DE, Calloway CD, and Constable PD. Association of California Mastitis Test Scores with Intramammary Infection Status in Lactating Dairy Cows Admitted to a Veterinary Teaching Hospital. J Vet Intern Med. Dec 2018;32(1):497–505.

31. Marín M, Arroyo R, Espinosa-Martos I, Fernández L, Rodríguez JM. Identification of Emerging Human Mastitis Pathogens by MALDI-TOF and Assessment of Their Antibiotic Resistance Patterns, Front Microbiol. 2017;1258.

32. El Nahas SM, El Kasas AH, Mossallem AAA, Abdelhamid MI, Warda M. A Study on IL8RB Gene Polymorphism as a Potential immuno-compromised Adherent in Exaggeration of Parenteral and Mammo-crine Oxidative Stress During Mastitis in Buffalo. J Adv Res. 2017;8(6): 617–625.

33. Dündar Y, Eryavuz A, Aslan R, Uçar M. Sağlıklı ve Subklinik Mastitisli İneklerde Malondialdehit ve Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenez Düzeyleri. YYÜ Sağlık Bilimleri Dergisi. 2000;6(1-2): 84-86

34. Alaçam E (Ed.). Sığır Hastalıkları. Medisan Yayıncılık. Ankara, 1997.

35. Khoramian B, Vajhi A, Ghasemzadeh-Nava H, Ahrari-Khafi MS and Bahonar A. Ultrasonography of The Supramammary Lymph Nodes for Diagnosis of Bovine Chronic Subclinical Mastitis. Iran J Vet Res. 2015;16(1): 75–77.

36. Boakes E, Woods A, Johnson N, Kadoglou N. Breast Infection: A Review of Diagnosis and Management Practices. Eur J Breast Health. 2018;14(3):136–143.

37. Jacob T, Subramani G, Sivaprakasam P, Xavier AP, Mukhopadhyay HK. Immuno-Detection of C3a, a C3 Complement Activated Product in Mastitis Milk, a Potential Diagnostic Marker. Vet Sci. 2017;23;4(1).

38. Gopalakrishnan NC, Hiran, Jacop P, Menon RR, Misha. Inflammatory Diseases of The Non-lactating Female Breasts. Int J Surg. 2015;13:8-11.

39. Bagga A, Randhawa SS, Sharma S, Bansal BK. Acute Phase Response in Lame Crossbred Dairy Cattle. Vet World 2016 Nov;9(11):1204-1208

40. Thomas FC, Santana AM, Waterston M, Haining H, Eckersall PD. Effect of pre-Analytical Treatments on Bovine Milk Acute Phase Proteins. BMC Vet Res. 2016 Jul 25;12(1):151.

41. Gökçe İ, Bozukluhan K. Çiftlik Hayvanlarında Önemli Akut Faz Proteinleri ve Bunların Veteriner Hekimlik Alanındaki Kullanımı. Dicle Üniv Vet Fak Derg. 2009;1(1):1- 14.

42. Kalmus P, İmojoki HS, Pyörälä S, Taponen S, Holopainen J and Orro T. Milk Haptoglobin, Milk Amyloid A, and N-acetyl-β-D-glucosaminidase Activity in Bovines With Naturally Occurring Clinical Mastitis Diagnosed With a Quantitative PCR test. J. Dairy Sci. 2013;96:3662–3670.

43. Bochniarz M, Szczubial M, Brodzki P, Krakowski L, Dabrowski R. Serum amyloid A as an marker of cow`s mastitis caused by *Streptococcus sp.* Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases Volume 72, October 2020, 101498

44. Coşkun A, Şen İ. Sığırlarda Akut Faz Proteinleri Ve Klinik Kullanım Alanları. Sağlık Bilimleri Dergisi. 2011;20(3)240-246.

45. Cray C, Zaias J, Altman NH. Acute Phase Response in Animals: A Review. Comp Med. 2009; 59(6):517-526.

46. Sevgisunar N, Şahinduran Ş. Acute Phase Proteins, Purpose of Uses and Clinical Importance in Animals. MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg. 2014;2(1):50-72

47. Bhat IA, Bashir S, Rather W, Iqbal Z, Kawa MA, Quadir A, et al. Acute Phase Proteins and Their Clinical Significance in Veterinary Medicine: An Overview. The Pharma Innovation Journal. 2018;7(1): 104-108.

48. Pyörälä S, Hovinen M, Simojoki H, Fitzpatrick J, Eckersall PD, Orro T. Acute Phase Proteins in Milk in Naturally Acquired Bovine Mastitis Caused by Different Pathogens. Vet Rec. 2011 May 21;168(20):535.

49. Cecilina F, Ceron JJ, Eckersall PD, Sauerwein H. Acute Phase Proteins In Ruminants. Journal of Proteomics.2012;75(14): 4207-31.

50. Sack GH. Serum Amyloid A – A review. Mol Med.2018;24:46

51. Jayaraman S, Gantz DL, Haupt and Gursky O. Serum Amyloid A Forms Stable Oligomers that Disrupt Vesicles at Lysosomal pH and Contribute to the Pathogenesis of Reactive Amyloidosis. Proc Natl Acad Sci USA. 2017;114(32):E6507-E6515.

52. Noborn F, Ancsin JB, Ubhayasekera W, Kisilevsky R, and Li JP, Heparan Sulfate Dissociates Serum Amyloid A (SAA) from Acute-phase High-density Lipoprotein, Promoting SAA Aggregation, J.Biol Chem. 2012;287(30):25669-25677.

53. Baranova IN, Bocharov AV, Vishnyakova TG, Kurlander R, Chen Z, Fu D, et al. CD36 Is a Novel Serum Amyloid A (SAA) Receptor Mediating SAA Binding and SAA-induced Signaling in Human and Rodent Cells, J.Biol Chem. 2010;285(11):8492-8506.

54. Larson MA, Weber A, Weber AT, McDonald TL, Differential Expression and Secretion of Bovine Serum Amyloid A3 (SAA3) by Mammary Epithelial Cells Stimulated with Prolactin or Lipopolysaccharide, Veterinary Immunology and Immunopathology, 2005 Sep, Volume 107, Issues 3-4,15,Pages 255-264.

55. Miglio A, Moscati L, Fruganti G, Pela M, Scoccia E, Valiani A et al. Use of Milk Amyloid A in the Diagnosis of Subclinical Mastitis in Dairy Ewes. Journal of Dairy Research 2013;80:496–502.

56. Hussein HA, Razik KH, Gomaa AM, Elbayoumy MK, Abdelrahman KA and Hosein HI. Milk Amyloid A as a Biomarker for Diagnosis of Subclinical Mastitis in Cattle. Vet World 2018;11(1):34-41.

57. Taghdiri M, Karim G, Safi S, Foroushani AR, Motalebi A. Study on the Accuracy of Milk Amyloid A Test and Other Diagnostic Methods for İdentification of Milk Quality. Veterinary Research Forum. 2018;9(2)179 – 185.

58. Suojala L, Orro T, Järvinen H, Saatsi J, Pyörälä S. Acute Phase Response in two Consecutive Experimentally İnduced *E.coli* İntramammary İnfections in Dairy Cows. Acta Vet Scand. 2008 Jun 13;50:18.

59. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA and Koopmans SJ. Acute Phase Reaction and Acute Phase Proteins. J Zhejiang Univ Sci B. 2005;6(11):1045-105

60. Ulutaş PA, Voyvoda H, Ulutaş B, Aypak S. Miks Helmint Enfeksiyonlu Keçilerde Haptoglobin, Serum Amiloid-A ve Seruloplazmin Konsantrasyonları. Türkiye Parazitoloji Dergisi, 2008;32 (3):229 – 233.

61. Alquoqa RS, Kasabri V, Naffa R, Akour A and Bustanji Y. Cross-sectional Correlates of Myeloperoxidase and Alpha-1-acid Glycoprotein With Adiposity, Atherogenic and Hematological İndices in Metabolic Syndrome Patients With or Without Diabetes. Ther Adv Endocrinol Metab. 2018;9(9):283–291.

62. Lecchia C, Avallone G, Giurovich M, Roccabianca P, Ceciliani F. Extra Hepatic Expression of the Acute Phase Protein Alpha 1 acid glycoprotein in Normal Bovine Tissues. Vet. J. 2009, 180:256-58.

63. Rahman M, Ribera AM, Lecchi C, Bronzo V, Sartorelli P, Franciosi F, et al. Alpha1-acid glycoprotein is Contained in Bovine Neutrophil Granules and Released After Activation. Veterinary Immunology and Immunopathology, 2008:125:71–81.

64. Gökce İ, Bozukluhan K. Retikuloperitonitis Travmatika ve Retikuloperikarditis Travmatika'lı Sığırlarda Bazı Akut Faz Proteinlerin Araştırılması. Erciyes Üniv Vet Fak Derg 2007;4(2)107-113

65. Slavov E, Mircheva GT, Andonova M, Urumova V, Girginov D, Dzhelebov P. Blood C Reactive Protein (CRP) and Fibrinogen Concentrations During *Staphylococcal* Experimental İnfection in Obese Dogs. Rev. Med. Vet-Toulouse 2011;162:12:599-603.

66. Thomas FC, Mullen W, Tassi R, Torres AR, Mudaliar M, McNeilly TN, et al. Mastitomics, the İntegrated Omics of Bovine Milk in an Experimental Model of *Streptococcus Uberis* Mastitis:1.High Abundance Proteins, Acute Phase Proteins and Peptidomics. Mol Biosyst 2016;12(9):2735–2747.

67. Georgıeva TM, Andonova MJ, Slavov EP, Dzhelebov PV, Zapryanova DS, Georgıev IP. Blood Serum Protein Profiles and Lysozyme Activity in Dogs During Experimental İnfection With *Staphylococcus* İntermedius. Rev. Med. Vet-Toulouse. 2011;162, 12, 580-585.

68. Calmettes C, Yu RH, Silva LP, Curran D, Schriemer DV, Schryvers AB, et al. Structural Variations within the Transferrin Binding Site on Transferrin-binding Protein B, TbpB. J Biol Chem. 2011;286(14):12683-12692.

69. Schalm DW, Carroll EJ, Jaın NC, Bovine Mastitis. Philadelphia: Lea&Febiger, 1971.

70. Harmon RJ, Eberhart RJ, Jasper DE, Langlois BE, Wilson RA. Microbiological Procedures for Diagnosis of Bovine Udder İnfection. National Mastitis Council Inc. 1990.

71. Sargeant JM, Leslıe KE, Shırley JE, Pulkrabek BJ, Lım GH. Sensitivity and Specificity of Somatic Cell Count and California Mastitis Test for Identifying Intramammary Infection in Early Lactation. J. Dairy Sci. 2001;84: 2018-2024.

72.Varatanović N, Podžo M, Mutevelić T, Podžo K, Čengić B, Hodžić A, et al. Use of California Mastitis Test, Somatic Cells Count and Bacteriological Findings in Diagnostics of Subclinical Mastitis. Biotechnology in Animal Husbandry. 2010;26: 65-74.

73.Wittek T, Mader C, Ribitsch V, Burgstaller J. Measurement of Oxygen Concentration for Detection of Subclinical Mastitis. Schweiz Arch Tierheilkd. 2019 Oct;161(10):659-665.

74. Çolak A, Polat B, Okumus Z, Kaya M, Yanmaz LE, Hayirli A. Short Communication: Early Detection of Mastitis Using İnfrared Thermography in Dairy Cows. J Dairy Sci. 2008 Nov;91(11):4244-8.

75. Wang D, Jia D, He R, Lian S, Wang J, Wu R. Association Between Serum Selenium Level and Subclinical Mastitis in Dairy Cattle. Biol Trace Elem Res. 2021 Apr;199(4):1389-1396.

76. Eckersall PD. The Time is Right for Acute Phase Protein Assays. Vet. J. 2004;168(1):3-5.

77. Eckersall PD, Conner JG. Bovine and Canine Acute Phase Proteins. Vet. Res. Commun. 1988 169–178.

78. Sharifiyazdia H, Nazifi S, Nikseresht K and Shahriari R. Evaluation of Serum Amyloid A and Haptoglobin in Dairy Cows Naturally İnfected with Brucellosis. J. Bacteriol. Parasitol. 2012;3:157.

79. Tóthová C, Nagy O, Seidel H and Kovác G. Acute Phase Proteins in Relation to Various İnflammatory Diseases of Calves. Comp. Clin. Pathol. 2012;21(5): 1037-1042.

80. Eckersall PD, Young FJ, McComb C, Hogarth CJM, Safi S, Weber A, McDonald T, Nolan AM and Fitzpatrick JL. Acute Phase Proteins in Serum and Milk From Dairy Cows with Clinical Mastitis. Vet. Rec. 2001;148(2): 35-41.

81. O'Mahony MC, Healy AM, Harte D, Walshe KG, Torgerson PR and Doherty ML. Milk Smyloid A: Correlation with Cellular İndices of Mammary İnflammation in Cows with Normal and Raised Serum Amyloid A. Res. Vet. Sci. 2006;80(2): 155-161.

82. Wollowski L, Heuwieser W, Kossatz A, Addis MF, Puggioni GMG, Laurent M, Bertulat S. The Value of the Biomarkers Cathelicidin, Milk Amyloid A, and Haptoglobin to Diagnose and Classify Clinical and Subclinical Mastitis. J Dairy Sci. 2021 Feb;104(2):2106-2122.

83. Çenesiz S, Gürler H, Fındık A, Çiftci G, Ertekin A, Çenesiz M. Acute Phase Proteins in *Staphylococcus aureus* Positive Milks. Etlik Vet Mikrobiyol Derg, 2018; 29 (2): 111-115.

84. Akerstedt M, Forsbäck L, Larsen T, Svennersten-Sjaunja K. Natural Variation in Biomarkers İndicating Mastitis in Healthy Cows. J Dairy Res. 2011 Feb;78(1):88-96.

85. Doğan YN, Düz M, Doğan İ, Gürler Z. The Relation between Biochemical Parameters, Milk Amyloid A, Somatic Cell Count, and Some Pathogens in Buffalo Milks. KSU J. Agric Nat 2020 23 (5): 1379-1385.

86. Akerstedt M, Waller KP, Sternesjö A. Haptoglobin and Serum Amyloid A in Relation to the Somatic Cell Count in Quarter, Cow Composite and Bulk Tank Milk Samples. J Dairy Res. 2007 May;74(2):198-203.

87. Grönlund U, Sandgren CH, Waller KP. Haptoglobin and Serum Amyloid A in milk from dairy cows with chronic sub-clinical mastitis Vet. Res. 2005;36:191–198.

88. Bochniarz M, Zdzisińska B, Wawron W, Szczubiał M, and Dąbrowski R. Milk and serum IL-4, IL-6, IL-10, and Amyloid A Concentrations in Cows with Subclinical Mastitis Caused by Coagulase-Negative Staphylococci. J. Dairy Sci. 2017;100:9674–9680.

89. Schrödl W, Krüger M, Hien TT, Füldner M, Kunze R. C-reactive Protein as a new Parameter of Mastitis, Tierärztl. Prax. 1995;23:337–341.

90. Fetherston CM, Wells JI and Hartmann PE. Severity of Mastitis Symptoms as a Predictor of C-Reactive Protein in Milk and Blood During Lactation. Breastfeedıng Medıcıne. 2006;19:3.

91. Hamann J, Kruger M, Kretschmar M, Nipp B, Gyodi P. C-reactive Protein in Milk of Healthy and Subclinically Diseased Bovineudder Quarters, Milchwissenschaft 1997 52:546–550.

92. Yogeshpriya S and Selvaraj P. C-Reactive Protein in Veterinary Practice. Dairy and Vet. Sci. J. 2019;13: 555858.

93. Otsuka M, Sugıyama M, Ito T, Tsukano K, Oıkawa S and Suzukı K. Diagnostic Utility of Measuring Serum Amyloid A with a Latex Agglutination Turbidimetric İmmunoassay in Bovine Mastitis: Comparison with Haptoglobin and alpha 1 acid glycoprotein. J. Vet. Med. Sci. 2021;83(2): 329–332.

94. Lehtolaınen T, Røntved C, Pyörälä S. Serum amyloid A and TNFα in Serum and Milk During Experimental Endotoxin Mastitis. Vet. Res. 2004;35:651–659.

tez

By: tuğba armağan

As of: May 24, 2021 2:23:33 PM
8,781 words - 78 matches - 26 sources

Similarity Index
13%

Mode: Similarity Report

paper text:

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR Süt, içeriği bakımından insanlar için en önemli besin maddelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle sütün sağlıklı hayvanlardan hijyenik koşullarda alınması oldukça önem arzetmektedir. Meme bezinde

şekillenen her türlü sorun meme sağlığını, süt kalitesini ve hayvan ıefahını olumsuz yönde 4 etkilemektedir

. Bu durum süt ürünleri endüstrisini ve sütçü inek işletmelerini üretim ve ekonomik açıdan olumsuz etkilemektedir. Subklinik mastitisin etiyolojisinde fiziksel, kimyasal, enfeksiyöz etkenler gibi birçok faktör etkili olmaktadır. Bununla birlikte subklinik mastitiste memede ve sütte gözle görülür bir semptom bulunmadığından sürüde yayılma açısından önemli bir tehdit unsuru olabilmektedir. Subklinik mastitisin tanısı hastalığı önlemede oldukça önem arzetmektedir. Son dönemlerde subklinik mastitis tanısında akut faz proteinleri ve yangı mediatörleri dikkat çekmeye başlamıştır. Yapılan çalışmalarda subklinik mastitis tanısında akut faz proteinlerinin güvenilir ve öne çıkabilecek bir parametre olduğu belirtilmektedir. Mastitis oluşumunu en aza indirmek için doğru tanının yanında sürü sağlığı koruma ve kontrol programlarının da uygulanması büyük önem taşımaktadır. Yüksek lisans eğitimim süresince, deneyim ve birikimleriyle yanımda olan, sevgi ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Birten EMRE'ye, tez çalışmam sürecinde kıymetli bilgilerini benimle paylaşan Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Abuzer K. ZONTURLU, Doç. Dr. Ömer KORKMAZ ve aynı zamanda istatiksel değerlendirme sürecindeki katkılarıbdan dolayı da Dr. Öğr. Üyesi Tuğra AKKUŞ'a, laboratuvar çalışmaları sırasında emeği geçen

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Oktay KESKİN ve 23

Arş. Gör. Ayfer GÜLLÜ YÜCETEPE'ye, tez çalışması aşamasında yardımlarından dolayı Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı lisansüstü öğrencilerine, tez sürecinde destek olup, göstermiş oldukları sabır ve hoşgörüden dolayı kıymetli annem Saadet ARMAĞAN'a, sevgili babam Mehmet Güli ARMAĞAN'a, değerli eşim Aycan AYDİN'e, ablalarıma ve dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tuğba ARMAĞAN AYDİN Veteriner Hekim i İÇİNDEKİLER ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....i ŞEKİLLER