

# VETERİNER



## JİNEKOLOJİ, OBSTETRİK VE REPRODÜKTİF SAĞLIKTA GÜNCEL GELİŞMELER



REPRODÜKTİF  
FİZYOLOJİ



JİNEKOLOJİK  
HASTALIKLAR



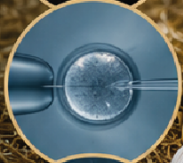
OBSTETRİK  
YÖNETİM



REPRODÜKTİF  
BİYOTEKNOLOJİ



YENİ TEKNOJİLER  
VE UYGULAMALAR



EDİTÖR:  
HİKMET YETER ÇOĞUN



**BİDGE Yayınları**

**Veteriner Jinekoloji, Obstetrik ve Reprodüktif Sağlıkta Güncel Gelişmeler**

**Editör:** HİKMET YETER ÇOĞUN

**ISBN:** ISBN Eklenecek

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2026-06-25

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

[www.bidgeyayinlari.com.tr](http://www.bidgeyayinlari.com.tr) - [bidgeyayinlari@gmail.com](mailto:bidgeyayinlari@gmail.com)

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltpe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /  
Ankara





# İÇİNDEKİLER

|   |     |
|---|-----|
| İNEKLERDE ÜREMENİN KONTROLÜ .....                                     | 1   |
| <i>ATİLLA YILDIZ</i>  |     |
| SİĞİRLARDA UTERUS MİKROBİYOTASI VE<br>POSTPARTUM DEĞİŞİKLİKLERİ ..... | 38  |
| <i>EBRAR YİĞİT, GÖKHAN BOZKURT, İBRAHİM TAŞAL</i>                     |     |
| SUBKLİNİK MASTİTİS TANISINDA<br>BİYOBELİRTEÇLERİN ROLÜ .....          | 82  |
| <i>AYŞE UYAR, SAKİNE ÜLKÜM ÇİZMECİ</i>                                |     |
| KÖPEKLERDE KISIRLAŞTIRMA ZAMANININ MEME<br>TÜMÖRÜNE OLAN ETKİSİ ..... | 138 |
| <i>AHMET YUSUF ÇAKAR, İBRAHİM TAŞAL</i>                               |     |

# BÖLÜM 1

## İNEKLERDE ÜREMENİN KONTROLÜ

ATILLA YILDIZ<sup>1</sup>

### Giriş

Evcil hayvanlarda üremenin kontrolü, üreme faaliyetinin denetim altına alınması amacıyla uygulanan tüm müdahaleleri kapsar (Gündal Çörekci et al. 2025). Reprodüktif süreçlerin dışarıdan kontrolü; infertilite tedavisi, üretim verimliliğinin artırılması ve doğum zamanlamasının optimize edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. İneklerde üreme kontrol stratejileri ineğin doğurganlığına odaklanır. Bunların çoğu, hayvanların kızgınlık döngüsünü ve ovulasyonu kontrol etme yöntemlerine dayalı olarak hayvanların döngü uzunluğunun kontrolüyle ilgilidir. İneklerde üremenin denetlenmesi; östrus siklusunun manipülasyonu, ovulasyonun senkronize edilmesi, postpartum anöstrus süresinin kısaltılması, ergenliğin kontrolü ve optimize edilmesi, ikizliğin uyarılması, doğumun indüksiyonu, gebeliğin önlenmesi ve sonlandırılması gibi kritik müdahaleleri kapsamaktadır. Sığırlarda bu süreçler hipotalamo-hipofizer-ovaryan eksen üzerinden düzenlenmektedir. GnRH, PGF2 $\alpha$ , progesteron ve gonadotropinler, pubertadan doğuma kadar tüm süreçlerin düzenlenmesinde etkin rol

---

<sup>1</sup> Prof. Dr., Fırat Üniversitesi Sivrice MYO, Veterinerlik Bölümü, Orcid: 0000-0001-9910-3250

oyunmaktadır. Hormonal senkronizasyon teknikleri, yapay döllene ve embriyo transferine yardımcı olmuş, genetik iyileştirmeyi hızlandırmış ve sığır üreme oranlarını büyük ölçüde artırmıştır (Mansour, 2025). İneklerde, sürüdeki üreme verimliliğini artırmak için ergenlik öncesi hayvanlarda ergenlik indüklenebilir; suni tohumlamanın daha kolay ve etkili kullanımını sağlamak ve genetik olarak üstün donörlerden embriyolar için alıcılar sağlamak amacıyla bir hayvan grubunda kızgınlık senkronize edilebilir; üstün hayvanlar çoklu gebelik taşımaları veya hemen veya dondurulduktan sonra transfer için embriyo sağlamaları için uyarılabilir. Düveler 11-12 aylıkken ergenliğe ulaştıklarında, embriyo üretimi ve embriyo transferi için oositleri ultrason rehberliğinde haftalık hatta haftada iki kez alınarak yüksek değerli dişi buzağular normal üreme yaşına ulaşmadan çok önce üreme için kullanılabilir. Daha iyi obstetrik izleme ve daha kolay yönetim için doğum indüklenebilir ve doğum sonrası veya emzirme dönemindeki kızgınlık dönemi kısaltılarak doğum-kızgınlık aralığı veya süttten kesme-kızgınlık aralığı azaltılabilir (Bergstein-Galan, et al. 2018).

### **İneklerde Ergenliğin Başlangıcının Kontrolü**

Ergenlik, cinsel olgunluğun başlangıcını işaret eden ve dişilere üreme yeteneği kazandıran gonadotropik ve metabolik değişikliklerle karakterize edilen fizyolojik bir olaydır (Lopes, 2025). Düvelerde ergenlik, ilk yumurtlama ve plazma progesteron konsantrasyonunun 1 ng/ml'nin üzerinde olmasıyla karakterize edilir (Gupta, et al. 2016). İneklerde ergenliğin başlangıç süreci yalnızca kronolojik yaşa bağlı olmayıp endokrin, metabolik, genetik ve çevresel faktörlerin kompleks etkileşimi sonucu şekillenmektedir (Gupta, et al. 2016; Sartori, et al. 2024). Optimal doğurganlık için, düveler ergenlik dönemindeki kızgınlık döneminde çiftleştirilmemelidir, çünkü doğum oranının üçüncü kızgınlık döneminde çiftleştirilen düvelere göre %21 daha düşük olduğu bildirilmiştir (Byerley, 1987). Bu, ergenlik dönemindeki kızgınlık

döneminde çiftleştirmeye ilişkili düşük doğurganlığı hafifletmek için düvelerin çiftleştirilecekleri yaştan bir ila üç ay önce ergenliğe ulaşmaları gerektiği anlamına gelir (Estill, 2021). İlk buzağılama yaşının yaklaşık 24 ay olacak şekilde planlanması, yaşam boyu verimlilik açısından optimal bir hedef olarak kabul edilmektedir.

### 1. Biyostimülasyon (Boğa Etkisi/Uyarıcı Feromonlar):

Biyostimülasyon (boğa etkisi), bir erkeğin genital uyarım, koku alma feromonları veya dokunsal, görsel ve işitsel gibi daha az tanımlanmış dışsal ipuçları yoluyla kızgınlık ve ovulasyon üzerindeki uyarıcı etkisini ifade eden terimdir (Fiol & Ungerfeld, 2016). Uyarıcı Feromonlar, hayvanların derisinden veya idrar ve dışkılarından salgılanan, koku yoluyla algılanan ve memelilerin üreme ve endokrin davranışlarına müdahale edebilen kimyasal maddeler olarak kabul edilir (Rekwot, et al. 2001). Pre-pubertal düvelerin, bir boğa ile fiziksel temasta bulunması veya boğa idrarındaki feromona maruz kalması, vomeronazal organ aracılığıyla hipotalamusu uyararak LH salınımını tetikleyebilir. Boğa etkisinin puberta yaşını dört ay erkene çekebildiği bildirilmektedir. (Choudhary, 2018).

Boğaların yumurtlama aktivitesinin yeniden başlamasını hızlandırmak için biyostimülatör etkisinin, özellikle yağ dokusu metabolizmasıyla ilgili değişiklikler olmak üzere, kortizol konsantrasyonlarındaki değişikliklerle tetiklenen ineklerdeki metabolik değişiklikleri içermeye olasıdır (Choudhary, 2018).

### 2. Hormon Tedavisi:

Düvelerde ergenliğin indüksiyonuna yönelik en yaygın yaklaşımlar, progesteron hormonunun (normalde dişi hayvanların yumurtalıkları tarafından üretilen) tek başına veya yumurtlamayı indüklemeye yardımcı olan östradiol, GnRH veya at koryonik gonadotropini (eCG) gibi diğer bileşiklerle birlikte eksojen bir tedavi kullanımına odaklanmıştır (Day & Nogueira, 2013). Ergenlik öncesi

dönemde progesteron veya progestinlerin uygulanması düvelerde erken ergenliğe neden olur. Düvelerde ergenliği indüklemek için progestin uygulamasının etkinliği yaş, ırk, vücut ağırlığı ve progestin tedavisi öncesindeki foliküler gelişim derecesinden etkilenir (Anderson et al. 1996). Ergenliğin hormonal olarak indüklenmesi, ergenlik öncesi düvelerde, geç gençlik döneminde (8-10 ay) uygulandığında en etkili olmaktadır (Duittoz et al. 2018). Progesteron (P4) bazlı hormonal protokollere maruz kalma, diğer hormonların (örneğin eCG ve/veya E2 esterleri) eklenmesiyle veya eklenmeden, HPG ekseninin uyarılması ve rahim gelişimi yoluyla ilk yumurtlamayı ve cinsel olgunluğu öne alabilir (Sartori et al. 2024). Progestin uygulaması, ergenlik öncesi dönemdeki estradiol-17 $\beta$  negatif geri bildirim etkisindeki azalmayı hızlandırarak ergenliği hızlandırır ve böylece LH artışını kolaylaştırır (Anderson et al. 1996).

### 3. Fotoperiyot:

Holstein düvelerinin uzun gün fotoperiyoduna maruz bırakılması, vücut ağırlığı artışını ve ergenliğin başlangıcını hızlandırır (Rius et al. 2005). 16 saat aydınlık; 8 saat karanlık fotoperiyodu, süt ineklerinde ergenliğe ulaşma yaşını düşürmüştür. Fotoperiyodun ergenlik üzerindeki bu etkisi, büyüme hormonu manipülasyonu ile etkilenebilir (Pal et al. 2022).

### 4. Beslenme:

Damızlık sığır düvelerinde ergenliğin en uygun zamanlaması için kademeli beslenme yönetimi, erken süttten kesme ve ek yemleme gibi beslenme yaklaşımları mevcuttur (West et al. 2024). Süttten kesme sonrası erken gelişim döneminde (4-8 aylık yaş) beslenme, nöroendokrin ekseninin gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir ve sığırlarda ergenliği etkiler (Garza et al. 2023). Sığırlarda, genç dönemde düvelere yüksek konsantrasyonlu bir diyet verilmesi, vücut ağırlığı artışına ve yağlanmaya yol açarak üreme nöroendokrin

sisteminin erken olgunlaşmasına ve daha erken ergenliğe neden olur (Gasser et al. 2006). Bu etkiler büyük ölçüde hipotalamusun arkuat çekirdeğindeki leptin ve insülin sinyallemesi ve NPY-GnRH inhibitör yolunun baskılanması ve POMC-kisspeptin uyarıcı yolunun aktive edilmesi yoluyla gerçekleşir (West et al. 2024). Erken süttten kesme ve yüksek konsantre yemle beslenmenin düvelerde erken ergenliğe yol açmasının mekanizması, LH salgılanması üzerindeki östradiol negatif geri bildiriminin azalmasının ilerlemesiyle ilişkilidir (Adam, 2025).

## **Doğum İndüksiyonu**

Gebeliğin tamamlanmasına yakın dönemde isteğe bağlı gebelik sonlandırması, doğum zamanını yönetmek için kullanılan bir yönetim aracıdır (Singha & Pal, 2019). Doğum indüksiyonu, doğum yönetimi aracı olarak, bilinen çiftleşme tarihleriyle yapay tohumlama veya embriyo transferi kullanan safkan sığır üreticileri için idealdir (Barth, 2006). Doğumu başlatmanın birçok nedeni vardır. Yönetimsel nedenler arasında gebeliği sonlandırma isteği, ileri gebelik durumunda aşırı büyük fetüs, meme ödemi önleme, şüpheli annelerde doğum güçlüğünü önlemek için gebeliğin son haftasında fetal gelişimi kontrol etme (Barth, 2006; Shukla et al. 2008), mevsimsel doğum yapan süt sığır sürülerinde kompakt doğum düzenini koruma ve ineklerin doğumdan sonra verimli östrusa başlaması için zaman tanıma (Mansell et al. 2006), doğum yönetiminde iş gücünü azaltma ve gece doğumunu önleme (Nakayama et al. 2025) gibi çeşitli amaçlar yer almaktadır.

Tedavi amaçlı (acil doğum) olarak ise, doğumu başlatma, prepubik tendon yırtılması, doğum öncesi servikovajinal prolapsus, fetal membran hidropsu, yatalak inek (down) sendromu ve annenin sağlığıyla ilgili sorunlara neden olan tüm durumlar gibi anne ve doğmamış buzağının hayatını tehlikeye atan tüm durumlarla başa çıkmak için yapılır (Sharma, (2014).

Normal gebelik sırasında gebeliğin sonlandırılmasını gerektiren durumlar arasında çok genç hayvanların kazara çiftleşmesi, gıda hayvanı olarak satılması amaçlanan hayvanlarda istenmeyen gebelikler, annede klinik hastalık, hayvanın kullanım amacıyla değişiklik yer almaktadır (Purohit et al. 2012).

Korpus luteumun fiziksel olarak çıkarılması, gebeliğin 65. gününden önce amniyotik kesenin elle yırtılması ve 65 ila 90. günler arasında fetüsün başının ezilmesi gibi gebeliği sonlandırmak için fiziksel yöntemler kullanılmaktadır. Abort genellikle 10-14. günler arasında gerçekleşir. Gebeliği sonlandırmanın fiziksel yöntemlerinin rahime verebileceği hasar, daha uzun süre alması ve östrus döngüsünün yeniden başlamasının öngörülemezliği nedeniyle, fiziksel yöntemler artık sığırlarda gebeliği sonlandırmak için önerilmemektedir (Purohit, 2010).

Sığır gebeliğinin 150 güne kadar gebeliği sonlandırmak için en uygun ilaç PGF2 $\alpha$  veya analoglarının uygulanmasıdır. İnekler yumurtlamadan 5 ila 7 gün sonrasına kadar yanıt vermezler. Bu süreden sonra ineklerin çoğu düşükle yanıt verir ve tedaviden sonra 3 ila 5 gün içinde kızgınlığa geri döner. Tedaviden sonra 5 gün içinde kızgınlığa girmeyen ineklere ikinci bir PGF2 $\alpha$  enjeksiyonu yapılmalıdır (Copeland 1978). Gebeliğin 5. ayına kadar, östrojen valeratın (10-20 mg IM) ve diğer östrojen preparatlarının tek veya tekrarlanan enjeksiyonu, tedavi edilen düvelerin %60-80'inde düşüğe neden olur (Barth, 1986).

Gebeliğin 5-8. ayları arasında, hem luteal hem de yumurtalık dışı progesteron kaynaklarını ortadan kaldırmak için PGF2 $\alpha$  ve deksametazon kombinasyonu gereklidir. Abort, ortalama 5 gün içinde gerçekleşir. Bu tedavi (500  $\mu$ g kloprostenol ve 25 mg deksametazon) %95 etkilidir (Barth et al. 1981).

Gebeliğin son ayında doğumun başlatılması, tek başına veya kombinasyon halinde ilaçlar veya hormonlar yardımıyla

gerçekleştirilebilir (Thakur, 2018). Sığırlarda doğumun, kortikosteroidler (Welch et al. 1979), prostaglandinler (Henricks et al. 1977), kortikosteroid ve östrojen kombinasyonu (Wiltbank et al. 1984), prostaglandin ile kortikosteroid birlikte (Kask et al. 2001), vajina içi misoprostol (Yildiz, 2009) ve ergometrin (Al-Hamedawi et al. 2012) gibi uyarıcı maddeler kullanılarak başarıyla gerçekleştirildiği görülmüştür.

Erken indüksiyon için (250-275 gebelik günü), uzun etkili kortikosteroid, doğum gerçekleşmemişse 8 gün sonra kısa etkili kortikosteroid veya PGF2 $\alpha$  uygulanır. Doğum, son enjeksiyondan 48 saat sonra gerçekleşir. Uzun etkili kortikosteroid içeriğinde Deksametazon trimetil asetat (20 mg) veya Triamsinolon asetonid (4 ila 8 mg) (orta etkili) bulunur. Tek bir kas içi enjeksiyon, doğum tarihinden bir ay önce uygulanmalıdır. Doğum, enjeksiyonun uygulanmasından sonraki 4 ila 26 gün içinde gerçekleşir (Singha & Pal, 2019).

Geç indüksiyon için (275 gebelik gününden sonra), PGF2 $\alpha$  veya kısa etkili kortikosteroid uygulanmaktadır. Kısa etkili kortikosteroid olarak deksametazon (20-30 mg) veya flumetazon (8-10 mg) tek bir kas içi enjeksiyon şeklinde verilir. Normal gebelik süresinin bitimine 2 hafta kala uygulandığında doğumu başlatma etkinliği %80-90 arasındadır. Prostaglandinler, kısa etkili kortikosteroidlere benzer şekilde doğumu başlatmada 24-72 saat (ortalama 45 saat) arasında bir etki süresiyle sonuç verir. Ancak normal gebelik süresinin bitimine 2 hafta kala uygulandığında doğumun başlatılmasının başarısız olma olasılığı yüksektir. Prostaglandin - deksametazon kombinasyonu, tedaviden sonra 25 ila 42 saat içinde doğumu başlatır ve enjeksiyondan doğuma kadar geçen süre de daha az değişkendir (Singha & Pal, 2019).

Uzun etkili kortikosteroid, deksametazon ve kloprostenol kombinasyonu, gün ışığında doğumu teşvik etmek ve plasenta retansiyonu oranını düşürmek için kullanılır (Singha & Pal, 2019).

Gebeliğin 270. gününde, vajinal yoldan 200 µg misoprostol, doğum başlayana kadar her 6 saatte bir maksimum 6 doz uygulanmasıyla ineklerde, uygulamayı müteakip 24 ila 72 saat sonra doğum başlatılmıştır (Yildiz, 2009).

### **Kızgınlık ve Yumurtlamanın Kontrolü (Seksüel Senkronizasyon)**

Kızgınlık senkronizasyon protokolleri, önceden belirlenmiş bir zamanda gerçekleştirilen tek bir AI sonrasında, belirli bir süre içinde öngörülebilir kızgınlık ve yumurtlama tepkilerine ve ardından kabul edilebilir bir gebelik oranına izin verir. Sığırlarda kızgınlık döngüsünün daha iyi kontrolünü sağlamak için yeni foliküler dalgaların ortaya çıkmasını senkronize etmek, luteal fazı sağlamak, luteal fazı sonlandırmak ve ovulasyonu senkronize etmek gerekir (Kasimanickam, 2021). Ovulasyonun zamanlaması ve luteal fazın kontrolü, kızgınlık ve yumurtlamanın kontrolünde kullanılan tüm yöntemlerin temelini oluşturur. Östrus senkronizasyonu, foliküler büyümeyi, luteolizi ve ovulasyonu düzenleyen hormonların programlı uygulanması yoluyla östrus döngüsünü kontrol etmeyi amaçlar ve östrusu tespit etmeye gerek kalmadan zamanlanmış suni tohumlamaya (ZST/TAI) olanak tanır (Ball & Peters, 2004; Mapletoft et al. 2018; Thatcher et al. 1996). Senkronizasyon, hormonlar kullanılarak korpus luteumun ömrü artırılarak veya luteoliz indüklenerek, östrus döngüsünün kısaltılması veya uzatılması uygulamasıdır (Kolachi et al. 2025).

Etkin kızgınlık senkronizasyon programları, ineklerin veya düvelerin tahmin edilen bir zamanda kızgınlığa girmesini sağlayarak suni tohumlama, embriyo transferi veya diğer yardımcı üreme tekniklerini kolaylaştırmak; kızgınlık tespiti için gereken süreyi azaltarak ilgili işçilik maliyetlerini düşürmek; suni tohumlamayı daha pratik hale getirmek ve üreticilerin yüksek başarı oranına sahip genetik olarak üstün boğaları kullanmalarına olanak tanımak;

sığırların üreme mevsiminin daha erken dönemlerinde gebe kalmalarını sağlamak ve süttten kesme döneminde daha büyük ve daha ağır buzağılar elde edilmesini sağlamak gibi çeşitli avantajlar sunmaktadır (Patterson et al. 2016). Kızgınlık kontrolünün etkili olabilmesi için, açıkça ortaya koyduğu sorunlardan daha fazla sorunu çözmesi ve bunu maliyet etkin bir şekilde yapması gerekir; tedavinin, hangi biçimde olursa olsun, hayvanların stresiz bir şekilde ele alınmasının sağlanmasına özen gösterilmelidir. Kızgınlık kontrolü ancak malzeme maliyetinin makul olması ve protokolün profesyoneller ve çiftçiler tarafından bu maliyete önemli ölçüde katkıda bulunmadan uygulanabilmesi durumunda işe yarayabilir (Gordon, 2017). Tüm sistematik üreme programları kızgınlık tespiti için zaman ve iş gücü masraflarını azaltır veya hatta ortadan kaldırır da, gebelik oranlarını önemli ölçüde iyileştirmezler. Tüm sürüye yönelik programların başarı oranının kesin nicel olarak tahmin edilmesi zordur: farklı sürüler, beslenme, sürünün hijyen durumu, genetik yapı ve protokole uyum nedeniyle aynı programa tutarsız şekilde yanıt verebilir (Chastant-Maillard, 2006).

Başarılı bir senkronizasyon için hayvanların normal, gebe olmayan bir üreme sistemine sahip olmaları, düvelerin olgunluğa ulaşmış olmaları (olgunluk için ağırlık >200–250 kg), yeterli beslenmeye, özellikle pozitif enerji dengesine sahip olmaları, yeterli doğum sonrası aralıkta (45–60 gün) olmaları, prostaglandin uygulamaları için döngüde olmaları ve özellikle üreme sistemi hastalıkları olmak üzere hastalıklardan arınmış olmaları gerekir (Jeyakumar et al. 2022). Kızgınlık dönemini senkronize etmek için kullanılabilecek çeşitli seçenekler mevcuttur ve bunlar uygulama süresi, iş gücü yoğunluğu ve yapay dölleme veya doğal çiftleşmenin kullanımı gibi faktörlere göre seçilebilir (Lansford, 2018).

Önerilen protokoller, gerekli kızgınlık tespiti miktarına göre üç gruba ayrılır; 1) 7 ila 8 gün boyunca kızgınlık tespiti, 2) 3 gün

boyunca kızgınlık tespiti ve ardından daha önce kızgınlık tespit edilmemiş kalan tüm hayvanlara sabit zamanlı yapay dölllenme (temizleme amaçlı zamanlı yapay dölllenme) veya 3) kesin sabit zamanlı yapay dölllenme (Johnson et al. 2010).

Östrus ve ovülasyon senkronizasyon protokolleri, foliküler dinamikleri ve östrus döngüsünün luteal fazının süresini manipüle etmek için hormonların kullanımına dayanmaktadır. Foliküler dinamikleri manipüle etmek için kullanılan hormonlar gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), östrojenler ve progesterondur. Luteal fazın süresini manipüle etmek için ise prostaglandin F2 $\alpha$  (PGF2- $\alpha$ ) ve progesteron kullanılabilir (Hernández-Coronado et al. 2023).

Sığırlarda östrus indüksiyonu ve senkronizasyonu için kullanılan farmakolojik sistemler üç temel prensibe dayanmaktadır;

- Sadece luteal fonksiyonu kontrol eden sistemler
  - tek başına kullanılan prostaglandinler
- Sadece foliküler fonksiyonu kontrol eden sistemler
  - tek başına kullanılan progestagenler
- Hem luteal fonksiyonu hem de foliküler dinamikleri kontrol eden sistemler
  - prostaglandinler ve GnRH kombinasyonları
  - progestagenler, gonadotropinler ve prostaglandinlerin kombinasyonları (Chastant-Maillard, 2014).

## **Luteal Fonksiyonu Kontrol Eden Sistemler**

### **Prostaglandinlerle Östrus İndüksiyonu**

#### **a. Tek Prostaglandin Bazlı Protokol:**

Bu protokol, tek bir PGF2 $\alpha$  enjeksiyonunun uygulanmasını içerir. Bu yaklaşım yalnızca siklik hayvanlarda işe yarar. PGF2 $\alpha$  ile tedavinin başarılı olması, yani luteolitik etkiler elde edilmesi için

ineklerin östrus döngüsünün fonksiyonel bir korpus luteuma sahip olduğu diöstrus evresinde yani luteal fazda olması gerekir. PGF2 $\alpha$ , doğal luteoliz zamanından önce aktif korpus luteumun luteolizi uyarak foliküler büyümeyi, östradiol salgılanmasını, östrus belirtilerini ve ovülasyonu kolaylaştırır (Madureira et al. 2019). Tek prostaglandin enjeksiyonuna dayalı senkronizasyon sistemleri kullanılmadan önce luteal dokunun varlığı doğrulanmalıdır. Bu, rektal palpasyon, ultrason muayenesi, progesteron konsantrasyonlarının sütte (>2 ng/ml) veya kanda (>5 ng/ml) ölçülmesi veya gözlemlenen son kızgınlık tarihine göre yapılabilir. Prostaglandin enjeksiyonu, korpus luteumun ömrünü değiştirir ve yeni bir foliküler dalganın son gelişimini tetikler. Bununla birlikte, enjeksiyondan östrus ve ovulasyona kadar geçen süre üzerinde hiçbir etkisi yoktur (Chastant-Maillard, 2014). PGF2 $\alpha$ 'nın gelişmekte olan foliküller üzerinde hiçbir etkisi olmaması ve foliküllerin ortaya çıkış dalgasını da kontrol edememesi nedeniyle, bu protokole göre inekler, uygulamadan sonra farklı günlerde kızgınlığa girerler ve bu da tohumlama veya ovulasyon zamanlaması konusunda çok az kesinlik sağlar (Santos et al. 2003). PGF2 $\alpha$  uygulamasından ovulasyona kadar geçen süre, ortaya çıkan dalgadaki foliküllerin olgunluğuna ve büyüklüğüne ve ayrıca mevcut dalganın atrezi sürecine girip girmediğine bağlıdır. Tedavi sırasında fonksiyonel bir dominant folikül mevcutsa, hayvanlar 2 ila 3 gün içinde kızgınlığa girer. Ancak, hayvanlar foliküler dalganın baskınlık öncesi aşamasındaysa, bir folikülün dominant hale gelmesi için 2 ila 4 günlük ek bir süre daha gerekir, bu da tedaviden kızgınlığın başlangıcına kadar geçen süreyi uzatır ve daha değişken hale getirir (Diskin et al. 2002). PGF2 $\alpha$  tedavisi ile kızgınlığın başlangıcı arasında geçen süre, PGF2 $\alpha$  tedavisi sırasında kızgınlık döngüsünün evresine bağlıdır. Süt ineklerinde, östrus döngüsünün 5. veya 8. gününde PGF2 $\alpha$  uygulanması ortalama 48 ila 72 saatlik bir östrus süresiyle sonuçlanırken; döngünün ortasında (8 ila 11. günler) veya luteal fazın daha sonraki dönemlerinde (12 ila 15. günler)

uygulanması sırasıyla ortalama 70 ve 62 saatlik bir östrus süresiyle sonuçlanmaktadır ve prostaglandin uygulamasında daha yüksek progesteron konsantrasyonlarının östrus başlangıcının gecikmesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Murugavel et al. 2003). Tedaviden ovulasyona kadar geçen süre, PGF2 $\alpha$  uygulamasının yapıldığı anda foliküler gelişim derecesine bağlıdır. Baskın bir folikül varsa ovülasyon 48 ila 60 saat içinde gerçekleşir, ancak büyüme aşamasında veya erken atrezi aşamasındaysa, folikül olgunlaşana kadar ovülasyon gerçekleşmez; bu da 4 gün veya daha fazla sürebilir. Bu, zamanlı suni döllemenin başarısızlığının nedenlerinden biridir. PGF2 $\alpha$  enjeksiyonundan sonra östrus ve ovulasyonun değişkenliği nedeniyle, tespit edilen kızgınlıkta suni dölleme önerilir (Chastant-Maillard, 2014).

#### b. Çift Prostaglandin Bazlı Protokol:

Östrus döngüsünün diöstrus evresi dışında bir evresinde olan ineklerin ikinci PGF2 $\alpha$  dozunu aldıklarında fonksiyonel bir korpus luteuma sahip olmaları için PGF2 $\alpha$ 'nın 7, 11 veya 14 günlük aralıklarla verildiği çift bir protokol geliştirilmiştir. Böylece korpus luteum gelişiminin evresinden bağımsız olarak neredeyse tüm siklik hayvanları hedefler. Süt ineklerinde ve düvelerde luteal fazın erken ila orta aşamasına kıyasla geç aşamasında PGF2 $\alpha$  verildiğinde östrus yanıtının arttığı ve doğurganlığın normal olduğu bildirilmiştir (Xu et al. 1997). İki adet PGF2 $\alpha$  enjeksiyonu yalnızca sikluslu dişilerde etkilidir. Gebelik oranı %22-58 arasındadır. PGF2 $\alpha$  foliküler dalgaları kontrol etmediğinden, dişiler ikinci enjeksiyondan iki ila altı gün sonra kızgınlığa girerler. Bu nedenle, gözlem süresi bir haftadan az olsa bile, suni dölleme için kızgınlık tespiti yapılması hala gereklidir. Ayrıca, ikinci enjeksiyondan 72 ve 96 saat sonra sistematik olarak suni dölleme yapmak da mümkündür, ancak gebelik oranları önemli ölçüde daha düşüktür (Chastant-Maillard, 2006).

#### c. Hedefli Tohumlama (Target Breeding) Protokolü:

Laktasyon dönemindeki süt inekleri için üç PGF2 $\alpha$  enjeksiyonunun uygulandığı bir senkronizasyon protokolü geliştirilmiştir. Hedefli tohumlama olarak bilinen bu protokolde, 14 gün arayla yapılan ilk veya ikinci PGF2 $\alpha$  uygulamasından sonra kızgınlık tespit edilmeyen tüm hayvanlara, aynı aralıkta üçüncü bir PGF2 $\alpha$  uygulaması yapılır ve yapay dölleme kızgınlık tespitinden sonra veya 72 ila 80 saat içinde gerçekleştirilir (Murugavel et al. 2003). Bununla birlikte, bu protokolde sabit zamanlı yapay dölleme yapılması, tutarsız foliküler gelişim ve ovulasyon nedeniyle kabul edilebilir gebelik oranları üretmemektedir (da Costa Marciel, 2010).

Tek başına Prostaglandin bazlı protokoller yumurtlamayı senkronize edemez, suni döllemenin zamanlaması tahmin edilemez (Chastant-Maillard, 2014).

## **Sadece Foliküler Fonksiyonu Kontrol Eden Sistemler**

### **Tek Başına Kullanılan Progestagenler**

Bu tedaviler luteal fazı taklit eder, yumurtlamayı baskılar ve folikül döngüsünü senkronize ederek östrus ve suni döllemenin hassas zamanlamasını sağlar . (Xu, 2011). Bu yaklaşım, dolaşımdaki progesteron konsantrasyonlarını artırmak için progesteron veya analogunun kullanılması prensibine dayanır; bu da geçici bir korpus luteum veya progesteron kaynağı oluşturur ve progesteron kaynağının aniden kesilmesi, hayvanlarda foliküler aktivitenin başlamasına ve östrusun indüklenmesine yol açar. Progestojenler, ovülasyonu tedavi kesilene kadar geciktirerek, ovülasyon öncesi LH artışını inhibe etme işlevine sahip steroid hormonlardır. Progesteron, oral formülasyonlar, enjeksiyon preparatları, kulak implantları ve vajinal depo cihazları dahil olmak üzere çeşitli uygulama yöntemleriyle 7-12 günlük bir süre boyunca uygulanabilir. Bu tedaviler luteal fazı taklit eder, yumurtlamayı baskılar ve folikül döngüsünü senkronize ederek östrus ve suni döllemenin hassas zamanlamasını sağlar. Bu yaklaşım sıklık ve sıklık olmayan

hayvanlarda işe yarar (Kasimanickam, 2021). Yapay bir luteal faz oluşturulması sayesinde, progestagenlerle östrus senkronizasyonu anöstruslu hayvanlarda da kullanılabilir (Laven, 2019). Döngünün erken evresindeki hayvanlarda progestagenlerle tedavi, korpus luteum oluşumunu önler veya yeni oluşan korpus luteumun ömrünü kısaltır. Senkronizasyon sürecinin süresi ne kadar uzun olursa hayvanlar o kadar iyi senkronize olur, ancak gebelik yüzdesi giderek daha düşük olacaktır. Senkronize östrus dönemindeki gebelik oranındaki azalmanın, kalıcı baskın foliküllerin gelişmesinden kaynaklanmaktadır. Bu programlarda uygulanan progestojen dozları, östrus ve yumurtlamayı baskılamada etkili olsa da, fonksiyonel bir korpus luteumun yokluğunda kalıcı dominant foliküllerin gelişimini baskılamada etkisizdir. Kalıcı dominant foliküllerden elde edilen oositler döllenebilir, ancak ortaya çıkan embriyoların gelişimsel yetenekleri azalmıştır. Sonuç olarak, yalnızca progestojen kullanan östrus senkronizasyon programları artık ticari olarak yaygın olarak kullanılmamaktadır. (Xu, 2011).

#### Melengesterol Asetat (MGA) ile Besleme:

Dişilere 14 gün boyunca günde baş başına 0,5 mg MGA, yemlerine eklenerek verilir. Yemden MGA çıkarıldıktan sonra, döngüsel dişiler kızgınlık belirtileri göstermeye başlar. Bu kızgınlık dönemi kısır olduğundan, dişiler MGA çıkarıldıktan sonraki ikinci kızgınlık döneminde çiftleştirilmelidir. (Islam, 2011). Melengestrol asetatın oral yolla uygulanması, yalnızca düvelerde östrusun baskılanması amacıyla onaylanmıştır. Buna karşın, MGA'nın ineklerde östrus senkronizasyonu amacıyla kullanılan protokollerde yer alması yasal olarak izin verilen bir uygulama değildir (Kasimanickam et al. 2025).

#### Doğal Çiftleşme ile MGA Uygulaması:

Düveler normal 14 günlük MGA besleme dönemini aldıktan sonra, MGA kesildikten yaklaşık 10 gün sonra fertil boğalarla çiftleştirilirler (Islam, 2011; Patterson et al. 2003).

CIDR (progesteron içeren vajinal fitil) Uygulanması:

İneklerde, dış kaynaklı progesteron desteği sağlamak amacıyla CIDR cihazı vajina içerisinde 7 gün süreyle tutulur. Tedavinin yedinci gününde cihazın çıkarılması, plazma progesteron konsantrasyonunda hızlı bir düşüşe neden olur. Bu hormonal değişim, uygulamaya yanıt veren hayvanlarda foliküler gelişimi ve ovulasyonu tetikleyerek senkronize kızgınlığın ortaya çıkmasını sağlar (Yizengaw, 2017).

PRID (Progesteron salgılayan vajinal cihaz) Uygulanması:

Progesteron salgılayan vajinal cihaz, silindirik paslanmaz çelik spiral bobine kaplanmış inert silikon kauçuk içinde homojen olarak dağıtılmış mikronize progesterondan oluşur. PRID, 7 gün boyunca vajinada tutulur ve "çıkarma" gününden 1 gün önce veya o gün luteolitik dozda PGF2 $\alpha$  uygulanır (Romano, 2026).

Östrus senkronizasyon protokolleri östrus tespiti gerektirir. Östrus davranışı sergileyen hayvanların daha yüksek bir konsantrasyonunu gösterme eğiliminde olsalar da, tohumlamanın yüksekliğiyle ilgili olarak az çok değişken bir zaman aralığı sunarlar, tohumlamanın zamanlaması üzerinde az kontrol sağlarlar ve tohumlama anı çiftlikte östrusu tespit etme yeteneğine bağlıdır (Santos et al. 2003).

### **Hem luteal fonksiyonu hem de foliküler dinamikleri kontrol eden sistemler**

Senkronizasyonun hassasiyetini artırmak ve doğurganlık üzerindeki olumsuz etkileri azaltmak için, iki veya daha fazla ilacın kombinasyonunu içeren çeşitli tedavi programları geliştirilmiştir.

## 1. Progestojen ve Prostaglandin

Progestojenin prostaglandin ile kombinasyonu, östrus senkronizasyonu için yaygın olarak kullanılan bir kombinasyon tedavi programıdır.

### 7 Günlük CIDR + PGF<sub>2</sub>α Protokolü:

Bu protokolde, progesteron salınımı sağlayan CIDR cihazı ineklerin vajinasına yerleştirilerek yedi gün süreyle bırakılır. CIDR'ın çıkarılmasından bir gün önce, mevcut korpus luteumun regresyonunu sağlamak amacıyla intramüsküler yolla PGF<sub>2</sub>α analogu uygulanır. CIDR'ın çıkarılmasını takiben hayvanlar beş gün boyunca östrus davranışları açısından gözlemlenir ve östrus tespit edilen ineklere uygun zamanda suni tohumlama uygulanır (Abiy, 2022). Bu kombinasyon programı, PGF<sub>2</sub>α enjeksiyonu sırasında hayvanların ya fonksiyonel korpus luteumlara sahip olmamalarını ya da PGF<sub>2</sub>α 'ya yanıt veren korpus luteumlara sahip olmalarını sağlar. Östrus yanıtının en yüksek noktasının zamanı ve büyüklüğü, PGF<sub>2</sub>α'nın, progestojen tedavisinin sonlandırılmasına göre, ne zaman uygulandığına bağlıdır. PGF<sub>2</sub>α, progestojen tedavisinin bitiminden 1-2 gün önce enjekte edilirse, östrus yanıtının en yüksek noktası progestojen tedavisinden sonraki ikinci günde meydana gelirken, PGF<sub>2</sub>α progestojen tedavisinin sonlandırılmasında enjekte edilirse üçüncü günde meydana gelir (Xu, 2011).

### MGA + PGF<sub>2</sub>α Protokolü:

Melengestrol asetat 14 gün süreyle verilir ve MGA kesildikten 17 ila 19 gün sonra PGF<sub>2</sub>α uygulanır (Abiy, 2022). Bu program, uzun süreli progestojen tedavisinin östrusu hassas bir şekilde senkronize etme yeteneğinden ve PGF<sub>2</sub>α'nın geç luteal fazda uygulandığında yüksek östrus yanıtından ve normal doğurganlıktan yararlanır. Ancak bu program, progesteron tedavisinin çiftleşme başlangıcından 30 günden fazla önce başlatılmasını gerektirir; bu süre zarfında birçok postpartum ineğin yumurtalık döngüsü henüz

başlamamış olabilir. Bu nedenle, bu program postpartum laktasyon dönemindeki süt inekleri için uygun olmayabilir (Xu, 2011).

### MGA+PG+PG Senkronizasyon Yöntemi:

Bu protokolde, ilk prostaglandin enjeksiyonu MGA'nın yemden çıkarıldığı sırada, ikinci enjeksiyon ise 15 gün sonra uygulanır. Bu, kızgınlık tespiti ve çiftleşme için harcanan süreyi daha da azaltır ve daha yoğun bir senkronizasyon sağlar (Islam, 2011).

## 2. Prostaglandinler ve GnRH Kombinasyonları

Bu protokoller, sabit zamanlı tohumlamaya olanak tanır ve kızgınlık tespitine olan bağımlılığı azaltır (Thatcher et al. 2006). Bu senkronizasyon protokollerinin uygulanması, kızgınlık tespiti sorununu çözmüş olsa da, düşük (%30-35 civarında) kalan gebelik oranlarını iyileştirmemiştir. Bunun başlıca nedeni, protokolün ne zaman başlatıldığına, protokole uyuma ve üreme fizyolojisi sorunlarına bağlı olarak doğurganlıktaki farklılıklardır (De la Sota & Dominguez, 2014).

### a. Ovsynch/GPG Protokolü:

Başlangıçta bir GnRH analogunun kas içi uygulanmasını, ardından 7 gün sonra bir PGF2 $\alpha$  enjeksiyonunu ve PGF2 $\alpha$ 'dan 56 saat sonra ikinci bir GnRH enjeksiyonunu içerir. Daha sonra suni dölllenme, ikinci GnRH enjeksiyonundan 16-24 saat sonra gerçekleştirilir. Bu protokolle bildirilen gebelik oranları genellikle %30 ile %40 arasında değişmektedir (Gulia & Singh, 2025). Ovsynch protokolünün başarısı, ilk GnRH uygulamasında, büyüme veya statik fazda, yeterli büyüklüğe (>9 mm) ulaşmış ve oluşan LH zirvesine yumurtlama ile yanıt verebilen foliküllerin yumurtalıkta bulunmasına bağlıdır. Bu, döngünün belirli günlerinde (5-9. günler) mümkündür. Bu zaman diliminin dışındaki günlerde (10-15. günler), istenen yumurtlama yanıtı önemli ölçüde azalır veya hiç

gerçekleşmeyebilir (1-4/16-21. günler) (Baran et al. 2021). Bu yöntem, yetişkin ineklerde oldukça güvenilir sonuçlar verirken, düvelerde daha az güvenilir bulunmuştur; bunun nedeni düvelerin foliküler dalga düzenlerindeki farklılıklar gibi görünmektedir (Bearden & Fuquay, 2000).

b. Selectsynch:

GnRH analogu uygulanmasını ve ardından 7 gün sonra bir PGF2 $\alpha$  enjeksiyonunu içerir. Kızgınlık tespiti, PGF2 $\alpha$  uygulamasından 2-3 gün önce başlatılır ve gözlemlenen kızgınlıkta suni dölllenme yapılır (Gulia & Singh, 2025; Rabiee et al. 2005). Bu programlar daha küçük sığır işletmeleri için idealdir (Kasimanickam et al. 2025). Ovsynch protokolüne göre, bir enjeksiyon eksik yapılacağı ve hayvanların daha az sıklıkla izlenmesi gerekeceği için ilaç ve işçilik maliyetleri azalacaktır. Bununla birlikte, senkronize edilmiş hayvanların yumurtlama dönemlerindeki varyasyonlar, kızgınlık döneminin yakından izlenmesini gerektirir. Ayrıca, bu protokolün başarısı, anöstrus ve suböstrus gösteren hayvanlarda önemli ölçüde etkilenir (Baran et al. 2021).

c. Cosynch:

Bu protokol, Ovsynch şemasına benzer ancak zamanlama açısından farklılık gösterir. GnRH analogunun uygulanmasını, ardından 7 gün sonra PGF2 $\alpha$  enjeksiyonunu ve PGF2 $\alpha$  enjeksiyonundan 48-56 saat sonra ikinci bir GnRH enjeksiyonunun uygulanmasını ve ikinci GnRH ile birlikte suni döllenmeyi içerir (Gulia & Singh, (2025). Bu protokolün avantajları arasında östrus senkronizasyonunun sıkı olması, çoğu dişinin programa yanıt vermesi ve doğumdan sonra en az 30 gün geçmiş, döngüye girmeyen ineklerde östrusu teşvik etmesi yer almaktadır. Bununla birlikte, emzirilen sığır inekleri için şu anda kullanılan östrus veya ovulasyon senkronizasyon protokolleri arasında CO-Synch, diğer zamanlı suni tohumlama senkronizasyon protokollerine göre daha uygun

maliyetli ve daha az emek yoğun olma eğilimindedir. Bu protokolün bir dezavantajı, emziren ineklerinin yaklaşık %10 ila %20'sinin PGF2 $\alpha$  enjeksiyonundan önce ve hemen sonra östrus göstermesidir. Bu inekler östruste iken tespit edilip suni tohumlama yapılmadığı takdirde, CO-Synch protokolünden sonra gebe kalmayacaklardır (Kouamo, 2017).

#### d. Hybrid-Synch:

Hybrid-Synch programı, 1. günde GnRH enjeksiyonu, 8. günde prostaglandin enjeksiyonu ve ardından 8. günden 11. güne kadar kızgınlık tespiti ve çiftleştirme ile uygulanır. 8. günden 11. güne kadar kızgınlık göstermeyen dişiler 11. günde çiftleştirilir ve ikinci bir GnRH enjeksiyonu yapılır. Bu program, Ovsynch ve CO-Synch'e kıyasla daha düşük maliyetli ve daha az işlem gerektirir, ancak Select-Synch'ten daha pahalıdır. Başlıca avantajı, Hybrid-Synch'in tüm GnRH-prostaglandin programları arasında en yüksek gebelik oranlarına sahip olmasıdır (İslam, 2011).

#### e. Heatsynch:

Bir GnRH analogunun uygulanmasını, ardından yedi gün sonra bir prostaglandin F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ) enjeksiyonunu içerir. PGF2 $\alpha$ 'dan 24 saat sonra 1 mg estradiol benzoat uygulanır ve suni dölllenme, estradiol benzoat uygulamasından 48-56 saat sonra gerçekleştirilir (Gulia & Singh, 2025). Ancak Avrupa Birliği ve birçok ülke, kızgınlık döngüsünü kontrol etmek için estradiol kullanımını yasaklamıştır (Bó & Menchaca, 2023).

Bu protokollerin etkinliği, ineğin fizyolojik durumu, laktasyon evresi, vücut kondisyon skoru, siklusu ve tedavi anındaki östrus döngüsünün spesifik evresi de dahil olmak üzere çeşitli faktörler tarafından düzenlenmektedir (Julanov et al. 2024).

#### Ön Senkronizasyon (Presynch) Protokolleri:

Ön senkronizasyon, yapay dölleme için senkronizasyondan önce östrus döngüsünün senkronizasyonudur (Kasimanickam et al. 2025). Bu östrus senkronizasyonu/sabit zamanlı suni dölleme protokolleri, ana senkronizasyon protokolünün başlatılmasından önce bir veya daha fazla hormonal tedavi uygulayarak östrus senkronizasyonunun ve sabit zamanlı suni döllemenin verimliliğini artırmak için tasarlanmıştır (Gulia & Singh, 2025). Ön senkronizasyon protokolleri, zamanlanmış yapay dölleme protokolü başlatıldığında erken diöstrus dönemindeki ineklerin oranını artırarak yumurtlama senkronizasyonunu iyileştirir (Bisinotto et al. 2015). Bu yaklaşım, hayvanları östrus döngüsünün benzer bir aşamasına hizalayarak gebelik oranlarını optimize eder, ancak genellikle temel protokollere kıyasla daha yüksek maliyetlere neden olur (Gulia & Singh, 2025). Üreme mevsiminin başlangıcında ergenlik öncesi veya ergenliğe yakın dönemdeki düvelerin oranı yüksek olan sığır sürüleri, ön senkronizasyondan fayda görebilir (Kasimanickam et al. 2025).

a. Çift Ovsynch (Doublesynch):

7 günlük bir aralıkla ayrılmış iki ardışık Ovsynch programını içerir ve suni dölleme, ikinci Ovsynch dizisinin tamamlanmasından 16-24 saat sonra gerçekleştirilir (Sahoo et al. 2017).

b. Ön Senkronizasyon (Presynch):

Bu protokol, GnRH'nin ilk dozundan önce iki doz prostaglandin uygulanan Ovsynch'in bir varyasyonudur. İlk doz GnRH'den 28 gün önce, ikinci doz ise GnRH'nin ilk dozundan 14 gün önce enjekte edilir (Albuja Valdivieso, 2024).

c. Çift senkronizasyon (Doublesynch):

Bu yöntem, Ovsynch protokolünün başlamasından 48 saat önce uygulanan tek bir PGF $2\alpha$  enjeksiyonunu içerir (Gulia, & Singh, 2025).

d. Estradoublesynch:

Heatsynch protokolünün gerçek başlangıcından 48 saat önce PGF2 $\alpha$  enjeksiyonunun uygulanmasını içerir (Kasimanickam et al. 2025).

### **Progesteron, gonadotropin salgılatıcı hormon ve Prostaglandin**

GnRH ve PGF2 $\alpha$  enjeksiyonları arasında progesteron tedavisini içeren senkronizasyon programları geliştirilmiştir. Progesteron tedavisi, PGF2 $\alpha$  enjeksiyonundan önce östrus ve ovulasyonu önler ve ayrıca fonksiyonel CL'si olmayan ineklerde dolaşımdaki progesteron konsantrasyonlarını artırarak senkronize östrus döneminde gebelik oranını iyileştirebilir (Imwalle et al. 2002).

MGA-Select (MGA-GnRH- PGF2 $\alpha$ ):

MGA 14 gün boyunca verilir, MGA kesildikten 12 gün sonra GnRH uygulanır ve GnRH'den 7 gün sonra PGF2 $\alpha$  uygulanır (Patterson et al. 2007).

MGA® Select + sabit zamanlı suni dölleme:

MGA 14 gün boyunca verilir, MGA kesildikten 12 gün sonra GnRH uygulanır ve GnRH'den 7 gün sonra PG uygulanır. Suni dölleme, PG'den 72 saat sonra ve suni dölleme sırasında uygulanan GnRH ile gerçekleştirilir (Patterson et al. 2005).

7-11 Synch+ sabit zamanlı suni dölleme:

MGA 7 gün boyunca verilir, MGA'nın verildiği son günde PG uygulanır, MGA kesildikten 4 gün sonra GnRH uygulanır ve MGA kesildikten 11 gün sonra ikinci bir PG enjeksiyonu uygulanır. Suni dölleme, PG'den 60 saat sonra ve suni dölleme sırasında uygulanan GnRH ile gerçekleştirilir (Patterson et al. 2005).

MGA Select ve 7-11 Synch protokollerinin kullanımındaki potansiyel avantajları, yumurtlama indüksiyonu sırasında ortalama folikül çapında daha geniş bir dağılım sağlaması ve geç

embriyonik/fetal ölüm riskini en aza indirme potansiyeli taşımaktadır. (Bader et al. 2005).

CIDR Select:

CIDR'ler 0. günde takılır ve 14. günde çıkarılır, GnRH 23. günde ve PGF2 $\alpha$  30. günde uygulanır (Patterson et al. 2007).

### **Aromataz İnhibitörü Kullanımı**

Letrozol, östrojen sentezinden sorumlu olan aromataz enziminin P450 alt biriminin "heme" grubuna geri dönüşümlü olarak bağlanan steroid olmayan bir aromataz inhibitörüdür. Östrus döngüsünün gününden bağımsız olarak, letrozol, büyüme hızını ve östrojen üretimini azaltarak ve böylece yumurtlamayı sağlayarak dominant folikülün ömrünü uzatır ve senkronizasyonu sağlar (Yapura et al. 2016).

### **Nanoparçacık/Nanofiber Bazlı Kontrollü Progesteron Salınım Yaklaşımları**

Son yıllarda progesteron salım sistemlerinin etkinliğini artırmaya yönelik olarak farklı biyomateryal temelli yaklaşımlar geliştirilmiştir (Jeyakumar et al. 2022). Bu kapsamda, elektro eğirme yöntemiyle üretilen progesteron yüklü zein nanoliflerin kontrollü hormon salımı açısından umut verici sonuçlar ortaya koyduğu bildirilmiştir (Karuppannan et al. 2017). Ayrıca, EVA bazlı yeniden kullanılabilir vajinal cihazların, uygulama süresi boyunca fizyolojik düzeylerde progesteron konsantrasyonlarını sürdürdüğü ve östrus senkronizasyonunda kullanılabilecek alternatif sistemler arasında yer aldığı belirtilmektedir (Helbling et al. 2020). Biyolojik olarak parçalanabilir polimerlerden yapılmış vajina içi cihazların geliştirilmesi potansiyel bir çözüm olarak kabul edilmektedir çünkü bu malzemeler vücut içinde bozularak çıkarılma ihtiyacını ortadan kaldırır ve kalıntı bırakmaz. Bu cihazlar hayvanlar ve çevre için güvenlidir (Yessa et al. 2024.).

## İneklerde Doğum Kontrol (kontraseptif) Yöntemleri

Mezbahalarda istenmeyen gebelikler, hayvan refahını ve etik değerleri tehdit eden ve üretim kayıplarına yol açan yaygın bir küresel sorundur. Bunu önlemek için sığırlar için çeşitli doğum kontrol stratejileri geliştirilmiştir. Bu yöntemler etkinlik, invazivlik, hayvana verilen rahatsızlık ve operasyonel riskler açısından farklılık gösterir (Adamich et al. 2025). Bu stratejilerin en yerleşik ve tartışmalı olanlarından biri de ineklerin hadım edilmesidir. Bu yöntem, kolpotomi, laparotomi veya laparoskopisi yoluyla gerçekleştirilebilen, yumurtalıkların cerrahi olarak çıkarılması (ovariektomi veya ooferektomi) veya bağlanması gibi çeşitli teknikleri kapsar (Yıldız, 2025). Yumurtalıkların alınması sadece gebeliği önlemekle kalmaz, aynı zamanda kızgınlık dönemleriyle ilişkili sosyal sorunları da azaltır (Bleul et al. 2005). Rahmin uygun şekilde küçülmesini sağlamak için, doğumdan beş hafta sonra ovariektomi yapılmalıdır. Süt ineklerinde, bu cerrahi işlemin en yüksek laktasyon döneminde, yani doğumdan 45 ila 60 gün sonra yapılması önerilir (Gómez, 2016). Sığırlarda ovariektomi uygulamalarında, farklı cerrahi teknikler kullanılmaktadır. Yumurtalıkların eksizyonu ve abdominal kaviteye erişim amacıyla en yaygın olarak vajinal yaklaşım (kolpotomi) ile abdominal yaklaşımlar [paralumbal (lateral), inguinal veya ventral orta hat laparotomisi] tercih edilmektedir. Cerrahi yaklaşımın seçiminde en önemli belirleyici faktörlerden biri yumurtalığın büyüklüğü olup, olgunun klinik özellikleri de karar sürecinde dikkate alınmaktadır (Yıldız, 2025). Kolpotomi işlemlerinin başlıca dezavantajları, transvajinal sterilizasyonun etkili bir şekilde ve hayvana kazara zarar vermeden yapılabilmesi için yüksek düzeyde beceri gerektirmesi (Petherick, 2005), peritonit ve apse gibi ameliyat sonrası komplikasyonlara neden olabilmesi (Adamich et al. 2025), vajinası kol geçişine izin veren ineklerle sınırlı olması, doğrudan görselleştirme olmadan yapılması, aşırı büyük yumurtalık

vakalarında uygulanamaması ve hayvan ameliyat sırasında dışkılsa sepsis riski taşımasıdır (Boisdon, 2023). Kolpotomiye dayalı yöntemler, daha az stresle ilgili hormon salınımı, daha normal davranış, daha kısa ağrı süresi, daha düşük morbidite ve hayvanlarda daha düşük mortalite nedeniyle paralumbar laparotomiye tercih edilir (Ko et al. 2022).

Vajinal ovariektomi tekniği, gizli bıçaklı vajinotomi kullanılarak vajinanın dorsal forniksini ani bir hareketle körleme delinmesinden ve ardından Chassignac kırıcı veya ovariotom kullanılarak yumurtalıkların çıkarılmasından oluşur (Duclos & Chastant-Maillard, 2001). Vajinal yöntemlerin avantajları arasında cerrahi hazırlık ve işlemler için gereken süreyi kısaltmaları, kolay uygulanabilir olmaları, minimal invaziv olmaları, minimal travma ve cerrahi risk içermeleri ve böceklerle maruz kalabilecek dış yaralar oluşturmamaları yer almaktadır (Peiró et al. 2009).

Paralumbar ovariektomi, hayvanın yan karın duvarında oluşturulan bir insizyon yoluyla gerçekleştirilen cerrahi bir tekniktir. İşlem sırasında yumurtalıklar makas veya ovariotom kullanılarak kesilmekte ve uzaklaştırılmaktadır. Uygulama, kullanılan protokole bağlı olarak anestezik ve analjezik ajanlarla desteklenebilmekte veya bu ajanlar kullanılmaksızın gerçekleştirilebilmektedir (Prado et al. 2016). Paralumbar kastrasyon, yumurtalığın tamamen çıkarılmasına olanak sağlaması, yumurtalık sapının bağlanması sayesinde kanama riskini azaltması ve geniş görüş alanı sunarak bağırsakların kazara yaralanma olasılığını düşürmesi gibi önemli avantajlara sahiptir. Ayrıca, sedasyon ve sınırlı uyuşturma uygulamaları sayesinde operasyon sırasında daha etkili ağrı kontrolü sağlanabilmektedir (King, 2015). Bununla birlikte, yöntemin yüksek maliyetli olması, özel ekipman gerektirmesi ve uygulama süresinin uzun olması başlıca dezavantajları arasında yer almaktadır (Ko et al. 2022). Uzun hazırlık süreci gerektirmesi, vajinal yöneme kıyasla daha fazla ağrıya neden olabilmesi ve operasyonun başarıyla

gerçekleştirilebilmesi için hayvanın uygun şekilde restriksiyonunun sağlanması zorunlu olması da yöntemin diğer sınırlılıkları olarak değerlendirilmektedir (Yıldız, 2025).

Yumurtalıkların cerrahi olarak alınmasına alternatif yöntemler arasında rahim içi araçlar, GnRH implantları ve immünokastrasyon bulunmaktadır (Yıldız, 2025). Ancak rahim içi araçlar ve GnRH implantları için ticari olarak temin edilebilen ürünlerin sınırlı olması ve geniş ölçekli etkinlik çalışmalarının yetersizliği bu yöntemlerin kullanımını kısıtlamaktadır (Adamich et al. 2025). İmmünokastrasyon ise uygulama kolaylığı sağlaması ve özel ekipman gerektirmemesi açısından avantajlıdır (Yıldız, 2025). Bununla birlikte, hayvan performansı üzerindeki etkilerinin daha kapsamlı biçimde değerlendirilmesi için ilave araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Adamich et al. 2025).

## Kaynakça

Abiy, A.G. (2022) Estrus Synchronization in Sheep and Cattle: Overview and Some Promising Interventions in Ethiopia. *ActaScientific Veterinary Sciences*, 4(1), 66-75.

Adam, A. A. S. (2025). Puberty in Beef Heifers: Endocrine Mechanisms, Reproductive Development, and Nutritional Influences on the onset of Puberty. *Journal of Global Innovations in Agricultural Sciences*, 1419-1427.

Adamich, D. G., Azeredo, L. C., de Moraes, F. P., Missio, D., de Oliveira, F. C., & Gasperin, B. G. (2025). Contraceptive Strategies for Female Cattle: Efficacy and Zootechnical Aspects. *Reproduction in Domestic Animals*, 60(3), e70032.

Albuja Valdivieso, M. P. (2024). *Efecto de la adición de progesterona inyectable a un protocolo de sincronización de celo en vacas multíparas en anestro*. Bachelor's thesis, Jipijapa-Unesum.

Al-Hamedawi, T.M., Al-Timimi, I.H., & Al-Yasiri, E.A. (2012). Induction of parturition in Iraqi cows by using ergometrine, dexamethasone and estrumate. In: *Proceedings of the 11th Veterinary Scientific Conference*, Iraq. pp. 244-247.

Anderson, L. H., McDowell, C. M., & Day, M. L. (1996). Progesterin-induced puberty and secretion of luteinizing hormone in heifers. *Biology of reproduction*, 54(5), 1025-1031.

Bader, J. F., Kojima, F. N., Schafer, D. J., Stegner, J. E., Eilersieck, M. R., Smith, M. F., & Patterson, D. J. (2005). A comparison of progestin-based protocols to synchronize ovulation and facilitate fixed-time artificial insemination in postpartum beef cows. *Journal of animal science*, 83(1), 136-143.

Ball, P. J. H., & Peters, A. R. (2004). Artificial control of the oestrous cycle. *Reproduction in cattle*, 110-123.

Baran, A., Evecen, M. & Enginler, S.Ö. (2021). Sığırlarda suni tohumlama amaçlı östrus senkronizasyon protokolleri, *Doğum ve Suni Tohumlama*, (pp.122-132).İstanbul Üniversitesi Açık ve Uzaktan Eğitim Fakültesi.

Barth AD. (1986). Induced abortion in cattle. In: Morrow DA, (Ed). *Current Therapy in Theriogenology*. 2nd edit. (pp. 205–208). WB Saunders.

Barth AD. 2006. Induction of parturition in cattle. *Large Animal Veterinary Rounds* 6(2), 1-6.

Barth, A. D., Adams, W. M., Manns, J. G., Kennedy, K. D., Sydenham, R. G., & Mapletoft, R. J. (1981). Induction of abortion in feedlot heifers with a combination of cloprostenol and dexamethasone. *The Canadian Veterinary Journal*, 22(3), 62-64.

Bearden, H. J., & Fuquay, J. W. (2000). Synchronization of Estrus, *Applied animal reproduction*. 5th edit., (pp. 223-230). Prentice-Hall, Inc.

Bergstein-Galan, T., Busato, E., Abreu, A., Bertol, M., Pereira, J., ... & Boakari, Y. (2018) Chapter 6-Reproductive Biotechnology in Animal Production. *Reproduction in Farm Animals* (pp. 138–154). e-book Edition, Bibliotex Digital Library.

Bisinotto, R. S., Lean, I. J., Thatcher, W. W., & Santos, J. E. P. (2015). Meta-analysis of progesterone supplementation during timed artificial insemination programs in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 98(4), 2472-2487.

Bleul, U., Hollenstein, K., & Kähn, W. (2005). Laparoscopic ovariectomy in standing cows. *Animal Reproduction Science*, 90(3-4), 193-200.

Bó, G. A., & Menchaca, A. (2023). Prohibition of hormones in animal reproduction: what to expect and what to do?. *Animal Reproduction*, 20, e20230067.

Boisdon, A. (2023). *Evolution des méthodes de stérilisation chirurgicale chez la vache laitière, techniques et moyens pour concilier impératifs de bien-être et minoration des risques per et post-opératoires*. Sciences du Vivant [q-bio]. dumas-04211443 thèse de doctorat vétérinaire

Byerley, D. J., Staigmiller, R. B., Berardinelli, J. G., & Short, R. E. (1987). Pregnancy rates of beef heifers bred either on puberal or third estrus. *Journal of animal science*, 65(3), 645-650.

Chastant-Maillard S. (2014). *Practical guide to bovine reproduction management*. Intervet Schering Plough Animal Health

Chastant-Maillard, S. (2006). *Is there a future for pharmaceutical management of cow reproduction: European perspective*. Proc WBC, Nice, France, 282-291.

Choudhary, S. (2018). *Effect of Biostimulation on Puberty and Reproductive Status of Growing Sahiwal Heifers*. Doctoral dissertation. National Dairy Research Institute

Copeland, D. D., Schultz, R. H., & Kemtrup, M. E. (1978). Induction of abortion in feedlot heifers with cloprostenol (a synthetic analogue of prostaglandin F<sub>2</sub>α): a dose response study. *The Canadian Veterinary Journal*, 19(2), 29-32.

da Costa Marciel, L. S. (2010). *Protocolos de Sincronização de Cio em Bovinos: Avaliação da Resposta a um Esquema Ovsynch Modificado em Vacas de Leite*. Master's thesis, Universidade de Tras-os-Montes e Alto Douro.

Day, M. L., & Nogueira, G. P. (2013). Management of age at puberty in beef heifers to optimize efficiency of beef production. *Animal frontiers*, 3(4), 6-11.

De la Sota, R.L. & Dominguez, G. (2014) Applying ultrasound to the reproductive management and diagnosis of reproductive diseases in dairy cows. *Spermova*, 4(1) 01 – 09.

Diskin, M. G., Austin, E. J., & Roche, J. F. (2002). Exogenous hormonal manipulation of ovarian activity in cattle. *Domestic animal endocrinology*, 23(1-2), 211-228.

Duclos, P. & Chastant-Maillard S. (2001) La castration de la vache par la méthode de Chappat. *Point Veterinaire*, 32,25-27.

Duittoz, A. H., Tillet, Y., Le Bourhis, D., & Schibler, L. (2018). The timing of puberty (oocyte quality and management). *Animal Reproduction*, 13(3), 313-333.

Estill, C. T. (2021). Initiation of puberty in heifers. In: Hopper R.M. (Ed). *Bovine Reproduction*. 2nd Edit. (pp. 258-268). Wiley-Blackwell

Fiol, C., & Ungerfeld, R. (2016). Positive effects of biostimulation on luteinizing hormone concentration and follicular development in anestrus beef heifers. *Journal of Animal Science*, 94(3), 971-977.

Garza, V., West, S. M., & Cardoso, R. C. (2023). Gestational and postnatal nutritional effects on the neuroendocrine control of puberty and subsequent reproductive performance in heifers. *Animal*, 17, 100782.

Gasser, C. L., Behlke, E. J., Grum, D. E., & Day, M. L. (2006). Effect of timing of feeding a high-concentrate diet on growth and attainment of puberty in early-weaned heifers. *Journal of Animal Science*, 84(11), 3118-3122.

Gómez, J. A. (2016). Castración de la vaca: ovariectomía. *Afriga*, 125, 68- 70.

Gordon, I. (2017). Controlling oestrus and ovulation In: Gordon I. (Ed). *Reproductive Technologies in Farm Animals*, 2nd edit. (pp.140-161). CABI Pub.

Gulia, N., & Singh, A. K. (2025) Reproductive Management of Dairy Animals through Estrus Synchronization. *Vet Aumnus*, 47(2) 15-24.

Gupta, S. K., Singh, P., Shinde, K. P., Lone, S. A., Kumar, N., & Kumar, A. (2016). Strategies for attaining early puberty in cattle and buffalo: A review. *Agricultural Reviews*, 37(2), 160-167.

Gündal Çörekci, Ş., Kömür Velioglu, E., & Saç Toker, N., (2025) Seksüel Senkronizasyon In: *Suni Tohumlama ve Doğum* (pp. 48-62). Milli Eğitim Bakanlığı Yayınları

Helbling, I. M., Karp, F., Cappadoro, A., & Luna, J. A. (2020). Design and evaluation of a recyclable intravaginal device made of ethylene vinyl acetate copolymer for bovine estrus synchronization. *Drug Delivery and Translational Research*, 10(5), 1255-1266.

Henricks, D. M., Rawlings, N. C., Ellicott, A. R., Dickey, J. F., & Hill, J. R. (1977). Use of prostaglandin F2 $\alpha$  to induce parturition in beef heifers. *Journal of Animal Science*, 44(3), 438-441.

Hernández-Coronado, C., Rosales-Torres, A., Vázquez-López, S., & Guzmán-Sánchez, A. (2023). Synchronization of estrus and ovulation in bovine females. Endocrine bases and treatments used. *Abanico Veterinario*, 13, 1-37.

Imwalle, D. B., Fernandez, D. L., & Schillo, K. K. (2002). Melengestrol acetate blocks the preovulatory surge of luteinizing hormone, the expression of behavioral estrus, and ovulation in beef heifers. *Journal of Animal Science*, 80(5), 1280-1284.

Islam, R. (2011). Synchronization of estrus in cattle: A review. *Veterinary World*, 4 (3), 136–141.

Jeyakumar, S., Balasubramanian, S., Vedamurthy, G. V., Lavanya, M., Chethan, H. S., Kumaresan, A., & Ramesha, K. P.

(2022). Advances in estrous synchronization and timed breeding programs for fertility enhancement in cattle and buffaloes. In: *Current Concepts in Bovine Reproduction* (pp. 119-167). Springer Nature Singapore.

Johnson, S. K., Funston, R. N., Hall, J. B., Lamb, G. C., Lauderdale, J. W., Patterson, D. J., & Perry, G. A. (2010). *Protocols for synchronization of estrus and ovulation*. Proceedings Applied Reproductive Strategies in Beef Cattle San Antonio, TX, 262-270.

Julanov, M., Jumatayeva, K., Koibagarov, K., Tagayev, O., Baitlessov, Y., & Julanova, N. (2024). Improving the efficiency of estrus synchronization in cows. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, 11(1), 100–106.

Karuppannan, C., Sivaraj, M., Kumar, J. G., Seerangan, R., Balasubramanian, S., & Gopal, D. R. (2017). Fabrication of progesterone-loaded nanofibers for the drug delivery applications in bovine. *Nanoscale Research Letters*, 12(1), 116.

Kasimanickam R. 2021. Pharmacological Intervention of Estrous Cycles. In: M. Hopper R, (Ed). *Bovine Reproduction*. 2nd Edit. (pp. 458–470). John Wiley & Sons, Inc.

Kasimanickam, R., Harting, Q., Hanson, R., & Boler, R. (2025). Estrus and ovulation synchronization strategies in beef cattle. *Clinical Theriogenology*, 17, 9-23.

Kask, K., Königsson, K., Kindahl, H., & Gustafsson, H. (2001). Clinical and endocrine investigations after dexamethasone and prostaglandin induced premature parturition—A Case Report. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 42(2), 307-310.

King, J.M. (2015). *A contraceptive vaccine for cattle*. PhD Thesis, School of Veterinary Science, The University of Queensland.

Ko, B. H., Park, D. G., & Lee, W. J. (2022). Postoperative observation of spaying with the silicon ring on the ovaries in heifers: A retrospective study in 28 cases. *Veterinary Sciences*, 9(11), 643.

Kolachi, H. A., Zhang, X., Rahimoon, M. M., Shahzad, M., Oluwaseun, A. J., Panhwar, M. I., ... & Zhao, X. (2025). Fixed-time artificial insemination technology in buffaloes: a review. *Frontiers in Veterinary Science*, 12, 1586609.

Kouamo, J. (2017). Current concepts for estrus synchronization in bovine. *Revue Marocaine des Sciences Agronomiques et Vétérinaires*, 5(4), 456-462.

Lansford, A. (2018). *Supplementation and reproductive strategies for beef females as part of a may-calving herd in the Nebraska Sandhills*. Theses and Dissertations in Animal Science. Master's thesis, University of Nebraska-Lincoln, USA.

Laven, R. (2019). Pharmacological agents in the control of reproduction. In: Noakes, D.E., Parkinson, T.J. England, G.C.W. (Eds.). *Veterinary Reproduction and Obstetrics*, 10th edit. (pp. 157-166). Elsevier, Ltd.

Lopes, A. L. M. (2025). *Reproductive performance of prepubertal yearling Bos indicus heifers submitted to programs for induction of ovulation prior to a timed-artificial insemination protocol*, Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo.

Madureira, A. M. L., Polsky, L. B., Burnett, T. A., Silper, B. F., Soriano, S., Sica, A. F., ... & Cerri, R. L. A. (2019). Intensity of estrus following an estradiol-progesterone-based ovulation synchronization protocol influences fertility outcomes. *Journal of Dairy Science*, 102(4), 3598-3608.

Mansell, P. D., Cameron, A. R., Taylor, D. P., & Malmo, J. (2006). Induction of parturition in dairy cattle and its effects on

health and subsequent lactation and reproductive performance. *Australian Veterinary Journal*, 84(9), 312-316.

Mansour, H. A. E. H. (2025). Integration of assisted reproductive technologies and artificial intelligence for optimizing fertility and genetic selection in livestock production. *Discover Applied Sciences*, 7(10), 1143.

Mapletoft, R. J., Bó, G. A., Baruselli, P. S., Menchaca, A., & Sartori, R. (2018). Evolution of knowledge on ovarian physiology and its contribution to the widespread application of reproductive biotechnologies in South American cattle. *Animal Reproduction*, 15(Suppl 1), 1003–1014.

Murugavel, K., Yániz, J. L., Santolaria, P., López-Béjar, M., & López-Gatius, F. (2003). Prostaglandin based estrus synchronization in postpartum dairy cows: An Update. *Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 1(1), 51-65.

Nakayama, S., Nakamitsu, D., Aomori, D., Ohigashi, S., Nishino, O., & Tose, S. (2025). A novel method for parturition induction in cattle using vaginal wall stimulation. *Theriogenology*, 245, 117522.

Pal, P., Aggarwal, A., & Deb, R. (2022). Effects of photoperiod on reproduction of cattle: a review. *Biological Rhythm Research*, 53(12), 1950-1960.

Patterson, D. J., Busch, D. C., Leitman, N. R., Wilson, D. J., Mallory, D. A., & Smith, M. F. (2007). Estrus synchronization protocols for heifers. *Proc Applied Reproductive Strategies in Beef Cattle*, Billings, MT, 63-97.

Patterson, D. J., Kojima, F. N., & Smith, M. F. (2003). Methods to synchronize estrous cycles of postpartum beef cows with melengestrol acetate. *The Professional Animal Scientist*, 19(2), 109-115.

Patterson, D. J., Schafer, D. J., & Smith, M. F. (2005). Review of estrus synchronization systems: MGA. Proceedings, *Applied Reproductive Strategies in Beef Cattle* November, 12. Lexington, Kentucky

Patterson, D. J., Thomas, J. M., Abel, J. M., Bishop, B. E., Locke, J. W. C., & Decker, J. E. (2016). Control of estrus and ovulation in beef cows. In: *Applied Reproductive Strategies in Beef Cattle-Conference Proceedings*. September, Des Moines, Iowa. pp. 7-8.

Peiró, J. R., Nogueira, G. M., Nogueira, G. P., Perri, S. H., & Cardoso, D. (2009). Ovariectomy by left flank approach in prepubertal Nelore (*Bos indicus*) heifers. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 73(3), 237–240.

Petherick, J. C. (2005). Animal welfare issues associated with extensive livestock production: The northern Australian beef cattle industry. *Applied Animal Behaviour Science*, 92(3), 211-234.

Prado, T. M., Schumacher, J., & Dawson, L. J. (2016). Surgical procedures of the genital organs of cows. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 32(3), 727-752.

Purohit G.N., Shekher C., Kumar P. & Solanki K. 2012. Induced termination of pregnancy in domestic farm animals. *Iranian Journal of Applied Animal Science*. 2(1), 1-12.

Purohit, G. (2010). Parturition in domestic animals: A review. *Webmed Central Reprod*, 1, 10.

Rabiee, A. R., Lean, I. J., & Stevenson, M. A. (2005). Efficacy of Ovsynch program on reproductive performance in dairy cattle: A meta-analysis. *Journal of Dairy Science*, 88(8), 2754-2770.

Rekwot, P. I., Ogwu, D., Oyedipe, E. O., & Sekoni, V. O. (2001). The role of pheromones and biostimulation in animal reproduction. *Animal Reproduction Science*, 65(3-4), 157-170.

Rius, A. G., Connor, E. E., Capuco, A. V., Kendall, P. E., Auchtung-Montgomery, T. L., & Dahl, G. E. (2005). Long-day photoperiod that enhances puberty does not limit body growth in Holstein heifers. *Journal of Dairy Science*, 88(12), 4356-4365

Romano J.E. (2026) Hormonal Control of Estrus in Cattle. In *Merck Veterinary Manual Online*. Merck & Co., Inc.,. <https://www.merckvetmanual.com/management-and-nutrition/hormonal-control-of-estrus/hormonal-control-of-estrus-in-cattle>. Accessed 11 Haziran 2026.

Sahoo, J. K., Das, S. K., Sethy, K., Mishra, S. K., ... & Sahoo, S. P. (2017). Comparative evaluation of hormonal protocol on the performance of crossbred cattle. *Tropical Animal Health and Production*, 49(2), 259-263.

Santos, J. E., Galvão, K. N., Cerri, R. L., Chebel, R., & Juchem, S. O. (2003). Controlled breeding programs for reproductive management. *Advances in Dairy Technology*, 15, 49-68.

Sartori, R., Alves, R. L. O. R., & Lopes, A. L. M. (2024). Induction of puberty vs. induction of ovulation using steroid hormones in beef heifers: a comprehensive review. *Animal Reproduction*, 21(3), e20240072.

Sharma, M. (2014). Induced Parturition in Two Cows-A Requirement to Treat Periparturient Complications. *Intas Polivet*, 15(2), 295-298.

Shukla, S. P., Pandey, A., & Nema, S. P. (2008). Emergency induction of parturition in buffaloes. *Buffalo Bull*, 27(1), 148-53.

Singha, S., & Pal, P. (2019). Induction of parturition in cattle. *Agriallis*, 5, 16-19.

Thakur, A. (2018). *Induction of Parturition in the Dairy Animals—a Comparative Study of Various Treatments Protocols*

Thesis. Doctoral dissertation, Chaudhary Sarwan Kumar Himachal Pradesh Krishi Vishvavidyalaya.

Thatcher, W. W., Bilby, T. R., Bartolome, J. A., Silvestre, F., Staples, C. R., & Santos, J. E. P. (2006). Strategies for improving fertility in the modern dairy cow. *Theriogenology*, 65(1), 30-44.

Thatcher, W. W., de, L. S. R., Schmitt, E. J., Diaz, T. C., Badinga, L., Simmen, F. A., ... & Drost, M. (1996). Control and management of ovarian follicles in cattle to optimize fertility. *Reproduction, Fertility and Development*, 8(2), 203-217.

Welch, R. A. S., Day, A. M., Duganzich, D. M., & Featherstone, P. (1979). Induced calving: a comparison of treatment regimes. *New Zealand Veterinary Journal*, 27(9), 190-194.

West, S., Garza, V., & Cardoso, R. (2024). Puberty in beef heifers: effects of prenatal and postnatal nutrition on the development of the neuroendocrine axis. *Animal Reproduction*, 21(3), e20240048.

Wiltbank, J. N., Trevino, R., Villalon, A., & Crenshaw, D. (1984). Incidence of retained placenta following induction of parturition with corticoids or prostaglandins. *Theriogenology*, 21(3), 427-434.

Xu, Z. Z. (2011): Reproduction, Events and Management. Control of Estrous Cycles: Synchronization of Estrus. In: Fuquay, J. W. (Ed). *Encyclopedia of Dairy Sciences*, 2nd edit., (p. 448-453). Elsevier, Ltd.

Xu, Z. Z., Burton, L. J., & Macmillan, K. L. (1997). Reproductive performance of lactating dairy cows following estrus synchronization regimens with PGF<sub>2</sub> $\alpha$  and progesterone. *Theriogenology*, 47(3), 687-701.

Yapura, M. J., Mapletoft, R. J., Pierson, R. A., Singh, J., & Adams, G. P. (2016). Synchronization of ovulation in cattle with an

aromatase inhibitor–based protocol. *Theriogenology*, 85(8), 1382-1389.; Boudaoud, A. (2023). Timed artificial insemination protocols in dairy cattle: Functioning, shortcomings, and improvements. *Czech Journal of Animal Science*, 68(6), 231-244.

Yessa, E. Y., Wientarsih, I., Ulum, M. F., Purwantara, B., & Amrozi, A. (2024)The potential of biodegradable polymers: Chitosan, polyethylene glycol, and Polycaprolactone as materials for progesterone intravaginal devices. *Livestock and Animal Research*, 22(1), 11-24.

Yıldız A. (2025). İneklerde kontraseptif yöntemler, Hatipoğlu F., (Ed.) *Sağlık Bilimlerinde Yeni Kavramlar ve İleri Çalışmalar*, (Pp.142-164). All Sciences Academy Yayın.

Yildiz, A. (2009). Induction of parturition in cows with misoprostol. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 8(5), 876-879.

Yizengaw, L. (2017). Review on estrus synchronization and its application in cattle. *International Journal of Advanced Research in Biological Sciences*, 4(4), 67-76.

## BÖLÜM 2

# SIĞIRLARDA UTERUS MİKROBİYOTASI VE POSTPARTUM DEĞİŞİKLİKLERİ

**Ebrar Yiğit<sup>1</sup>**  
**Gökhan Bozkurt<sup>2</sup>**  
**İbrahim Taşal<sup>3</sup>**

### 1. GİRİŞ

#### 1.1. Problemin Tanımı ve Geleneksel Görüşün Yıkılması

##### 1.1.1. Geleneksel "Sterilite" Görüşü ve Sınırları

Üreme biyolojisi ve obstetrik alanında uzun yıllar boyunca kabul gören temel bilimsel yaklaşım memelilerin dişi üreme kanallarının ve sağlıklı bir gebelik sürecinin mikroorganizmalardan tamamen izole edilmiş bir ortamda gerçekleştiği yönündeydi (Appiah ve ark., 2020; Agostinis ve ark., 2019).

---

<sup>1</sup> Veteriner Hekim, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Burdur/Türkiye ORCID: 0009-0000-0405-4419 Mail: ebrarygit409@gmail.com

<sup>2</sup> Doç. Dr, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Burdur/Türkiye ORCID: 0000-0003-1837-4492 Mail: gokhanbozkurt325@gmail.com

<sup>3</sup> Prof. Dr, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Burdur/Türkiye ORCID: 0000-0003-4632-3115 Mail: ibrahimtasal@mehmetakif.edu.tr

Vajinadaki yoğun bakteri popülasyonuna rağmen rahim ağzı mukusunun aşılmaz bir fizyolojik bariyer işlevi görerek endometriyumun sterilitesini koruduğuna inanılmaktaydı (Bardos ve ark., 2020). Aynı varsayım gebelik süreci için de geçerli sayılmış, plasentanın embriyoyu mikrobiyal geçişlerden koruyan kusursuz bir kalkan olduğu ve fetüsün anne karnında tamamen steril bir şekilde geliştiği düşünülmüştür (Messman ve Lemley, 2023; Stinson ve ark., 2019).

Bilim dünyasına derinlemesine yerleşen bu kesin ön kabuller sebebiyle uterus içi mikrobiyom dinamiklerine odaklanan araştırmalar uzun bir dönem boyunca oldukça sınırlı kalmıştır (Bardos ve ark., 2020). Bu köklü dogmanın bilimsel literatürde uzun süre sarsılmadan varlığını sürdürmesinin temelinde geçmiş yıllarda bilim insanlarının karşılaştığı metodolojik ve teknolojik kısıtlamalar yattığı bildirilmektedir (Appiah ve ark., 2020).

Geçmişte mikroorganizmaların tespiti ve tanımlanması neredeyse tamamen geleneksel laboratuvar kültür yöntemlerine dayanıyordu (Zangirolamo ve ark., 2024). Ancak standart in vitro kültür teknikleri doğadaki mevcut mikroorganizmaların yalnızca metabolik gereksinimleri karşılanabilen çok küçük bir kısmının (yaklaşık %5'inin) üretilmesine olanak tanıdığı için dokulardaki gerçek mikrobiyal çeşitlilik ve karmaşıklık yıllarca büyük ölçüde gözden kaçırılmıştır (Zangirolamo ve ark., 2024; Bardos ve ark., 2020).

Veteriner hekimlik ve özellikle sığır üreme sağlığı alanındaki erken dönem araştırmalar da aynı laboratuvar kısıtlamalarının gölgesinde yürütülmüştür (Kekeç ve ark., 2019; Kudo ve ark., 2021).

Süt sığırlarında doğum sonrası gelişen uterus enfeksiyonlarının kökenini araştıran bu klasik çalışmalar metritis tanısı almış hayvanlardan *Escherichia coli*, *Fusobacterium necrophorum* ve *Trueperella pyogenes* gibi spesifik patojenleri izole

etmeyi başarmıştır (Gupta ve ark., 2024; Santos ve Bicalho, 2012). Buna karşın çevredeki ve dokulardaki mikroorganizmaların %99'undan fazlasının standart kültür koşullarında yetiştirilememesi, metritis ve endometritis gibi hastalıkların etiyojisinde rol oynayan asıl mikrobiyal ekosistemin tam anlamıyla aydınlatılmasını engellemiştir (Santos ve Bicalho, 2012).

### **1.1.2. Steril Uterus İnancının Yıkılması**

Gelişen yeni dizileme teknolojileri, üreme biyolojisinde uzun yıllardır sarsılmaz bir dogma olarak kabul edilen sterilite görüşünün yıkılmasını beraberinde getirmiştir (Bardos ve ark., 2020). Güncel mikrobiyom çalışmaları bu eski teorileri ciddi şekilde sorgulayarak tarihsel bağlamda tamamen kısırlıkla ilişkilendirilen vücut bölgelerinin aslında kendilerine has mikrobiyomlarla kolonize olduğunu ortaya koymuştur (Appiah ve ark., 2020). Örneğin plasenta, endometriyum, akciğer ve mesane gibi dokuların düşük yoğunlukta da olsa benzersiz mikrobiyal topluluklara ev sahipliği yaptığı gösterilmiştir (Agostinis ve ark., 2019). Bu veriler ışığında gebelik sürecindeki uterusun steril bir ortam olmadığı gerçeği netleşmiştir (Adnane ve Chapwanya, 2024). Nitekim sığırlar üzerinde yapılan değerlendirmeler de uterusun henüz ilk suni tohumlama aşamasında bile steriliteden uzak olduğunu göstermektedir (Moore ve ark., 2019).

Dişi üreme sistemi boyunca devam eden mikrobiyota sürekliliği, ortamın steril olmadığını ve kommensal bakterilerin endometriyuma adapte olarak uterus hücreleri üzerinde doğrudan etkili olabildiğini doğrulamaktadır (Appiah ve ark., 2020). Özellikle sığırların üreme kanallarında doğum öncesi erken dönemlerden itibaren çeşitli bulaşma yollarıyla mikroorganizmaların yaşamaya başladığı bildirilmektedir (Messman ve Lemley, 2023). Genital mikrobiyomun bu kadar erken yaşlarda şekillenmesi sürecinde öncü

fetal mikrobiyotanın kolonizasyonu annenin gebelikteki beslenme düzeninden dahi etkilenmektedir (Messman ve Lemley, 2023).

Bugüne kadar yürütülen araştırmalar sayesinde vajina ve uterus gibi alanların kendilerine özgü, dokuya spesifik mikrobiyomları detaylıca haritalandırılmıştır (Gupta ve ark., 2024). Düve ve ineklerin uterus mikrobiyotasında *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* ve *Tenericutes* gibi temel filumların varlığı tespit edilmiştir (Gupta ve ark., 2024). Geçmişteki çalışmalar mikroorganizmalara genellikle hastalıklara yol açan patolojik bir pencereden bakarken günümüzde konak-mikroorganizma ilişkisine dair anlayış bu canlıların yararlı ve hatta hayati bir öneme sahip olduğu yönünde değişmiştir (Zangirolamo ve ark., 2024). Farklı dokulardaki bu benzersiz mikrobiyal yapıların keşfedilmesi, hastalık risk faktörlerinin metagenomik araçlarla önceden tespit edilmesine olanak tanıyarak hayvan sağlığı ve üretimi üzerinde doğrudan koruyucu bir etki yaratma potansiyeli taşımaktadır (Bicalho ve ark., 2017a, b).

## **2. SIĞIRLARDA POSTPARTUM DÖNEM FİZYOLOJİSİ VE UTERUS İNVOLÜSYONU**

### **2.1. Puerperiumun Tanımı ve İnvölüsyonun Fizyolojik Aşamaları**

Doğum sonrası (postpartum) dönemi, hem genital organların gebelik öncesi fizyolojik ve anatomik yapısına geri dönmesini ve hem de annenin doğum sonrası genel sağlığını bütünüyle yeniden kazanmasını kapsayan süreci ifade etmektedir (Elmetwally, 2018; Ningsih, 2021). Doğum sonrası dönemde şekillenen uterus involüsyonu; uterusun morfolojik, yapısal ve fonksiyonel olarak gebelik öncesi fizyolojik durumuna dönmesini sağlayan kritik bir süreçtir ve bu evrenin başarıyla tamamlanması, östrus siklusunun yeniden başlaması ile optimal fertilitte düzeyine ulaşılması açısından

hayati önem taşımaktadır (Sharma ve Singh, 2020; Dai ve ark., 2023; Adnane ve Chapwanya, 2024).

Doğum sonrası dönem üzerine çalışan uzmanlar da uterusun küçülme sürecini olağan fertilitere dönüşün en temel adımı olarak kabul ederler (Sharawy ve ark., 2015). Uterus involüsyonu özetle kas miktarının ve uterus içi kan akımının düşmesi, endometriyum tabakasının yenilenmesi ve uterus boyutunun küçülmesiyle karakterize olan fizyolojik bir mekanizmadır (Lin ve ark., 2021).

Uterusun gerilemesi temelde birbirleriyle kesişen üç farklı aşamadan meydana gelir: ebadın küçülmesi, doku atılımı ve doku yenilenmesi (Thatcher ve ark., 1984). Hücre düzeyindeki bu işleyişte endotel hücreleri, makrofajlar ve düz kas hücreleri gibi miyometriyal yapılar otodigestasyon sayesinde sitoplazmik hacimlerini daraltır ve etraflarındaki kolajen ağını fagositoz yöntemiyle yıkıma uğrattırır (Dessouky, 1971). Doğumu takip eden ilk evrede dokunun atılması ve tamir edilmesi aynı anda yürütülür ancak ilerleyen günlerde tamir mekanizması ağırlık kazanır ve uterus mukozası baştan inşa edilir (Thatcher ve ark., 1984). Hassas bir şekilde kontrol edilen bu süreç; hücresel dökülme, nekroz, doku küçülmesi ve uterus kontraksiyonları gibi hem moleküler ve mikroskobik hem de gözle görülebilir değişimleri barındırır (Aires ve ark., 2025).

İneklerde postpartum periyot; ilk 9 günü kapsayan erken postpartum, yaklaşık 21 gün süren klinik postpartum ve ortalama 42 gün süren tam postpartum olmak üzere üç aşamada değerlendirilmektedir (Elmetwally, 2018). Doğumun ardından uterus hızla küçülmeye başlar ve bu dönemde miyometriyal tonus belirgin şekilde artar (Dessouky, 1971; Leslie, 1983). Uterusun gebelik öncesi fizyolojik boyutlarına dönüşü; kas liflerinin küçülmesi, damar yapılarının yeniden düzenlenmesi ve endometriyal dokunun yenilenmesiyle karakterize edilen çok yönlü bir süreçtir (Thatcher ve ark., 1984). Normal koşullarda involüsyonun büyük bölümü doğumdan sonraki ilk 3-4 hafta içinde

tamamlanmakta olup, uterusun tam olarak toparlanması yaklaşık 40-45 günü bulmaktadır (Adnane ve Chapwanya, 2024). Bu nedenle involüsyon değerlendirmesi belirli günlere ait sabit cornu uteri çapının ölçülerinden ziyade uterusun genel morfolojik küçülmesi, tonus artışı ve klinik muayene bulguları üzerinden yapılmaktadır (dos Santos Breda ve Kozicki, 2015).

Biçimsel küçülmeyle birlikte seyreden vazokonstriksiyon ve ritmik kontraksiyonlar kan akımını azaltıp kas dokusunu gıdasız bırakır ve böylece uterus hacminin düşmesine neden olur (Ningsih, 2021). Buna karşın aynı süreç içinde uterus membranlarının tamiratında ihtiyaç duyulan kanı bölgeye ulaştırabilmek adına uterus arterinin çapında da hayati bir büyüme saptanır (Sharma ve Singh, 2020). Bu mekanizmada uterus düz kaslarını tetikleyerek kontraksiyon şiddetini yükselten hormonlar oksitosin (Ningsih, 2021) ve prostaglandin F<sub>2α</sub>'dır (Sharawy ve ark., 2015). Bu kasılmalar sayesinde loşiya daha hızlı atılırken miyometriyum hareketleri uterus içi atıkları dışarı tahliye ederek son derece etkili bir doğal savunma kalkanı oluşturmaktadır (Paisley ve ark., 1986; Földi ve ark., 2006).

Uterusun küçülmesi hijyenik ve steril bir şekilde ilerlemez; aksine uterusdeki doğal kontaminasyon ve fizyolojik düzeydeki inflamasyon aynı anda gerçekleşir (Levkut ve ark., 2002). Doğumu izleyen ilk bir haftalık periyotta uterus içinde yoğun bir bakteri artışı görülür ve uterus gerilemesi bu durumla beraber yürümektedir (Moore ve ark., 2019). Ne var ki bu bakteriyel bulaşma oldukça olağandır ve tek başına uterusun anatomik iyileşme sürecini sekteye uğratmaz (Földi ve ark., 2006). Tam tersine bu mikroorganizmaların temizlenmesi amacıyla uterus içine PMN'ler (polimorf çekirdekli lökositler) göç eder (Kudo ve ark., 2021) ve dokunun tamir olmasını destekleyen dengeli ve kuvvetli bir inflamasyon tepkisi tetiklenir (Appiah ve ark., 2020). Normal bir involüsyon evresi endometriyuma doğru yönelen ve tespit edilebilen bir inflamatuvar

hücre göçü ile tanımlanmaktadır (Aires ve ark., 2025). Uterus involüsyonu adeta bir tahterevalli mekanizmasıyla işler, bir yandan güçlü bir bağışıklık cevabı üretirken, diğer yandan olası bakteriyel enfeksiyonları önlemektedir (Földi ve ark., 2006).

## **2.2. Doku Yenilenmesi, Hücresel Savunma ve Bağışıklık Süreçleri**

İneklerde doğumun ardından uterusun toparlanma süreci, üreme yeteneğinin ve organ sağlığının yeniden tesis edilmesi amacıyla çok yönlü yapısal ve bağışıklık sistemiyle ilgili dönüşümleri kapsar (Aires ve ark., 2025). Uterusun eski haline dönmesi; hacimsel daralma, dokuların atılması ve hücrelerin yenilenmesi olmak üzere birbiriyle iç içe geçmiş üç temel aşamadan meydana gelir (Thatcher ve ark., 1984). Süt sığırlarında bu toparlanma evresi yalnızca uterusdaki bağ doku liflerinin parçalanmasıyla sınırlı kalmayıp uterus iç zarının hücresel düzeyde yeniden inşasını da barındırır (Dai ve ark., 2023). Bu dönemde uterus duvarındaki bağlantı noktalarının doku ölümü yaşayarak dökülmesi ve bunun sonucunda loşiya adı verilen akıntının ortaya çıkması gibi olaylar gözlemlenir (Leslie, 1983).

Doğumu takip eden ilk günlerde hücre yıkımı ve yenilenmesi aynı anda ilerlerken ilerleyen günlerde onarım faaliyetleri ağırlık kazanarak uterus iç yüzeyini bütünüyle yeniler (Thatcher ve ark., 1984). Uterus iç zarının yüzey hücrelerindeki iyileşme, ağır tahribat olmayan kısımlarda doğar doğmaz tetiklenir ve karüncüller arasındaki boşluklarda yaklaşık sekizinci günde son bulur (Elmetwally, 2018). Uterusu besleyen damarların genişlemesi; dokuların onarılması, organın küçülmesi ve yumurtalıkların tekrar aktifleşebilmesi için ihtiyaç duyulan yoğun kan akışını garanti altına alır (Sharma ve Singh, 2020). Ek olarak östrojen hormonu, uterus kaslarına ve zarlarına giden kan miktarını yükselterek hasarlı

alanların hızla iyileşmesi ve gelişmesi için elzem olan besin desteğini sunar (Sheldon ve ark., 2003; Dai ve ark., 2023).

Uterusun toparlanması aslında mikroorganizmalardan arındırılmış bir mekanizma olsa da doğum eylemi, doku döküntüleri ve loşiya akıntısı gibi faktörler enfeksiyon ajanlarının üremesi için oldukça uygun bir ortam yaratmaktadır (Levkut ve ark., 2002). Bu durum ortamdaki veya bağışıklık hücreleri tarafından taşınan bakterilerin doğum sonrası dönemde uterus boşluğuna kolayca ulaşmasına imkân tanır (Jeon ve ark., 2017; Gupta ve ark., 2024). Uterusun bu evrede bakterilerle karşılaşması yaygın bir durumdur ve tek başına üreme kanalının yapısal olarak iyileşmesine engel teşkil etmez (Földi ve ark., 2006). Ancak üreme organının sağlıklı bir şekilde onarılabilmesi ve mikroplardan hızlıca arındırılabilmesi için vücudun dengeli ve etkili bir yangısal tepki vermesi şarttır (Appiah ve ark., 2020).

Vücudun ilk bariyeri konumundaki doğal bağışıklık sistemi; koruyucu salgılar, antimikrobiyal proteinler ve savunma hücrelerinden oluşan kapsamlı bir ağıdır (Galvão ve ark., 2012; Gupta ve ark., 2024). Uterus iç zarı, zararlı mikroorganizmaları tanıyıp bölgesel yangı başlatabilen kalıp tanıma reseptörleri (PRR) adı verilen özel bir hücresel savunma mekanizması barındırmaktadır (Bardos ve ark., 2020). Bu toparlanma süreci adeta bir denge mekanizmasıdır, normal şartlar altında uterusun doğal savunma araçları bakteriyel baskınları başarıyla bertaraf edebilir (Földi ve ark., 2006).

Lökositler, doğum eylemi yaklaşırken ve hemen sonrasında yüksek yoğunluklu olarak uterus dokusuna geçiş yapar (Gupta ve ark., 2024). Sorunsuz bir toparlanma süreci, dokuların düzenli bir biçimde yenilenmesi ve uterus zarına belirgin bir bağışıklık hücresi göçünün yaşanmasıyla ayırt edilir (Aires ve ark., 2025). Ortama gelen bu savunma hücreleri, uterus damarları ve kas dokusu üzerinde kritik uyarıcı etkilere sahip kimyasal sinyallerin ana üreticisidir

(Temel ve Büyük, 2026). Zararlı patojenlere karşı atılan ilk adım genellikle antikorla işaretlenmemiş bakterilerin nötrofiller ve benzeri savunma hücreleri tarafından doğrudan yutulularak yok edilmesidir (Földi ve ark., 2006). Patojenleri yutan makrofaj ve nötrofil gibi hücreler; hedefi tespit etme, tutunma, içine alma ve parçalama adımlarını sırasıyla uygulayarak enfeksiyon etkenlerini temizler (Aires ve ark., 2025). Yapılan araştırmalar makrofajların uterus kas tabakasının eski boyutuna dönmesi aşamasında hücreler arası atık materyalleri sindirerek aktif bir temizlik görevi üstlendiğini göstermektedir (Dessouky, 1971). İneklerde uterusun sağlıklı şekilde yenilenmesi için hücre dışı yapının düzenlenmesi elzemdir ve bu süreçte çeşitli makrofaj grupları sürekli bir iş birliği halindedir (Aires ve ark., 2025). Dokuların yıkılıp yeniden yapıldığı evrelerde bölgede yoğunlaşan belirli makrofajların, atıkların temizlenmesi ve yapının düzenlenmesinde kilit bir rolünün olduğu düşünülmektedir (Agostinis ve ark., 2019).

Üreme organlarındaki doğal mikroorganizma florasının zararlı bakterilerin baskılanmasında ve lokal bağışıklık yanıtlarının şekillenmesinde önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir (Adnane ve Chapwanya, 2024). Çeşitli çalışmalar genital mikrobiyotadaki dengesizliklerin uterus enfeksiyonlarına yatkınlığı artırabileceğini, dengeli bir mikrobiyal yapının ise enfeksiyonlara karşı koruyucu etki gösterebileceğini ortaya koymuştur (Kekeç ve ark., 2019). Bu nedenle konak ile genital bölgedeki yararlı bakteriler arasındaki uyumlu etkileşimin patojenlerin dokuya yerleşmesini sınırlayan temel savunma mekanizmalarından biri olduğu düşünülmektedir (Zangirolamo ve ark., 2024). Ayrıca bu yerel mikrobiyota, sitokinler ve diğer immün düzenleyici moleküllerin salınımını etkileyerek bölgesel bağışıklık süreçlerinin sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır (Adnane ve Chapwanya, 2024). Yararlı probiyotik bakteriler; koruyucu salgıların artırılması, doku bariyerlerinin güçlendirilmesi ve hücresel savunmanın optimize edilmesi gibi

çeşitli yollarla hastalık yapıcı mikroplarla mücadele eder (Appiah ve ark., 2020). Elde edilen veriler, ineklerde uterus zarı iltihaplarının ve enfeksiyonlarının kontrol altına alınmasında laktik asit bakterilerinin son derece etkili olabileceğini ortaya koymaktadır (Genís ve ark., 2016). Oluşan bu koruma kalkanı, zararlı mikroorganizmaları yok etmeye odaklanan hem doğal hem de adaptif bağışıklık yanıtlarını içererek uterusun sağlığına kavuşmasını kolaylaştırmaktadır (Appiah ve ark., 2020).

### **3. SIĞIRLARDA UTERUS MİKROBİYOTASININ FİZYOLOJİK KÖKENLERİ VE POSTPARTUM DÖNÜŞÜMÜ**

#### **3.1. Uterus Florasının Kökenleri ve Endojen Taşınma Yolları**

Gebelik sürecinde uterusun doğuma kadar tamamen steril kaldığına dair klasik inancın yerini bu organın kendine özgü bir mikrobiyal florası olduğu düşüncesi almaktadır (Moore ve ark., 2017). Geçmişte uterus içi enfeksiyonların yalnızca vajinal yolla aşağıdan yukarıya doğru bulaştığı savunulurken güncel araştırmalar mikroorganizmaların sindirim sisteminden de uterusa ulaşabildiğini kanıtlayarak bu eski yargıyı yıkmaktadır (Appiah ve ark., 2020). Dolayısıyla uterus dokusundaki mikrobiyal kolonizasyonun sadece vajinal yolla gerçekleşebileceği yönündeki geçmiş iddialar geçerliliğini yitirdiği ifade edilmiştir (Walker ve ark., 2017). Bilimsel çevrelerdeki bu köklü bakış açısı değişikliği, mikrobiyoloji alanında "endojen yol hipotezi" olarak adlandırılan yeni bir teorinin doğmasını sağlamıştır (Appiah ve ark., 2020).

Güncel verilere göre mikroorganizmalar genital sisteme tek bir rotadan değil, sindirim ve ağız florasındaki ajanların kan damarları vasıtasıyla taşınması ile vajinadaki bakterilerin uterus ağzından yukarıya ilerlemesi gibi çeşitli yollarla giriş yapmaktadır (Luecke ve ark., 2022). Endojen mekanizmanın temel taşı olan kan dolaşımını sayesinde *Bacteroides*, *Porphyromonas* ve *Fusobacterium*

gibi bağırsak kaynaklı bakterilerin hematojen rota üzerinden uterusu geçiş yapabildiği ve sindirim florasının üreme sağlığını doğrudan etkilediği bildirilmiştir (Gupta ve ark., 2024; Jeon ve ark., 2017). Süt sığırları, kemirgenler ve insanlar üzerinde yürütülen klinik çalışmalar da uterus içinin kan yoluyla mikroorganizmalarca kolonize edildiğini göstermektedir (Messman ve Lemley, 2023). Bilhassa doğumun hemen ardından dolaşımında *Bacteroides*, *Porphyromonas* ve *Fusobacterium* gibi başlıca uterus patojenlerini içeren hastalık yapıcı etkenlerin tespit edilmesi sığırlardaki uterus enfeksiyonlarının hematojen yolla yayılabileceğinin en güçlü kanıtı olduğu kaydedilmektedir (Jeon ve ark., 2017).

Mikroorganizmaların kan akışı içindeki nakil süreçleri incelendiğinde bu ajanların dolaşım sisteminde ya bağımsız olarak süzüldüğü ya da monosit ve makrofaj gibi bağışıklık elemanlarının içine girerek hedef organ olan uterusu vardığı saptanmıştır (Gupta ve ark., 2024). İmmün sistem hücreleri nakil işleminde büyük önem taşır; lökositler ve dendritik hücreler bağırsak kökenli bakterileri bünyelerine alıp kan vasıtasıyla genital dokulara ulaştırabilmektedir (Bardos ve ark., 2020). Doğum eylemi mikrobiyal transfer için mükemmel koşullar sunarken bu süreçte uterusu akın eden lökositlerin ve makrofajların içinde saklanan bakteriler uterus boşluğuna yerleşmek için eşsiz bir fırsat yakalamakta ve kanamalarla birlikte floraya yeni bir tohumlama kaynağı oluşturmaktadır (Gupta ve ark., 2024).

Genital yola erişen bu mikroorganizma topluluğunun temel dış kaynakları sindirim kanalı ve oral bölge olup sığırlarda üreme sistemi enfeksiyonlarından sorumlu olan *Bacteroides* ve *Enterobacteriaceae* gibi etkenlerin aslen bağırsak veya dış ortam kökenli olduğu kabul edilmektedir (Adnane ve Chapwanya, 2022). İlgi çekici bir klinik detay olarak plasentadaki mikrobiyal profil, vajinal veya bağırsak florasından ziyade ağız içi mikrobiyotası ile çok daha yüksek bir benzerlik sergilemektedir (Aagaard ve ark.,

2014). Epitel doku bütünlüğünün bozulduğu sızdıran bağırsak sendromu veya dış eti iltihabı gibi rahatsızlıklarda sadece bağırsaklardan değil ağız içinden de dolaşım sistemine mikrobiyal sızıntı meydana gelebilmektedir (Gupta ve ark., 2024).

Gelişmiş genetik dizileme yöntemleri, sığırların genital kanallarında bu transferlerin sebep olduğu geniş çaplı mikrobiyal zenginliği doğrulamış ve dişi sığırların üreme organlarında en yoğun bulunan bakteri şubelerinin *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Actinobacteria* ve *Tenericutes* olduğu belirlenmiştir (Appiah ve ark., 2020). Herhangi bir sağlık sorunu bulunmayan hayvanlarda çoğunlukla *Firmicutes* ve *Proteobacteria* ana grupları ile faydalı kabul edilen *Lactobacillus* ve *Streptococcus* türleri hakim konumdadır (Adnane ve Chapwanya, 2024; Appiah ve ark., 2020). Diğer taraftan bağırsaktan kan aracılığıyla uterusu taşıyan ve metritise zemin hazırlayan zararlı grupta ise *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* ve *Trueperella* mikroorganizmaları baskın hale gelmektedir (Appiah ve ark., 2020). Sonuç itibarıyla üreme florasının kökeni geleneksel aşağıdan yukarıya bulaşma modelinden çok kan dolaşımı üzerinden gerçekleşen hematojen nakil ile açıklanmaktadır (Dera ve ark., 2024).

## **3.2. Uterus Mikrobiyotasının Doğal Profili ve Değişim Süreçleri**

### **3.2.1. Uterus Mikrobiyotası Hakkındaki Klasik ve Güncel Yaklaşımlar**

Geleneksel veteriner tıp anlayışında uterusun steril bir ortam olduğu kabul edilse de güncel bulgular sığırların uterus boşluğunda binlerce arkea ve kommensal bakteriden oluşan karmaşık bir ekosistemin varlığını kanıtlamıştır (Luecke ve ark., 2022). Mikroorganizmaların sadece hastalık etkeni olarak görüldüğü eski bakış açısı, yerini mukoza sağlığını destekleyen ve zararlı patojenlerin yerleşmesini kısıtlayan hayati kommensal canlıların kabulüne bırakmıştır (Zangirolamo ve ark., 2024). Bilimsel

beklentilerin aksine mikrobiyal çeşitliliğin ve tür zenginliğinin (Shannon indeksi) en yüksek seviyede olduğu grup enfeksiyonlu hayvanlar değil, klinik olarak sağlıklı ineklerdir (Santos ve Bicalho, 2012). Modern “shotgun metagenomik” taramalar, sağlıklı bir uterusun her bir örneğinde ortalama 256.425 adet cins düzeyinde bakteri dizisinin okunabildiğini göstermiştir (Basbas ve ark., 2023).

### **3.2.2. Sağlıklı Uterusun Mikrobiyal Profili ve Anatomik Dağılım Özellikleri**

Klinik açıdan sağlıklı sığırlarda, özellikle postpartum dönemde ve düşük biyokütleli uterin örneklerde yapılan 16S rRNA temelli analizlerde; *Fusobacteria*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Tenericutes* ve *Actinobacteria* filumlarının değişen oranlarda tespit edildiği bildirilmektedir (Santos ve Bicalho, 2012; Amat ve ark., 2022). Bu çalışmaların bir kısmında, *Proteobacteria* grubuna dahil olan ve henüz sınıflandırılmamış OTU1941 cinsinin sağlıklı kabul edilen endometriyum dokusunda belirgin bir mikrobiyal sinyal oluşturduğu gösterilmiştir (Tasara ve ark., 2023). Cins düzeyinde değerlendirildiğinde ise *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Coxiella*, *Porphyromonas* ve *Ureaplasma* gibi taksonların düşük yoğunluklarda da olsa sağlıklı kabul edilen uterin örneklerde bulunabildiği rapor edilmiştir (Amat ve ark., 2022; Tasara ve ark., 2023). Uterusun düşük biyokütleli bir ortam olması nedeniyle toplam bakteriyel yükün (16S rRNA kopyası/mL) genellikle  $10^4$  düzeyini aşmadığı belirtilmektedir (Metleva ve ark., 2022). Ayrıca mikrobiyal dağılımın anatomik bölgelere göre değişebildiği, örneğin uterus gövdesinde 72’ye kadar farklı cins tespit edilebilirken uterus boynuzunda bu çeşitliliğin yalnızca 7 cinsle sınırlı kalabildiği bildirilmiştir (Murga Valderrama ve ark., 2023). Bu bulgular, “sağlıklı uterus mikrobiyotası”nın homojen bir yapıdan ziyade dönem, örnekleme bölgesi ve kullanılan yöntemlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilen dinamik bir topluluk olduğunu ortaya koymaktadır.

### **3.2.3. Sağlıklı Florada Patojen Varlığı ve Bakteriyel Etkileşimler**

Doğum sonrası şekillenen enfeksiyonların temel sorumlusu olarak bilinen *E. Coli*, *Mycoplasma* ve *Ureaplasma* gibi etkenlere, sağlıklı ineklerin uterusunda da kayda değer miktarda rastlanabilmektedir (Bazzazan ve ark., 2025). Özellikle *Escherichia coli*, sağlıklı hayvanların ürogenital sisteminde doğal olarak bulunan bir mikroorganizmadır (Luque ve ark., 2017). Benzer şekilde *Trueperella*, *Acinetobacter* ve *Prevotella* gibi potansiyel patojenlerin aslında gebe ineklerin ve hatta hiç doğum yapmamış bakire düvelerin doğal florasında da mevcut olduğu tespit edilmiştir (Moore ve ark., 2017). Bu veriler, hastalıksız dokulardan izole edilen mikroorganizmaların “fırsatçı” bir karakter sergilediğini doğrulamaktadır (Sokolova ve ark., 2021). Sağlıklı ve subklinik endometritisli (SCE) hayvanlar arasındaki temel fark ise bakteri cinsleri arasındaki etkileşim ağının pozitif ve negatif korelasyonlarla örülü çok daha karmaşık bir yapı sunmasıdır (Pascottini ve ark., 2020).

### **3.2.4. Üreme Döngüsü ve Hormonal Değişimlerin Floraya Etkisi**

Uterustaki mikrobiyal kolonizasyonun temelleri, hayvanın henüz gebe kalmadığı üreme olgunluğu döneminden itibaren atılmaya başlanır (Moore ve ark., 2017). Östrojen (E2) ve progesteron (P4) hormonları, bu ekosistemdeki bakteri miktarını ve tür çeşitliliğini dengeleyen en önemli unsurlardır (Poole, 2026). Östrojenin yükseldiği fazlar faydalı kommensal bakterilerin çoğalmasını ve çeşitliliğin artmasını teşvik ederken; progesteronun hakim olduğu luteal faz ve gebelik sürecinde bu dinamiklerde bir azalma gözlemlenir (Adnane ve Chapwanya, 2024; Poole, 2026; Zangirolamo ve ark., 2024). Nitekim düşük progesteron seviyeleri yüksek *Firmicutes* oranlarıyla, yüksek progesteron seviyeleri ise

*Proteobacteria* bolluğuyla ilişkilendirilmiştir (Adnane ve Chapwanya, 2024). Bu hormonal döngüye bağlı olarak uterus, östrojenik fazda enfeksiyonlara karşı yüksek bir direnç gösterirken progesteron etkisi altında hastalıklara daha duyarlı hale gelmektedir (Paisley ve ark., 1986).

### **3.2.5. Doğum Sonrası Uterus Florasında Yaşanan Zamansal Değişimler**

Postpartum dönemi kapsayan ilk yedi haftalık zaman diliminde uterus florası; doğal temizlenme ve kontaminasyon süreçlerinin etkisiyle sürekli bir değişim içindedir (Griffin ve ark., 1974). Bu süreçte mikrobiyota gün bazında (DPP) çarpıcı bir dönüşüm sergiler; ilk 3 günde %47 oranında baskın olan *Fusobacteria* filumu, 34-36. günlere geldiğinde %5'in altına düşerek yerini *Firmicutes* (%35,3) ve *Proteobacteria* (%36) gruplarına bırakır (Santos ve Bicalho, 2012). Sağlıklı ineklerde bu geçiş dönemi kontrollü bir hücrenel mekanizmayla yönetilir; *Proteobacteria* oranları kademeli olarak gerilerken (%63'ten %39'a) *Actinobacteria* bolluğu hastalık tablolarının aksine stabil bir seyir izler (Tasara ve ark., 2023). Uterus mukozasının yoğun bir mikrobiyal kolonizasyona uğradığı bu evrede polimorfonükleer lökositlerin (PMN) sayısı konak bağışıklık yanıtının bir parçası olarak 14. günde en üst seviyeye ulaştığı bildirilmiştir (Kudo ve ark., 2021).

### **3.2.6. Mikrobiyal Dengenin Korunması ve Doğal Savunma Mekanizmaları**

Sağlıklı floranın birer parçası olan *Streptobacillus* ve *Leptotrichia* cinsleri, laktik asit sentezleyerek ortamın pH'ını düşürür ve bu yolla patojenlere karşı doğal bir bariyer oluşturur (Brulin ve ark., 2024). Ayrıca sağlıklı uterus mikrobiyotası dokuyu dış tehditlerden korumak amacıyla hücrenel düzeyde bakteriyosinler ve antibakteriyel peptitler üretir (Miranda-CasoLuengo ve ark.,

2019). Özellikle *Staphylococcus* cinsinin stafilokoksin üretmesi uterusun doğal savunma gücüne doğrudan katkı sağlar (Kronfeld ve ark., 2022). Kolisin E2'ye tolerans sağlayan genlerin sadece sağlıklı hayvanlarda saptanması, *F. necrophorum* gibi anaerobların gelişmesine yol açan disbiyozun engellenmesinde kritik bir rol oynar (Bicalho ve ark., 2017a, b). Ek olarak sağlıklı florada DNA onarımı ve replikasyonu ile ilgili genlerin yoğunluğu ile çoklu ilaç direnci salgı pompalarının mevcudiyeti, hemostazın sürdürülmesinde temel stratejiler olarak kabul edilmektedir (Bicalho ve ark., 2017a).

#### **4. DOĞUM SONRASI UTERUS HASTALIKLARI: MİKROBİYAL SONUÇLAR VE REPRODÜKTİF – EKONOMİK SONUÇLAR**

##### **4.1. Uterin Disbiyozis ve Metritis / Endometritis Patogenezi**

Doğum süreci ve onu izleyen erken postpartum dönemde genital sistemin doğal koruyucu bariyerlerinin zayıflaması, bakterilerin yukarı doğru ilerlemesine ve uterusu artan bakteriyel yükün oluşmasına zemin hazırlar (Kronfeld ve ark., 2022; Várhidi ve ark., 2024). Fizyolojik koşullarda vajina ile uterus, serviks aracılığıyla birbirinden ayrılarak bakteriyel geçişi engelleyen bağımsız yapılar şeklinde organize olmuştur ancak doğum sırasında bu anatomik bariyer ortadan kalkar (Kronfeld ve ark., 2022). Uterin mikrobiyotanın kökenine ilişkin genel hipotezler yalnızca vajinal geçişi değil, aynı zamanda bağırsak florasını ve lökositler ile dendritik hücreler aracılığıyla taşınan hematogen kaynakları da kapsamaktadır (Dera ve ark., 2024).

Fiziksel bariyerlerin ortadan kalkmasına ek olarak progesteronun baskın olduğu dönemlerde uterus savunma mekanizmalarının (USM) etkinliği azalır. Bu süreçte intrauterin pH'nın düşmesi bakteriyel çoğalma açısından uygun bir zemin oluştururken epitel dokunun geçirgenliğinin azalması lökosit yanıtının gecikmesine yol açar (Paisley ve ark., 1986). Bağışıklık

sistemindeki bu zayıflama mikrobiyal dengenin bozulmasıyla sonuçlanır ve disbiyoz gelişir. Disbiyoz, mikrobiyotanın ile konakçı arasındaki dengenin bozulması sonucu patojen mikroorganizmaların baskın hale gelmesiyle karakterize edilen bir durumdur (Zangirolamo ve ark., 2024). Ayrıca bu durum kommensal mikroorganizmaların azalması veya tamamen ortadan kalkmasıyla birlikte polimikrobiyal popülasyonların baskın hale geldiği inflamatuvar bir süreç olarak da tanımlanmaktadır (Adnane ve Chapwanya, 2022).

Metritis gelişen ineklerde genel mikrobiyal çeşitlilikte azalma gözlenirken patojen mikroorganizmaların baskın hale geldiği bir durum ortaya çıkar (Rashid ve ark., 2025). Bu bağlamda *Proteobacteria*'nın oranı azalırken; *Fusobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* ve *Bacteroidetes* filumlarının artışı disbiyotik bir tabloyu yansıtır (Tasara ve ark., 2023). Özellikle koruyucu rol oynayan laktobasil ve bifidobakterilerin belirgin şekilde azalması, yerlerini fırsatçı ve çoğunlukla polimikrobiyal yapı oluşturan mikroorganizmalara bırakmasına neden olmaktadır (Metleva ve ark., 2022).

Bu patogeneizde *Escherichia coli*, mikrobiyal dengeyi bozarak anaerob bakterilerin (*Fusobacterium necrophorum* ve *Bacteroides* türleri) kolonizasyonunu kolaylaştıran öncü patojen olarak önemli bir rol üstlenir (Bicalho ve ark., 2017a). Enfekte uteruslardan izole edilen *E. coli* suşlarının sıklıkla hlyE (hemolizin E) ve hlyA ( $\alpha$ -hemolizin) genlerini taşıdığı ve eae geni tarafından kodlanan "intimin" proteini aracılığıyla dokuya bağlanabildiği bildirilmiştir (Silva ve ark., 2009; Luque ve ark., 2017). Ayrıca bu bakterilerin asidik ortamlara dayanıklılık sağlayan genlere ve Tip VI salgı sistemi gibi gelişmiş protein taşıma mekanizmalarına sahip olması, enfekte uterus ortamında hayatta kalmalarını desteklemektedir (Bicalho ve ark., 2017a).

Enfeksiyonun ilerlemesi, bakteriler arası etkileşimlerle daha da karmaşık hale gelir. *Trueperella pyogenes* tarafından salgılanan piyolizin toksini, *Fusobacterium necrophorum* ve *Porphyromonas levii* gibi türlerin endometriyumun daha derin tabakalarına invazyonunu kolaylaştırır (Rashid ve ark., 2025). Benzer şekilde *Liquorilactobacillus* türlerinin ürettiği ekzopolisakkaritlerin *Bacteroides* gelişimini desteklediği gösterilmiştir (Basbas ve ark., 2023). Glikoz yetersizliği koşullarında *Bacteroides* türlerinin ürettiği aromatik amino asit metabolitleri de fırsatçı patojenlerin kommensal bakterilere karşı üstünlük kurmasına katkı sağlar (Bicalho ve ark., 2017b). Patojen mikroorganizmalar, konak savunma mekanizmalarından kaçabilmek için lökotoxinler, immünoglobulin proteazları ve kısa zincirli yağ asitleri gibi çeşitli virülans faktörlerinden yararlanır (Paisley ve ark., 1986; Wang ve ark., 2018). Purulent vajinal akıntı (PVD) olgularında ise bakterilerin lipid A yapısında değişiklikler yaparak antimikrobiyallere direnç kazandığı ve moleküler taklit mekanizmalarıyla bağışıklık sisteminden kaçabildiği bildirilmektedir (Bicalho ve ark., 2017b).

Tüm bu mikrobiyal etkileşimler, sonuçta şiddetli bir inflamatuvar yanıtın gelişmesine neden olur. Özellikle *T. pyogenes* kaynaklı piyolizin (PLO), epitel hasarı sonrası savunmasız kalan endometriyal stromal hücrelerde yıkıma yol açar (Sheldon ve Owens, 2018; LeBlanc, 2023). Bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) ise hem uterin fonksiyonları olumsuz etkiler hem de endometriyal hücrelerde interlökin-1 (IL-1) salınımını uyararak inflamasyonu artırır (Drillich ve Wagener, 2018; Adnane ve ark., 2024). Sonuç olarak mikrobiyal disbiyoz ile konak bağışıklık yanıtı arasındaki hassas denge; metritis, klinik ve subklinik endometritis gibi hastalıkların gelişiminde belirleyici rol oynar (Ballas ve ark., 2022).

Metritis, doğum sonrası ilk 21 gün içerisinde (özellikle 7–10 gün aralığında) ortaya çıkan ve süt ineklerinin yaklaşık %40'ına kadarını etkileyebilen, endometriyumun yanı sıra miyometriyum ve

serozayı da içeren uterus duvarı inflamasyonu olarak tanımlanır. Buna karşılık endometritis, inflamasyonun yalnızca endometriyum ile sınırlı olduğu ve stratum spongiosum tabakasını aşmadığı bir durumdur (Várhidi ve ark., 2024). Bu tablo aynı zamanda sistemik belirtiler olmaksızın gelişen yüzeysel bir endometriyal inflamasyon olarak da ifade edilir (Wang ve ark., 2018).

#### **4.2. Doğum Sonrası Uterus Hastalıklarının Sürü Verimine Etkisi ve Ekonomik Kayıplar**

Literatürde yer alan çok sayıda çalışma uterus hastalıklarının süt sığırcı işletmelerinde hem üretim performansı hem de ekonomik sürdürülebilirlik üzerinde çok yönlü olumsuz etkiler oluşturduğunu göstermektedir (Overton ve Solutions-Dairy, 2016). Doğum sonrası dönemde yaygın olarak gözlenen endometrit, fertilitiyi azaltmasıyla öne çıkan başlıca üreme sistemi hastalıklarından biri olup bu etkisi nedeniyle ciddi finansal kayıplar ve tekrarlayan gebelik problemleriyle ilişkilendirilmektedir (Khalil ve ark., 2023). Bu kapsamda uterin enfeksiyonların yalnızca üreme başarısını değil aynı zamanda hayvan refahını da olumsuz etkileyerek işletme düzeyinde önemli kayıplara yol açtığı bildirilmektedir (MM ve ark., 2017). Tüm bu veriler birlikte ele alındığında uterin enfeksiyonların sürü yönetimi açısından yalnızca bireysel sağlık sorunu değil aynı zamanda üretim verimliliği ve işletme kârlılığını doğrudan etkileyen kritik bir unsur olduğu anlaşılmaktadır.

Özellikle puerperal dönemde ortaya çıkan metrit, doğum ile yeniden gebe kalma arasındaki sürenin uzamasına neden olarak reproduktif performansı düşürmektedir (Giuliodori ve ark., 2013). Nitekim farklı grupların karşılaştırıldığı çalışmalarda doğumdan gebeliğe kadar geçen ortanca sürenin CEF, CON ve NMET gruplarında sırasıyla 138, 150 ve 106 gün olarak saptandığı bildirilmektedir (Menta ve ark., 2024). Bununla birlikte endometritli ineklerde gebelik oranında yaklaşık beşte bir oranında azalma

olduğu, gebeliğe ulaşma sũresinin ortalama bir ay uzadığı ve infertiliteye bağlı sũrũden çıkarılma oranının belirgin şekilde arttığı ifade edilmektedir (LeBlanc ve ark., 2002; MM ve ark., 2017). Metrit ve piyometra gibi patolojilerin uterus involũsyonu ile ilk ovulasyon arasındaki sũreyi en az 20 gũn uzatabildiği, buna bağlı olarak doğum aralığında 16–36 gũnlũk bir artış meydana gelebileceği belirtilmektedir. Ayrıca enfeksiyon etkenlerine bağlı toksinlerin oosit ve spermatozoonlar ũzerinde doğrudan olumsuz etkiler oluşturarak dũllenme sonrası gebeliğin gecikmesine neden olabileceği vurgulanmaktadır (Lech ve ark., 1988; Bellows ve ark., 2002). Buna ek olarak mastitis ve metritis varlığında, 300. sağım gũnũnde gebelik olasılığının sırasıyla %11 ve %35 oranında azaldığı bildirilmektedir (Overton ve Solutions-Dairy, 2016). Bu sonuçlar uterin enfeksiyonların fertilitte ũzerindeki etkisinin çok boyutlu olduğunu ve hem fizyolojik sũreleri hem de sũrũ dũzeyinde gebelik başarısını doğrudan şekillendirdiğini ortaya koymaktadır.

Endometritisin etkileri yalnızca fertilitte ile sınırlı kalmayıp sũt veriminde azalma ve buna bağlı ũretim kayıplarıyla da kendini gũstermektedir. Tedavi sũrecinde sũt verimindeki azalma, sũt kaybı ve tedavi giderlerindeki artış da işletme ekonomisi ũzerinde ilave baskı oluşturmaktadır (Khalil ve ark., 2023). Klinik veya puerperal metrit geçiren ineklerin, sağlıklı ineklerle karşılaştırıldığında doğumdan sonraki 90. gũnde daha dũřũk sũt verimine sahip olduğu (sırasıyla 2.236±172 kg, 2.367±77 kg ve 2.647±82 kg) rapor edilmiştir (Giuliodori ve ark., 2013). Ayrıca doğumdan sonraki ilk 30 gũn içinde ortaya çıkan mastitis ve metritis vakalarının, 300 gũne kadar sũrũden çıkarılma riskini sırasıyla 1,26 ve 1,25 kat artırdığı belirtilmektedir (Overton ve Solutions-Dairy, 2016). Benzer şekilde bazı çalışmalarda, sũrũden çıkarılma oranlarının UNT, CEF ve NMET gruplarında sırasıyla %39, %29 ve %28 olduğu ortaya konmuştur (Silva ve ark., 2021). Bu çerçevede uterin hastalıkların yalnızca kısa vadeli verim kayıplarına yol amadığı, aynı zamanda

sürü yenilenme dinamiklerini ve uzun vadeli üretim planlamasını da doğrudan etkilediği söylenebilir.

Metritisin ekonomik boyutu değerlendirildiğinde tedavi giderleri, süt kayıpları ve fertilitedeki azalmaya bağlı olarak işletmeler üzerinde önemli bir finansal baskı oluşturduğu görülmektedir (Drillich ve ark., 2001). Yapılan stokastik analizler tek bir metrit vakasının ortalama maliyetinin yaklaşık 513 dolar olduğunu ve çoğu durumda bu değer 240 ile 884 dolar arasında değiştiğini göstermektedir (Pérez-Báez ve ark., 2021). Amerika Birleşik Devletleri'nde ise bu tutarın sürüler arasında farklılık göstererek 156 ile 947 dolar arasında değişebildiği bildirilmiştir (Pérez-Báez ve ark., 2021; Silva ve ark., 2021). Küresel ölçekte ele alındığında doğum sonrası uterin enfeksiyonların süt endüstrisinde yıllık yaklaşık 2,5 milyar Euro düzeyinde ekonomik kayıplara yol açtığı tahmin edilmektedir (LeBlanc ve ark., 2002; MM ve ark., 2017). Bununla birlikte Avrupa Birliği'nde uterus hastalıklarının yıllık maliyetinin 1,411 milyar avro, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise yaklaşık 650 milyon dolar olduğu hesaplanmıştır (Sheldon ve ark., 2009; Kekeç ve ark., 2019). Bu veriler ışığında uterin enfeksiyonların yalnızca klinik bir sağlık sorunu olarak değil aynı zamanda sektörel ölçekte stratejik yönetim gerektiren önemli bir ekonomik sorun alanı oluşturduğu açıkça görülmektedir.

## **5. RUTİN UYGULAMALARA ALTERNATİF KORUYUCU STRATEJİLER VE YENİ SAĞALTIM YÖNTEMLERİ**

### **5.1. Antibiyotik Direnci Riski**

Antimikrobiyal direncin (AMR) ortaya çıkışı, süt sığıru yetiştiriciliği de dâhil olmak üzere hayvancılık sektöründe küresel ölçekte önemli bir sağlık sorunu olarak değerlendirilmektedir (Macleod ve ark., 2026). Metritin sürülerde yaygın olarak görülmesi, bu hastalığın tedavisinde yoğun antimikrobiyal kullanımını beraberinde getirmekte; bu durum ise direnç gelişimini destekleyen

temel faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (Basbas, 2023). Hayvancılıkta sık kullanılan antimikrobiyal ajanların, dirençli bakteri popülasyonlarının seçilmesine olanak tanıyan selektif bir baskı oluşturduğu bilinmektedir (Luque ve ark., 2017). Bunun yanı sıra antibiyotiklerin yaygın ve kontrolsüz kullanımı konak organizmanın doğal mikrobiyotasında dengesizlik oluşturarak enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırabilmektedir (Gupta ve ark., 2024). Bu çerçevede antimikrobiyal kullanım yoğunluğu ile direnç gelişimi arasında güçlü bir ilişki bulunduğu söylenebilir.

Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde metrit tedavisinde en yaygın kullanılan antimikrobiyal ajanlardan biri seftiofurdur (Machado ve ark., 2020). Ancak bu ajanın klinik etkinliği yüksek olmasına rağmen gıda hayvanlarında uzun süreli ve yaygın kullanımı, ilgili antibiyotik grubuna karşı direnç gelişimi ve yayılımı açısından potansiyel bir risk oluşturmaktadır (Jeon ve ark., 2021). Benzer şekilde oksitetrasiklinin endometrit tedavisinde etkili olduğu bilinmekle birlikte bazı bakteriyel etkenlerin bu ajana karşı direnç geliştirdiği bildirilmektedir (Cai ve ark., 2024). Etken mikroorganizmaların ve antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmeden uygulanan ampirik tedavilerin ise çoğu zaman başarısızlıkla sonuçlandığı ve çoklu ilaç direncinin ortaya çıkışını hızlandırdığı ifade edilmektedir (Iancu ve ark., 2025). Dolayısıyla tedavi stratejilerinin hedefe yönelik planlanması ve duyarlılık testlerine dayandırılması büyük önem taşımaktadır.

Direnç gelişimi özellikle bazı patojenlerde daha belirgin olup geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz üreten *E. coli* suşlarının varlığı enfeksiyonların tedaviye düşük yanıt vermesinin başlıca nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir (Luque ve ark., 2017). Nitekim doğum sonrası erken dönemdeki ineklerin yaklaşık %34'ünde ampisiline dirençli *E. coli* izole edildiği bildirilmektedir (Santos ve ark., 2010; Basbas, 2023). Ayrıca izole edilen bakterilerin tamamının test edilen antimikrobiyallerden en az birine karşı direnç

gösterdiği; *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *A. pyogenes* ve *Fusobacteria spp.* arasında çoklu ilaç direncinin yaygın olduğu ortaya konmuştur (Mekibib ve ark., 2024). Tarımda antibiyotik kullanımının yaygınlığı, *T. pyogenes*'te gözlenen direnç artışını da önemli bir sorun haline getirmiştir (Liu ve ark., 2024). Bunun yanı sıra özellikle *Fusobacterium necrophorum* ve *Bacteroides* türleri gibi Gram-negatif zorunlu anaerob bakterilerde direnç gelişimi, tedavi süreçlerini zorlaştıran başlıca etkenlerden biri olarak değerlendirilmektedir (Kasimanickam ve ark., 2025). Bu bulgular, uterusun enfeksiyon etkenlerinde direnç gelişiminin giderek daha karmaşık ve yönetilmesi güç bir hale geldiğini göstermektedir.

Süt sığırcılığı işletmelerinde antimikrobiyal dirençli bakterilerin varlığı tedavi giderlerinde artışa, hastalık görülme sıklığının yükselmesine ve tedavi başarısızlık oranlarının artmasına neden olmaktadır (Macleod ve ark., 2026). Artan toplumsal farkındalık, direnç gelişimine yönelik kaygılar ve bazı vakalarda gözlenen yüksek spontan iyileşme oranları nedeniyle metritin rutin antibiyotik temelli tedavisi günümüzde tek başına yeterli bir yaklaşım olarak değerlendirilmemektedir (Menta ve ark., 2024). Bununla birlikte uterin enfeksiyonlarla ilişkili çoklu ilaç dirençli bakterilerin artışı, klinik endometrit tedavisinde antibiyotik dışı alternatif yaklaşımların geliştirilmesini gerekli kılmaktadır (Yildiz ve Balıkcı, 2016). Ayrıca bakteriyofajların kullanımı da sığırlarda antibiyotiklere alternatif olarak öne çıkan yaklaşımlar arasında yer almaktadır (Khalil ve ark., 2022). Genel olarak değerlendirildiğinde, antimikrobiyal direncin kontrol altına alınabilmesi için yalnızca tedaviye değil, aynı zamanda önleyici ve alternatif stratejilere de odaklanılması gerektiği anlaşılmaktadır.

## **5.2. Probiyotikler ve Mikrobiyota Stabilizasyonu**

Probiyotik ve prebiyotik uygulamaları, mikrobiyomun düzenlenmesine yönelik önemli biyolojik araçlar arasında

değerlendirilmektedir (Gupta ve ark., 2024). Probiyotikler, farklı etki mekanizmaları aracılığıyla üreme sağlığını destekleyen canlı ve yararlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır (Hashem ve ark., 2024). Bu mikroorganizmalar bozulan mikrobiyota dengesinin yeniden kurulmasına katkı sağlayarak hayvan sağlığı ve üretim performansı üzerinde olumlu etkiler oluşturabilmektedir (Kumar ve ark., 2025). İnsan ve hayvan çalışmalarında, üreme sisteminde disbiyotik mikroorganizmaların ve patojenlerin azaltılması, buna karşılık simbiyotik mikroorganizmaların artırılmasıyla üreme performansının iyileştirilebildiği bildirilmiştir (Hashem ve Gonzalez-Bulnes, 2022). Bu nedenle probiyotik kullanımı, gebeliğin oluşumu için daha uygun bir üreme ortamı oluşturmak amacıyla yerleşik mikrobiyal toplulukların düzenlenmesine olanak sağlayabilmektedir (Ault-Seay ve ark., 2023). Üreme sistemi mikrobiyal disbiyozisinin düzeltilmesinde özellikle *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Bacillus* türleri öne çıkan probiyotik adayları arasında yer almaktadır (Hashem ve ark., 2024). Ayrıca bu mikroorganizmaların bağırsak mikrobiyotasını düzenleyebildiği, immünomodülatör özellik gösterebildiği ve çeşitli terapötik etkiler oluşturabildiği belirtilmektedir (Cotter ve ark., 2013; Yang ve ark., 2014).

Probiyotiklerin etkileri; hedef organdaki mikrobiyal yük ve çeşitliliğin değiştirilmesi, patojen bakterilerle etkileşime girerek fagositozu kolaylaştırması, epitel reseptörlerine rekabetçi bağlanma yoluyla patojen tutunmasını azaltması, bağışıklık sistemini aktive eden moleküller üretmesi ve mevcut besin kaynakları için rekabet oluşturarak patojen çoğalmasını baskılaması gibi farklı mekanizmalar üzerinden açıklanmaktadır (Adnane ve ark., 2024). Probiyotik bakterilerin agregasyon yeteneği, bu etkilerin sürdürülebilmesi açısından önemli kabul edilmektedir (Gohil ve ark., 2023). Yapışma ve kolonizasyon kapasitesi sayesinde probiyotikler mukozal yüzeylerde kalıcılık sağlayarak diğer

koruyucu mekanizmalar için temel oluşturmaktadır. Ayrıca besin rekabeti yoluyla patojenlerin gelişimi pasif olarak sınırlandırılabilir (Kumar ve ark., 2025). Özellikle vajinal uygulamalarda probiyotiklerin hedef bölgeye doğrudan kolonize olabilmeye yeteneğinin sağlıklı vajinal mikrobiyotanın yeniden düzenlenmesinde önemli rol oynadığı belirtilmektedir (Hashem ve Gonzalez-Bulnes, 2022). Bunun yanında epitel bariyer fonksiyonlarını güçlendirme, vajinal asiditeyi koruma ve patojenlerin endometriyal hücrelere tutunmasını engelleme özellikleri sayesinde üreme sistemi ortamını destekleyebildikleri ifade edilmektedir (Hashem ve ark., 2024). Kommensal bakterilerin rekabetçi reseptör işgali ve biyofilm oluşumu gibi mekanizmalar aracılığıyla servikovajinal mukus bariyerini güçlendirdiği ve bu sayede patojen çoğalmasını sınırlandırdığı bildirilmektedir (Adnane ve ark., 2024). Ayrıca probiyotiklerin enfeksiyon gelişiminde önemli rol oynayan bakteriyel biyofilm oluşumunu baskılayabildiği belirtilmektedir (Hashem ve ark., 2024). Sığırlarda vajinal örneklerden elde edilen bakteriyel izolatların uterus enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisinde kullanılabilecek potansiyel probiyotik adayları olarak araştırıldığı bildirilmektedir (Adnane ve Chapwanya, 2024).

Sağlıklı üreme sisteminde mikrobiyota dengeli bir yapı göstermekte olup, özellikle *Lactobacillus* türlerinin baskın olduğu stabil bir ekolojik ortam oluşmaktadır. Bu bakteriler ortam pH'sını 5.0'in altında tutarak istenmeyen mikroorganizma gruplarının çoğalmasını sınırlandırabilir (Chenoll ve ark., 2019). *Lactobacillus* türleri metabolik faaliyetleri sonucunda laktik asit üretmekte ve böylece kendi gelişimleri için uygun, birçok patojen için ise elverişsiz asidik bir ortam oluşturmaktadır (Dias ve ark., 2024). Probiyotiklerin koruyucu etkilerinin önemli bir kısmı; asetik, propiyonik ve laktik asit gibi kısa zincirli yağ asitleri üretme yetenekleriyle ilişkilendirilmektedir (Hashem ve Gonzalez-Bulnes,

2022). Özellikle asetik ve laktik asidin Gram-negatif bakterilere karşı güçlü antimikrobiyal etki gösterdiği ve probiyotiklerin inhibitör kapasitesini artırdığı bildirilmektedir (Adnane ve ark., 2024). Laktik asidin, hassas mikroorganizmaların hücre içine girerek sitoplazmik asitliği artırdığı ve bu durumun bakteriyel ölümle sonuçlanabildiği belirtilmektedir (Adnane ve Chapwanya, 2024). Ayrıca ortak kültür çalışmalarında yüksek düzeyde laktik asit üretiminin yalnızca pH düşüşü oluşturmadığı, aynı zamanda üreme sistemini kolonize eden patojenlere karşı güçlü bakterisidal etki gösterdiği ifade edilmektedir (Chenoll ve ark., 2019). Patojen tutunmasının engellenmesi ve ortam pH'sının düşürülmesi, sağlıklı mikrobiyal toplulukların avantaj kazanmasına katkı sağlayarak dengeli mikrobiyotanın yeniden oluşumunu destekleyebilmektedir (Chenoll ve ark., 2019). İnsan üreme sisteminde gözlenen etkilere benzer şekilde *Lactobacillus* türlerinin ortam pH'sını düşürerek sığırlarda da patojen gelişimini baskılayabileceği bildirilmektedir (Ault-Seay ve ark., 2023). Ayrıca *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri* ve *Pediococcus acidilactici* içeren probiyotiklerin doğum öncesi dönemde vajinal uygulanmasının süt ineklerinde postpartum endometritis görülme sıklığını azalttığı gösterilmiştir (Dias ve ark., 2024).

Probiyotik bakteriler tarafından üretilen biyosümfaktanların, patojenlerin yüzeylere tutunmasını ve kolonizasyonunu engelleyerek antimikrobiyal savunma mekanizmasına katkı sağlayabileceği belirtilmektedir (Kumar ve ark., 2025). Bunun yanında, *Lactobacillus* türlerinin bakteriyosin adı verilen antimikrobiyal peptitler ürettiği bilinmektedir (Cotter ve ark., 2013; Yang ve ark., 2014). Bu bileşiklerin belirli bakterileri seçici olarak inhibe edebilmesi nedeniyle antibiyotik kullanımını azaltma potansiyeline sahip olduğu ifade edilmektedir (Gohil ve ark., 2023). Bakteriyosinlerin *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Streptococcus suis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Staphylococcus*

*hyicus* ve *Enterococcus faecalis* gibi çeşitli patojenlere karşı türüne bağlı olarak bakteriyostatik veya bakterisidal etki gösterebildiği belirtilmektedir (Hashem ve ark., 2024). Özellikle *Pediococcus* türlerinin güçlü bakterisidal özellik gösteren pediocin üretiminden sorumlu genleri taşımaları nedeniyle dikkat çektiği bildirilmektedir (Adnane ve Chapwanya, 2024). Ayrıca bazı suşların; *Bacillus*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Listeria*, *Staphylococcus* ve çeşitli *Lactobacillus* türleri dahil olmak üzere çok sayıda bakterinin gelişimini baskılayabilen geniş spektrumlu bakteriyosinler üretebildiği ifade edilmektedir (Hashem ve ark., 2024).

Probiyotiklerin antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkileri de dikkat çekmektedir. *Clostridium butyricum*'un mikrobiyal yükü azaltarak ve inflamatuvar yanıtı baskılayarak farelerde *Escherichia coli* kaynaklı endometrit bulgularını hafiflettiği bildirilmiştir (Mun ve ark., 2022; Wang ve ark., 2022; Hagihara ve ark., 2024). Ayrıca probiyotik uygulamalarının endometriyal epitel bariyerini güçlendirdiği, doğal öldürücü hücre aktivitesini artırdığı ve interlökin-12 düzeylerini yükselttiği belirtilmektedir (Hashem ve Gonzalez-Bulnes, 2022). *Lactobacillus rhamnosus* BPL005 suşunun ise patojen varlığında IL-6, IL-8 ve MCP-1 düzeylerini azaltırken IL-1RA ve IL-1 $\beta$  düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (Chenoll ve ark., 2019). Süt ineklerinde vajinal yolla uygulanan laktik asit bakterilerinin uterus enfeksiyonlarını azaltma, involüsyon sürecini hızlandırma, süt verimini artırma ve immün yanıtı destekleme gibi olumlu etkiler oluşturduğu bildirilmektedir (Deng ve ark., 2015; Deng ve ark., 2016).

Günümüzde üreme sistemi mikrobiyosenozunun korunmasında organik asitlerle birlikte hücre içermeyen probiyotik preparatların kullanımının önem kazandığı belirtilmektedir (Krasochko ve Snitko, 2021). Bu yaklaşımın yalnızca kısmi patojen baskılanması sağlayabilen ve çevresel koşulların devam etmesi nedeniyle mikrobiyal dengenin tam olarak sağlanamadığı geleneksel

probiyotik uygulamalarına göre daha etkili olabileceği ifade edilmektedir (Chenoll ve ark., 2019). Probiyotikler ile aspartik asidin birlikte kullanımının bakteriyostatik etkiyi artırabildiği, patojenik ve fırsatçı mikroorganizmaların çoğalmasını baskıladığı, uterus boşluğunda biriken eksüdatın uzaklaştırılmasını desteklediği ve lokal bağışıklık yanıtını aktive edebildiği bildirilmektedir (Krasochko ve Snitko, 2021). Ayrıca polifenol açısından zengin diyetlerin, fırsatçı ve proinflamatuvar mikroorganizmaları baskımlarken laktik asit bakterilerini destekleyebildiği belirtilmektedir (Merkelytė ve ark., 2026). Mikrobiyom araştırmalarında önemli bir kavram olan “mikrobiyal dayanıklılık”, mikrobiyomun bir bozulma sonrasında yeniden eski dengesine dönebilme kapasitesi olarak tanımlanmakta ve bu süreçte probiyotik uygulamaları gibi müdahalelerin önemi vurgulanmaktadır (Dias ve ark., 2024). Bunun yanında antibiyotik kullanımının bağırsak mikrobiyotasında ciddi değişimlere yol aarak probiyotik türlerin baskın hale gelmesine ve mikrobiyomun antibiyotik öncesi yapısına dönmesinin zorlaşmasına neden olabileceği bildirilmektedir (Dias ve ark., 2024).

## 6. SONUÇ

Son yıllarda gelişen moleküler analiz ve dizileme teknolojileri sayesinde uterusun tamamen steril bir yapı olmadığı, aksine kendine özgü dinamik bir mikrobiyal ekosisteme sahip olduğu anlaşılmıştır. Bu gelişme, veteriner doğum ve jinekoloji alanında postpartum uterus hastalıklarının değerlendirilmesine yönelik klasik yaklaşımların yeniden gözden geçirilmesine neden olmuştur. Bu seminer çalışmasında elde edilen bilgiler doğrultusunda postpartum dönemde uterus mikrobiyotasında meydana gelen değişimlerin; uterin involüsyon, bağışıklık yanıtı ve üreme performansı üzerinde doğrudan etkili olduğu görülmektedir. Özellikle mikrobiyal dengenin bozulmasıyla ortaya çıkan disbiyozisin, metritis ve endometritis gibi postpartum uterus hastalıklarının gelişiminde temel rol oynadığı anlaşılmaktadır.

Doğum sonrası dönemde uterusun fizyolojik savunma mekanizmalarının zayıflaması, çevresel ve fırsatçı patojenlerin uterusu kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır. Bununla birlikte yalnızca belirli bakterilerin varlığı değil, mikrobiyota içerisindeki tür çeşitliliği, bakteriler arası etkileşimler ve konak bağışıklık sistemiyle kurulan denge de hastalık gelişiminde belirleyici olmaktadır. Bu durum, postpartum uterus hastalıklarının yalnızca enfeksiyöz bir süreç olarak değil; mikrobiyal, immünolojik ve çevresel faktörlerin birlikte şekillendirdiği multifaktöriyel bir tablo olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Literatürde yer alan veriler, metritis ve endometritisin fertilitiyi azaltarak gebelik oranlarını düşürdüğünü, doğumdan gebeliğe kadar geçen süreyi uzattığını, süt verimini olumsuz etkilediğini ve sürüden çıkarılma oranlarını artırdığını ortaya koymaktadır. Bu nedenle postpartum uterus hastalıklarının yalnızca bireysel hayvan sağlığını değil, aynı zamanda işletme ekonomisi ve sürü yönetimini de doğrudan etkileyen önemli bir sorun olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca antimikrobiyal ilaçların yaygın kullanımına bağlı olarak gelişen direnç mekanizmaları, mevcut tedavi protokollerinin sürdürülebilirliği açısından önemli bir risk oluşturmaktadır.

Bu bilgiler doğrultusunda gelecekte uterus sağlığının korunmasına yönelik yaklaşımların yalnızca enfeksiyon etkenlerini ortadan kaldırmaya değil, aynı zamanda sağlıklı mikrobiyal dengenin korunmasına ve yeniden oluşturulmasına odaklanacağı düşünülmektedir. Özellikle probiyotik uygulamaları, mikrobiyota stabilizasyonu, bakteriyosin üretimi, bakteriyofaj kullanımı ve mikrobiyom temelli koruyucu stratejiler veteriner hekimlik açısından umut verici alanlar olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte uterus mikrobiyotasının zamansal değişimleri, sağlıklı ve hastalıklı hayvanlar arasındaki mikrobiyal farklılıklar, konak–mikrobiyota etkileşimlerinin moleküler düzeydeki mekanizmaları ve

mikrobiyal dayanıklılık süreçleri halen daha ayrıntılı araştırmalara ihtiyaç duymaktadır.

Sonuç olarak uterus mikrobiyotası; postpartum dönem fizyolojisi, bağışıklık sistemi ve reproduktif sağlık arasında önemli bir bağlantı noktası oluşturmaktadır. Bu alanda yapılacak ileri çalışmaların, postpartum uterus hastalıklarının etiyolojisinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacağı, antibiyotik kullanımının azaltılmasına yönelik yeni koruyucu yaklaşımların geliştirilmesine destek olacağı ve sığırlarda reproduktif verimliliğin artırılmasına önemli katkılar sunacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

Aagaard, K., Ma, J., Antony, K. M., Ganu, R., Petrosino, J., & Versalovic, J. (2014). The placenta harbors a unique microbiome. *Science translational medicine*, *6*(237), 237ra65-237ra65.

Adnane, M., & Chapwanya, A. (2022). A review of the diversity of the genital tract microbiome and implications for fertility of cattle. *Animals*, *12*(4), 460.

Adnane, M., & Chapwanya, A. (2024). Microbial gatekeepers of fertility in the female reproductive microbiome of cattle. *International journal of molecular sciences*, *25*(20), 10923.

Adnane, M., Whiston, R., Tasara, T., Bleul, U., & Chapwanya, A. (2024). Harnessing vaginal probiotics for enhanced management of uterine disease and reproductive performance in dairy cows: a conceptual review. *Animals*, *14*(7), 1073.

Agostinis, C., Mangogna, A., Bossi, F., Ricci, G., Kishore, U., & Bulla, R. (2019). Uterine immunity and microbiota: a shifting paradigm. *Frontiers in immunology*, *10*, 2387.

Aires, K. V., da Silva, A. P., de Andrade, L. G., Boyer, A., Zamberlam, G., Portela, V. M., ... & St-Jean, G. (2025). Postpartum Uterine Involution in Cows: Quantitative Assessment of Structural Remodeling and Immune Cell Infiltration. *Animals*, *15*(17), 2520.

Amat, S., Dahlen, C. R., Swanson, K. C., Ward, A. K., Reynolds, L. P., & Caton, J. S. (2022). Bovine animal model for studying the maternal microbiome, in utero microbial colonization and their role in offspring development and fetal programming. *Frontiers in microbiology*, *13*, 854453.

Appiah, M. O., Wang, J., & Lu, W. (2020). Microflora in the reproductive tract of cattle: a review. *Agriculture*, *10*(6), 232.

Ault-Seay, T. B., Moorey, S. E., Mathew, D. J., Schrick, F. N., Pohler, K. G., McLean, K. J., & Myer, P. R. (2023). Importance of the female reproductive tract microbiome and its relationship with the uterine environment for health and productivity in cattle: A review. *Frontiers in Animal Science*, 4, 1111636.

Ballas, P., Pothmann, H., Pothmann, I., Drillich, M., Ehling-Schulz, M., & Wagener, K. (2022). Dynamics and diversity of intrauterine anaerobic microbiota in dairy cows with clinical and subclinical endometritis. *Animals*, 13(1), 82.

Bardos, J., Fiorentino, D., Longman, R. E., & Paidas, M. (2020). Immunological role of the maternal uterine microbiome in pregnancy: pregnancies pathologies and altered microbiota. *Frontiers in immunology*, 10, 2823.

Basbas, C. G. T. (2023). Antimicrobial Resistance in California Dairy Cattle Populations: Impacts on Microbiota and Pathogenic Bacteria [Doctoral dissertation, University of California, Davis].

Basbas, C., Garzon, A., Schlesener, C., van Heule, M., Profeta, R., Weimer, B. C., ... & Pereira, R. V. (2023). Unveiling the microbiome during post-partum uterine infection: a deep shotgun sequencing approach to characterize the dairy cow uterine microbiome. *Animal Microbiome*, 5(1), 59.

Bazzazan, A., Costa, M., Segura, M., & Lefebvre, R. (2025). Prepartum vaginal microbiota and postpartum uterine microbiota in cows. *Clinical Theriogenology*, 17.

Bellows, D. S., Ott, S. L., & Bellows, R. A. (2002). Cost of reproductive diseases and conditions in cattle. *The Professional Animal Scientist*, 18(1), 26-32.

Bicalho, M. L. S., Machado, V. S., Higgins, C. H., Lima, F. S., & Bicalho, R. C. (2017). Genetic and functional analysis of the

bovine uterine microbiota. Part I: Metritis versus healthy cows. *Journal of dairy science*, *100*(5), 3850-3862.

Bicalho, M. L. S., Lima, S., Higgins, C. H., Machado, V. S., Lima, F. S., & Bicalho, R. C. (2017). Genetic and functional analysis of the bovine uterine microbiota. Part II: Purulent vaginal discharge versus healthy cows. *Journal of dairy science*, *100*(5), 3863-3874.

Bruhin, L., Ducrocq, S., Even, G., Sanchez, M. P., Martel, S., Merlin, S., ... & Estellé, J. (2024). Characterization of bovine vaginal microbiota using 16S rRNA sequencing: associations with host fertility, longevity, health, and production. *Scientific Reports*, *14*(1), 19277.

Cai, X. S., Jiang, H., Xiao, J., Yan, X., Xie, P., Yu, W., ... & Zhang, J. B. (2024). Changes in bacterial community composition in the uterus of Holstein cow with endometritis before and after treatment with oxytetracycline. *Scientific reports*, *14*(1), 9511.

Chenoll, E., Moreno, I., Sánchez, M., Garcia-Grau, I., Silva, Á., González-Monfort, M., ... & Ramón, D. (2019). Selection of new probiotics for endometrial health. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, *9*, 114.

Cotter, P. D., Ross, R. P., & Hill, C. (2013). Bacteriocins—a viable alternative to antibiotics?. *Nature Reviews Microbiology*, *11*(2), 95-105.

Dai, T., Ma, Z., Guo, X., Wei, S., Ding, B., Ma, Y., & Dan, X. (2023). Study on the pattern of postpartum uterine involution in dairy cows. *Animals*, *13*(23), 3693.

Deng, Q., Odhiambo, J. F., Farooq, U., Lam, T., Dunn, S. M., & Ametaj, B. N. (2015). Intravaginal lactic acid bacteria modulated local and systemic immune responses and lowered the incidence of uterine infections in periparturient dairy cows. *PLoS One*, *10*(4), e0124167.

Deng, Q., Odhiambo, J. F., Farooq, U., Lam, T., Dunn, S. M., & Ametaj, B. N. (2016). Intravaginal probiotics modulated metabolic status and improved milk production and composition of transition dairy cows. *Journal of animal science*, *94*(2), 760-770.

Dera, N., Žeber-Lubecka, N., Ciebiera, M., Kosińska-Kaczyńska, K., Szymusik, I., Massalska, D., ... & Bubień, K. (2024). Intrauterine shaping of fetal microbiota. *Journal of Clinical Medicine*, *13*(17), 5331.

Dessouky, D. A. (1971). Myometrial changes in postpartum uterine involution. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *110*(3), 318-329.

Dias, N. W., Poole, R., Soffa, D. R., & Brown, K. J. H. (2024). Dynamic principles of the microbiome and the bovine vagina: a review. *Frontiers in Microbiology*, *15*, 1434498.

dos Santos Breda, J. C., & Kozicki, L. E. (2015). The puerperium in dairy cows: ovarian activity, uterine involution and follicular dynamics. *Revista Acadêmica Ciência Animal*, *13*.

Drillich, M., Beetz, O., Pfützner, A., Sabin, M., Sabin, H. J., Kutzer, P., ... & Heuwieser, W. (2001). Evaluation of a systemic antibiotic treatment of toxic puerperal metritis in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *84*(9), 2010-2017.

Drillich, M., & Wagener, K. (2018). Pathogenesis of uterine diseases in dairy cattle and implications for fertility. *Animal reproduction*, *15*(Suppl 1), 879.

Elmetwally, M. A. (2018). Uterine involution and ovarian activity in postpartum Holstein dairy cows. A review. *Journal of Veterinary Healthcare*, *1*(4), 29-40.

Földi, J., Kulcsar, M., Pecs, A., Huyghe, B., De Sa, C., Lohuis, J. A. C. M., ... & Huszenicza, G. (2006). Bacterial

complications of postpartum uterine involution in cattle. *Animal reproduction science*, 96(3-4), 265-281.

Galvao, K. N., Felipe, M. J. B., Brittin, S. B., Sper, R., Fraga, M., Galvão, J. S., ... & Gilbert, R. O. (2012). Evaluation of cytokine expression by blood monocytes of lactating Holstein cows with or without postpartum uterine disease. *Theriogenology*, 77(2), 356-372.

Genís, S., Bach, À., Fàbregas, F., & Arís, A. (2016). Potential of lactic acid bacteria at regulating *Escherichia coli* infection and inflammation of bovine endometrium. *Theriogenology*, 85(4), 625-637.

Giuliodori, M. J., Magnasco, R. P., Becu-Villalobos, D., Lacau-Mengido, I. M., Risco, C. A., & de la Sota, R. L. (2013). Metritis in dairy cows: Risk factors and reproductive performance. *Journal of dairy science*, 96(6), 3621-3631.

Gohil, P., Nanavati, B., Patel, K., Suthar, V., Joshi, M., Patil, D. B., & Joshi, C. G. (2023). Assessing the efficacy of probiotics in augmenting bovine reproductive health: an integrated in vitro, in silico, and in vivo study. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1137611.

Griffin, J. F. T., Hartigan, P. J., & Nunn, W. R. (1974). Non-specific uterine infection and bovine fertility: I. Infection patterns and endometritis during the first seven weeks postpartum. *Theriogenology*, 1(3), 91-106.

Gupta, D., Sarkar, A., Pal, Y., Suthar, V., Chawade, A., & Kushwaha, S. K. (2024). Bovine reproductive tract and microbiome dynamics: Current knowledge, challenges, and potential to improve fertility in dairy cows. *Frontiers in Microbiomes*, 3, 1473076.

Hagihara, M., Ariyoshi, T., Eguchi, S., Oka, K., Takahashi, M., Kato, H., ... & Mikamo, H. (2024). Oral *Clostridium butyricum*

on mice endometritis through uterine microbiome and metabolic alternations. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1351899.

Hashem, N. M., Essawi, W. M., El-Demerdash, A. S., & El-Raghi, A. A. (2024). Biomolecule-producing probiotic bacterium *Lactococcus lactis* in free or nanoencapsulated form for endometritis treatment and fertility improvement in buffaloes. *Journal of Functional Biomaterials*, 15(6), 138.

Hashem, N. M., & Gonzalez-Bulnes, A. (2022). The use of probiotics for management and improvement of reproductive eubiosis and function. *Nutrients*, 14(4), 902.

Iancu, I., Popa, S. A., Degi, J., Gligor, A., Popa, I., Iorgoni, V., ... & Herman, V. (2025). Aerobic uterine pathogens in dairy cattle: Surveillance and antimicrobial resistance profiles in postpartum endometritis. *Antibiotics*, 14(7), 650.

Jeon, S. J., Cunha, F., Daetz, R., Bicalho, R. C., Lima, S., & Galvão, K. N. (2021). Ceftiofur reduced *Fusobacterium* leading to uterine microbiota alteration in dairy cows with metritis. *Animal microbiome*, 3(1), 15.

Jeon, S. J., Cunha, F., Vieira-Neto, A., Bicalho, R. C., Lima, S., Bicalho, M. L., & Galvão, K. N. (2017). Blood as a route of transmission of uterine pathogens from the gut to the uterus in cows. *Microbiome*, 5(1), 109.

Kasimanickam, R., Bhowmik, P., Kastelic, J., Ferreira, J., & Kasimanickam, V. (2025). From Infection to Infertility: Diagnostic, Therapeutic, and Molecular Perspectives on Postpartum Metritis and Endometritis in Dairy Cows. *Animals*, 15(19), 2841.

Kekeç, A. I., İkiz, S., Çelik, B., Sabuncu, A., Petrovas, G., & Naglis, G. (2019). Dişi Sığırlarda Mikrobiyota ve Üreme Sağlığı. *Animal Health Production and Hygiene*, 8(2), 674-677.

Khalil, A., Batool, A., & Arif, S. (2022). Healthy cattle microbiome and dysbiosis in diseased phenotypes. *Ruminants*, 2(1), 134-156.

Khalil, H. M., Waheeb, R. S., Abd El-Rheem, S. M., & El-Amrawi, G. A. (2023). Evaluation of Medical and Economical Efficacy of Some Protocols for Treatment of Postpartum Clinical Endometritis in Holstein Dairy Cows. *Alexandria Journal of Veterinary Sciences*, 79(1).

Krasochko, P., & Snitko, T. V. (2021). Бесклеточные пробиотики и аспарагиновая кислота в профилактике послеродового эндометрита у коров. *Науковий вісник ветеринарної медицини*, (2), 14-20.

Kronfeld, H., Kemper, N., & Hölzel, C. S. (2022). Vaginal and uterine microbiomes during puerperium in dairy cows. *Agriculture*, 12(3), 405.

Kudo, H., Sugiura, T., Higashi, S., Oka, K., Takahashi, M., Kamiya, S., ... & Usui, M. (2021). Characterization of reproductive microbiota of primiparous cows during early postpartum periods in the presence and absence of endometritis. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 736996..

Kumar, S., Singh, O., Kundgir, S., Mahna, N., Gupta, M., Yadav, P., ... & Tyagi, A. K. (2025). Prospects of probiotics in improvement of health and productivity of dairy animals and reducing antibiotic load on the environment. *Biotechnology for the Environment*, 2(1), 13.

LeBlanc, S. J. (2023). Relationship of peripartum inflammation with reproductive health in dairy cows. *JDS communications*, 4(3), 230-234.

LeBlanc, S. J., Duffield, T. F., Leslie, K. E., Bateman, K. G., Keefe, G. P., Walton, J. S., & Johnson, W. H. (2002). The effect of

treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows. *Journal of dairy science*, 85(9), 2237-2249.

Lech, M. E., Horstman, L. A., & Callahan, C. J. (1988). Reproduction of dairy cattle: Postpartum disorders.

Leslie, K. E. (1983). The events of normal and abnormal postpartum reproductive endocrinology and uterine involution in dairy cows: a review. *The Canadian Veterinary Journal*, 24(3), 67.

Levkut, M., Pistl, J., Revajova, V., Choma, J., Levkutova, M., & David, V. (2002). Comparison of immune parameters in cows with normal and prolonged involution time of uterus. *VETERINARNI MEDICINA-PRAHA-*, 47(10/11), 277-282.

Lin, Y., Yang, H., Ahmad, M. J., Yang, Y., Yang, W., Riaz, H., ... & Hua, G. (2021). Postpartum uterine involution and embryonic development pattern in Chinese Holstein dairy cows. *Frontiers in veterinary science*, 7, 604729.

Liu, N., Shan, Q., Wu, X., Xu, L., Li, Y., Wang, J., ... & Zhu, Y. (2024). Phenotypic characteristics, antimicrobial susceptibility and virulence genotype features of *Trueperella pyogenes* associated with endometritis of dairy cows. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(7), 3974.

Luecke, S. M., Webb, E. M., Dahlen, C. R., Reynolds, L. P., & Amat, S. (2022). Seminal and vagino-uterine microbiome and their individual and interactive effects on cattle fertility. *Frontiers in microbiology*, 13, 1029128.

Luque, A. T., Moreno, C. G., Pasteris, S. E., Orden, J. A., de la Fuente, R., & Otero, M. C. (2017). Antimicrobial resistant *Escherichia coli* in the reproductive tract microbiota of cows and sows. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 55, 13-19.

Machado, V. S., Celestino, M. L., Oliveira, E. B., Lima, F. S., Ballou, M. A., & Galvão, K. N. (2020). The association of cow-related factors assessed at metritis diagnosis with metritis cure risk, reproductive performance, milk yield, and culling for untreated and ceftiofur-treated dairy cows. *Journal of dairy science*, *103*(10), 9261-9276.

Macleod, B. M., Ntallaris, T., Morrell, J. M., Hansson, I., & Varga, C. (2026). Distribution and antimicrobial resistance profiles of vaginal bacteria in healthy dairy cows. *Frontiers in Veterinary Science*, *13*, 1761682.

Mekibib, B., Belachew, M., Asrade, B., Badada, G., & Abebe, R. (2024). Incidence of uterine infections, major bacteria and antimicrobial resistance in postpartum dairy cows in southern Ethiopia. *BMC microbiology*, *24*(1), 4.

Menta, P. R., Fernandes, L., Prim, J., De Oliveira, E., Lima, F., Galvão, K. N., ... & Machado, V. S. (2024). A randomized controlled trial evaluating the efficacy of systemic ceftiofur administration for metritis therapy in dairy cows and the effect of metritis cure on economically important outcomes. *Journal of Dairy Science*, *107*(9), 7092-7105.

Merkelytė, I., Marašinskienė, Š., Nainienė, R., Pelenė, U., Šakarnytė, L., & Šiukščius, A. (2026). Bacterial and Fungal Dynamics of the Uterine Microbiota in Postpartum Beef Cows Supplemented with Grape Pomace. *Animals*, *16*(5), 810.

Messman, R. D., & Lemley, C. O. (2023). Bovine neonatal microbiome origins: a review of proposed microbial community presence from conception to colostrum. *Translational Animal Science*, *7*(1), txad057.

Metleva, A. S., Smolovskaya, O. V., Pleshkov, V. A., Mironov, A. N., & Evstratenko, A. L. (2022). Influence of cow

reproductive tract microbiota on formation of calf upper respiratory tract microbiota. In *BIO Web of Conferences* (Vol. 42, p. 01003). EDP Sciences.

Miranda-CasoLuengo, R., Lu, J., Williams, E. J., Miranda-CasoLuengo, A. A., Carrington, S. D., Evans, A. C., & Meijer, W. G. (2019). Delayed differentiation of vaginal and uterine microbiomes in dairy cows developing postpartum endometritis. *PloS one*, 14(1), e0200974.

MM, H., BR, A. H., & Abdallah, M. (2017). Negative impact of metritis and endometritis on reproductive performance in dairy cattle. *Journal of Veterinary Medical Research*, 24(2), 266-276.

Moore, S. G., Ericsson, A. C., Behura, S. K., Lamberson, W. R., Evans, T. J., McCabe, M. S., ... & Lucy, M. C. (2019). Concurrent and long-term associations between the endometrial microbiota and endometrial transcriptome in postpartum dairy cows. *BMC genomics*, 20(1), 405.

Moore, S. G., Ericsson, A. C., Poock, S. E., Melendez, P., & Lucy, M. C. (2017). Hot topic: 16S rRNA gene sequencing reveals the microbiome of the virgin and pregnant bovine uterus. *Journal of dairy science*, 100(6), 4953-4960.

Mun, C., Cai, J., Hu, X., Zhang, W., Zhang, N., & Cao, Y. (2022). *Clostridium butyricum* and its culture supernatant alleviate the *Escherichia coli*-induced endometritis in mice. *Animals*, 12(19), 2719.

Murga Valderrama, N. L., Segura Portocarrero, G. T., Romani Vasquez, A. C., Frias Torres, H., Flores Durand, G. J., Cornejo Villanueva, V. G., ... & Lopez Lapa, R. M. (2023). Exploring the microbiome of two uterine sites in cows. *Scientific reports*, 13(1), 18768.

Ningsih, R. (2021, April). Analysis of Factors Affecting the Acceleration of Uterine Involution in the Postpartum. In *First International Conference on Health, Social Sciences and Technology (ICOHSST 2020)* (pp. 224-229). Atlantis Press.

Overton, M. W., & Solutions-Dairy, M. E. K. (2016). Industry Presentation-Consequences and Costs Associated with Mastitis and Metritis. *Elanco Knowledge Solutions-Dairy*, 7, 33-36.

Paisley, L. G., Mickelsen, W. O. D., & Anderson, P. B. (1986). Mechanisms and therapy for retained fetal membranes and uterine infections of cows: a review. *Theriogenology*, 25(3), 353-381.

Pascottini, O. B., Van Schyndel, S. J., Spricigo, J. W., Rousseau, J., Weese, J. S., & LeBlanc, S. J. (2020). Dynamics of uterine microbiota in postpartum dairy cows with clinical or subclinical endometritis. *Scientific reports*, 10(1), 12353.

Pérez-Báez, J., Silva, T. V., Risco, C. A., Chebel, R. C., Cunha, F., De Vries, A., ... & Galvão, K. N. (2021). The economic cost of metritis in dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 104(3), 3158-3168.

Poole, R. K. (2026). External factors influencing reproductive tract microbiota in cattle. *Reproduction, Fertility and Development*, 38(1), RD25165.

Rashid, M. H., Pascottini, O. B., Xie, L., Niazi, M., Lietaer, L., Comlekcioglu, U., & Opsomer, G. (2025). Shotgun metagenomic composition, microbial interactions and functional insights into the uterine microbiome of postpartum dairy cows with clinical and subclinical endometritis. *Scientific Reports*, 15(1), 18274.

Santos, T. M. A., Gilbert, R. O., Caixeta, L. S., Machado, V. S., Teixeira, L. M., & Bicalho, R. C. (2010). Susceptibility of *Escherichia coli* isolated from uteri of postpartum dairy cows to

antibiotic and environmental bacteriophages. Part II: In vitro antimicrobial activity evaluation of a bacteriophage cocktail and several antibiotics. *Journal of dairy science*, 93(1), 105-114.

Santos, T. M., & Bicalho, R. C. (2012). Diversity and succession of bacterial communities in the uterine fluid of postpartum metritic, endometritic and healthy dairy cows. *PLoS one*, 7(12), e53048.

Sharawy, S., Saleh, N., Ghanem, M., & Hassan, S. (2015). Effect of different treatments at early postpartum period on uterine involution and subsequent reproductive performance in dairy cows. *Global Anim. Sci. J*, 3, 155-161.

Sharma, A., & Singh, M. (2020). Analyzing the correlation between uterine involution and blood flow in post-partum dairy cows. *Indian Journal of Animal Sciences*, 90(10), 1362-1367.

Sheldon, I. M., Cronin, J., Goetze, L., Donofrio, G., & Schuberth, H. J. (2009). Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. *Biology of reproduction*, 81(6), 1025-1032.

Sheldon, I. M., Noakes, D. E., Bayliss, M., & Dobson, H. (2003). The effect of oestradiol on postpartum uterine involution in sheep. *Animal reproduction science*, 78(1-2), 57-70.

Sheldon, I. M., & Owens, S. E. (2018). Postpartum uterine infection and endometritis in dairy cattle. *Animal Reproduction (AR)*, 14(3), 622-629.

Silva, E., Leitão, S., Tenreiro, T., Pomba, C., Nunes, T., da Costa, L. L., & Mateus, L. (2009). Genomic and phenotypic characterization of *Escherichia coli* isolates recovered from the uterus of puerperal dairy cows. *Journal of dairy science*, 92(12), 6000-6010.

Silva, T. V., De Oliveira, E. B., Pérez-Báez, J., Risco, C. A., Chebel, R. C., Cunha, F., ... & Galvão, K. N. (2021). Economic comparison between ceftiofur-treated and nontreated dairy cows with metritis. *Journal of dairy science*, *104*(8), 8918-8930.

Sokolova, O. V., Bezborodova, N. A., Lysova, Y. Y., & Pechura, E. V. (2021). Characteristics of species composition, biochemical and pathogenic nature of the microbiota of mammary gland and the reproductive tract in dairy cows. In *E3S Web of Conferences* (Vol. 282, p. 03017). EDP Sciences.

Stinson, L. F., Boyce, M. C., Payne, M. S., & Keelan, J. A. (2019). The not-so-sterile womb: evidence that the human fetus is exposed to bacteria prior to birth. *Frontiers in microbiology*, *10*, 1124.

Tasara, T., Meier, A. B., Wambui, J., Whiston, R., Stevens, M., Chapwanya, A., & Bleul, U. (2023). Interrogating the diversity of vaginal, endometrial, and fecal microbiomes in healthy and metritis dairy cattle. *Animals*, *13*(7), 1221.

Temel, S., & Büyük, Z. (2026). ÜREME SAĞLIĞI VE MİKROBİYOTA: GELENEKSEL DERLEME. *Kocatepe Tıp Dergisi*, *27*(1), 144-156.

Thatcher, W. W., Guilbault, L. A., & Drost, M. (1984, November). Normal uterine physiology and involution. In *American Association of Bovine Practitioners Conference Proceedings* (pp. 75-80).

Várhidi, Z., Csikó, G., Bajcsy, Á. C., & Jurkovich, V. (2024). Uterine disease in dairy cows: A comprehensive review highlighting new research areas. *Veterinary sciences*, *11*(2), 66.

Walker, R. W., Clemente, J. C., Peter, I., & Loos, R. J. (2017). The prenatal gut microbiome: are we colonized with bacteria in utero?. *Pediatric obesity*, *12*, 3-17.

Wang, K., Wang, K., Wang, J., Yu, F., & Ye, C. (2022). Protective effect of *Clostridium butyricum* on *Escherichia coli*-induced endometritis in mice via ameliorating endometrial barrier and inhibiting inflammatory response. *Microbiology Spectrum*, *10*(6), e03286-22.

Wang, M. L., Liu, M. C., Xu, J., An, L. G., Wang, J. F., & Zhu, Y. H. (2018). Uterine microbiota of dairy cows with clinical and subclinical endometritis. *Frontiers in microbiology*, *9*, 2691.

Yang, S. C., Lin, C. H., Sung, C. T., & Fang, J. Y. (2014). Antibacterial activities of bacteriocins: application in foods and pharmaceuticals. *Frontiers in microbiology*, *5*, 241.

Yildiz, A., & Balikci, E. (2016). Antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant activity of *Nigella sativa* in clinically endometritic cows. *Journal of Applied Animal Research*, *44*(1), 431-435.

Zangirolamo, A. F., Souza, A. K., Yokomizo, D. N., Miguel, A. K. A., Costa, M. C. D., Alfieri, A. A., & Seneda, M. M. (2024). Updates and current challenges in reproductive microbiome: A comparative analysis between cows and women. *Animals*, *14*(13), 1971.

## BÖLÜM 3

### SUBKLİNİK MASTİTİS TANISINDA BİYOBELİRTEÇLERİN ROLÜ

AYŞE UYAR<sup>1</sup>  
SAKİNE ÜLKÜM ÇİZMECİ<sup>2</sup>

#### Giriş

Hayvancılık ekonomik olarak önemli bir endüstridir ve ekonominin ayrılmaz bir parçasını teşkil etmektedir. Artan nüfusla doğru orantılı olarak insanoğlu hayvansal gıda üretimini artırmak mecburiyetindedir. Bu nedenle hayvancılık sektörü, ulusal düzeyde atılımlar yapılabilmesi için stratejik bir konumdadır.

İnek, koyun ve keçi sütleri; içerik bakımından birbirine benzer temel bileşenler taşısa da, besin öğeleri yoğunluğu ve bileşen oranları bakımından belirgin farklılıklar göstermektedir. İnek sütü, ortalama olarak %3,5 yağ, %3,2 protein ve %4,8 laktoz içeriğiyle dengeli bir besin profiline sahiptir ve dünya genelinde en yaygın tüketilen süt türüdür. Koyun sütü, inek sütüne göre yaklaşık iki kat daha fazla protein, yağ ve mineral madde (özellikle kalsiyum, fosfor

---

<sup>1</sup> Veteriner Hekim, Selçuk Üniversitesi ,Veteriner Fakültesi, Orcid: 0009-0005-3563-0584

<sup>2</sup> Doçent Dr., Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Orcid: 0000-0003-2939-8019

ve çinko) içerdiğinden, yüksek besin madde içeriğine sahiptir. Keçi sütü ise daha küçük yağ globülleri, yüksek kısa ve orta zincirli yağ asidi oranı ile daha yüksek sindirilebilirliğe sahiptir ve alerjenik protein fraksiyonlarının düşük düzeyde bulunması nedeniyle beslenme açısından farklı bir değer taşımaktadır. Bu farklılıklar, her bir türün sütünü hem beslenme biyoyararlanımı hem de gıda endüstrisinde kullanım potansiyeli açısından özgün kılmaktadır.

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2025 verilerine göre Türkiye’de 17 milyon 189 bin büyükbaş hayvan, 58 milyon 206 bin küçükbaş hayvan bulunmaktadır. Büyükbaş hayvanlardan 17 030 000 başını sığır, 158.000 başını ise manda oluşturmaktadır. Küçükbaş hayvanlardan 47 015 000 başını koyun, 11 191 000 başını ise keçi oluşturmaktadır (TÜİK, 2025). Türkiye İstatistik Kurumu’nun (TÜİK, 2025) verilerine göre, ticari süt işletmeleri tarafından toplanan inek sütü miktarı temmuz ayında 946 bin 158 ton olarak gerçekleşmiştir. Söz konusu miktar, bir önceki yılın aynı ayına göre %0,3 oranında artış göstermiş, ocak–temmuz dönemi toplamında ise bir önceki yılın aynı dönemine kıyasla %0,7 oranında bir artış kaydedilmiştir. Ayrıca, bir önceki ayda 935 bin 49 ton olarak bildirilen inek sütü miktarı, temmuz ayında %1,2 oranında yükselerek 946 bin 158 tona ulaşmıştır. Bu veriler, 2025 yılı itibarıyla süt üretiminde ılımlı bir artış eğiliminin sürdüğünü göstermektedir.

Dünya nüfusundaki artış, hayvansal üretimde verimliliğin artırılmasına yönelik çalışmaların önem kazanmasına neden olmuştur. Bu doğrultuda daha yüksek süt verimine sahip ırkların geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması yönündeki girişimler artmıştır. Ancak yüksek verimli ırkların entansif koşullarda yetiştirilmesi, beraberinde çeşitli metabolik ve enfeksiyöz hastalıkların da ortaya çıkmasına yol açmıştır. Son yıllarda ülkemizde büyükbaş ve küçükbaş hayvan yetiştiriciliğinde süt üretimine yönelik entansif sistemlerin benimsenmesi, üretim verimliliğini artırmakla birlikte

özellikle mastitis gibi meme sağlığı sorunlarının görölme sıklığına da artırmıştır.

Mastitis, süt verimi ve kalitesini olumsuz yönde etkileyen en önemli enfeksiyöz hastalıklardan biridir. Klinik belirtilerin gözlenmediği ancak meme dokusu ve süt bileşiminde patolojik değişimlerin meydana geldiği subklinik mastitis, erken dönemde tespit edilmediğinde önemli ekonomik kayıplara neden olabilmektedir. Bu bağlamda, subklinik mastitisin erken ve doğru tanısında biyobelirteçlerin kullanımı, günümüzde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Sunulan bu seminerde subklinik mastitisin tanısında biyobelirteçlerin rolü ve bu alandaki güncel gelişmeler ele alınmaktadır.

## **MEMENİN SAVUNMA SİSTEMİ**

Meme bezi doğuştan gelen bağışıklık ve edinilmiş bağışıklık olmak üzere iki farklı savunma mekanizmasıyla korunmaktadır. Spesifik olmayan yanıt olarak da bilinen doğuştan gelen bağışıklık, enfeksiyonun erken aşamalarında etkili olan savunmadır. Spesifik veya edinilmiş bağışıklık ise seçici eliminasyonu aktive eden bir patojenin spesifik belirleyicilerini tanıyan savunmadır (Sordillo et al., 1997; Sordillo & Streicher, 2002).

### **Anatomik Savunma Sistemi**

Memenin anatomik özellikleri, aynı zamanda memenin anatomik savunma mekanizmalarının temelini oluşturmaktadır. Bu nedenle meme başı, patojenlere karşı ilk savunma hattı olarak kabul edilmektedir (Zecconi et al., 2002). Meme başının anatomik savunma sistemi; meme başı derisi, sfinkter kasları, meme başı kanalı, bu kanal hücrelerince oluşturulan fürstenberg rozeti ve keratin tabakasından oluşmaktadır (Risvanli et al., 2019). Bu sistemin önemli bileşenlerinden biri olan sfinkter kasları, sağımlar arasında kanalın sıkıca kapanmasını sağlayarak bakteriyel penetrasyonu engellemekte ve dolayısıyla enfeksiyon riskini

azaltmaktadır (Zecconi et al., 2002). Ayrıca meme başı kanalı, antimikrobiyal özellik gösteren tabakalı yassı epitel hücrelerinden türeyen mumsu bir madde olan keratin ile kaplıdır. Bu keratin birikimi, mikroorganizmaların ilerlemesini sınırlayan fiziksel bir bariyer oluşturarak meme bezi sisternasına geçişini önlemektedir. Meme başı sinüsü ile kanalın birleşim bölgesinde yer alan, yassı epitelden oluşan ve mukozal kıvrımlara sahip fürstenberg rozeti ise özellikle mukozal bağışıklıkta önemli bir rol oynamaktadır (Senthilkumar et al., 2020).

### **Meme başı**

Meme başı, enfeksiyonlara karşı memenin en önemli doğal bariyerlerinden biridir. Bu anatomik yapının korunmasında özellikle deri tabakası ve meme başı kanalı kritik rol oynamaktadır. Meme başı derisi, yüzevi keratinle kaplı ölü ve kalın yassı epitel hücrelerinden oluşan yapısıyla patojenlerin dokuya penetrasyonunu mekanik olarak engeller. Bunun yanında deride bulunan bakteriyostatik yağ asitleri, mikroorganizmaların çoğalmasını baskılayarak ek bir koruyucu etki sağlar (Blowey & Edmondson, 2010). Meme başı kanalının lümenine bakan süperfisiyal epitel hücrelerinin sürekli yenilenmesi sonucunda oluşan keratin tabakası, memenin en önemli savunma mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir (Paulrud, 2005). Bu tabaka, kanal yüzeyinde sebun benzeri bir madde oluşturarak tıkaç görevi üstlenir. Sağım aralarında meme başı kanalına giren birçok bakteri, bu keratin ve lipid tabaka tarafından tutulur (Ezzat Alnakip et al., 2014). Keratin tabakasının bir diğer savunma işlevi ise sağım sırasında ortaya çıkmaktadır. Sütün ilk akışıyla birlikte keratin tabakasının yüzeyine tutunan bakteriler ortamdaki uzaklaştırılır. Literatürde “keratin yıkama” olarak tanımlanan bu olay, enfeksiyon riskini azaltan önemli bir doğal temizlik mekanizmasıdır (Blowey & Edmondson, 2010). Meme başı kanalının kapanması sfinkter kaslarının kasılması, mukozal kıvrımların kenetlenmesi ve hidrofobik lipid tabakanın

etkisiyle sağlanmaktadır. Ancak kanalın tamamen kapanması sağımdan sonra yaklaşık 20–30 dakika sürmektedir. Bu nedenle, söz konusu dönemde meme başları bakteriyel kontaminasyona karşı hassas olduğundan hayvanların sağımdan sonra en az 30 dakika boyunca yatmalarına izin verilmemelidir (Blowey & Edmondson, 2010).

## **Kimyasal Savunma Sistemi**

### **Laktoferrin**

Laktoferrin, başlıca meme epitel hücreleri tarafından sentezlenen ve daha düşük oranlarda polimorfonükleer lökositler (PMNL) tarafından da salgılanabilen, demir bağlama kapasitesine sahip bir glikoproteindir. Alveollerden sınırlı düzeyde salınmasına karşın, süt kanalları ve süt sarnıcında daha yüksek miktarlarda bulunur. En yüksek yoğunluğa kuru dönemde, involusyonun 3-4. haftasında ulaşır. Bu dönemdeki konsantrasyonu, laktasyon dönemine göre yaklaşık 100 kat daha fazladır (Ezzat Alnakip et al., 2014). Bu glikoprotein, başlıca mevcut demir için bakterilerle rekabet ederek veya bakteriyel yüzeylere bağlanarak bakteriyostatik bir etki göstermektedir. Antibakteriyel etkisini daha çok kanalların ve sisternaların epitel yüzeyinde gösterir. (Fijałkowski et al., 2025).

### **Lizozim**

Lizozim, mastitis sırasında meme bezinde lökositler tarafından sentezlenmektedir ve başlıca gram-pozitif bakterilere karşı inhibitör veya litik aktivite göstermektedir (Ezzat Alnakip et al., 2014). Lizozimin antibakteriyel etkisi; antikorlar, kompleman sistemi ve laktoferrin ile sinerjik etkileşim göstererek bakterilerin çeşitli savunma mekanizmalarına ve işlevlerine karşı duyarlılığını artırmasıyla ortaya çıkmaktadır (Souza et al., 2012). Farklı türlerin sütlerinde, mastitis sırasında lizozim aktivitesinde belirgin bir artış (10–50 kat) kaydedilmiştir (Schmitz et al., 2004).

## **Laktoperoksidaz**

Laktoperoksidaz, hepatik kaynaklı tiyosiyanat ve bakteriyel veya endojen kaynaklı hidrojen peroksit varlığında memede lokal olarak sentezlenmektedir (Fox & Kelly, 2006). Sütteki laktoperoksidaz düzeyinin mastitis ile birlikte arttığı bildirilmektedir. Antibakteriyel aktivitesini, lökositlerin bakterisidal aktivitesini güçlendiren bir metabolit olan hipotiyosiyanat gibi aktif oksijen ürünlerinin oluşumu yoluyla göstermektedir. Laktasyon dönemindeki rolü ise muhtemelen diğer süt proteinlerinin etkileşimi nedeniyle sınırlı kalmaktadır. Ayrıca sütteki tiyosiyanat iyonlarının konsantrasyonları beslenme rejimine bağlı olarak değişmektedir ve memedeki düşük oksijen miktarı hidrojen peroksit üretimi için bir inhibitör görevi görmektedir (Katsafadou et al., 2019).

## **İmmünolojik Savunma Sistemi**

### **Nonspesifik savunma sistemi**

#### **Meme epitel hücreleri**

Meme epitel hücreleri, invaziv meme içi patojenlerin etkili bir şekilde elimine edilmesine katkı sağlayan birçok faktörü bünyesinde barındırmaktadır. Bu hücrelerin duysal ve tanıma işlevlerinin bir parçası olarak mastitis vakalarında, sağlıklı meme dokularında düşük düzeylerde bulunan Toll-like reseptör 2'nin (TLR2) özellikle memenin apikal bölgelerinde artış gösterdiği bildirilmektedir (Petzl et al., 2008). Ayrıca epitel hücreleri, patojen bakterileri çevreleyen ve patojen içeren veziküllerin oluşumuna aracılık eden membran kıvrımları yoluyla fagositoz aktivitesi gerçekleştirebilmektedir (Günther & Seyfert, 2018).

#### **Lökositler**

Sağlıklı meme bezlerinin dokusu sınırlı sayıda lökosit içermektedir. Bu hücrelerin büyük çoğunluğunu T lenfositler

oluşturmaktadır. İlaveten CD4+ hücrelerin genellikle interalveolar dokuda, CD8+ hücrelerin ise alveol çevresinde lokalize olduğu bildirilmektedir (Leitner et al., 2003). Meme bezinde bulunan lökositler arasında patojenlere karşı ilk savunma hattını oluşturan ve lökositik yanıtı başlatan hücrelerin makrofajlar olduğu bildirilmektedir. Makrofajlar, sitokinler ve kemokinler (örneğin tümör nekroz faktör, interlökin-8) ile birlikte defensinler ve katelisinler gibi mikrobiyal protein ve peptitleri sentezleyerek konak savunmasının etkinleşmesini sağlamaktadır (Alford et al., 2020).

## **Makrofajlar**

Makrofajlar hem doğal hem de edinilmiş bağışıklığın düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Meme bezinde bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada, doku veya süt içerisinde bulunan makrofajlar, invaziv patojenleri tanıyarak inflamatuvar yanıtı başlatmaktadır. Sağlıklı meme dokusu ve süt esas olarak makrofajlardan zengin iken, enfekte dokular ve salgılar nötrofillerin baskınlığı ile karakterizedir. Makrofajlar, bakterileri tanıdıklarında tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) gibi pro-inflamatuvar sitokinler salgılayarak nötrofillerin bakterisidal aktivitesini artırmakta ve lokal yangısal cevabı güçlendiren prostaglandinler ve lökotrienler üretmektedir (Oviedo-Boysso et al., 2007).

## **Nötrofiller**

Patojenin vücuda girişinden kısa bir süre sonra lökositler ve epitel hücreleri, ruminantların meme bezlerine yerleşen bakterileri elimine etmek için gerekli yangısal yanıtı başlatmaktadır (Paape et al., 2003; Rainard & Riollet, 2003; Souza et al., 2012). Bu hücreler başta nötrofiller olmak üzere PMNL'lerin kandan enfeksiyon bölgesine hızlı bir şekilde toplanabilmesi için kemoatraktanlar salgılamaktadır. Bu süreçte nötrofillerin bölgeye yoğun şekilde göç

etmesiyle birlikte somatik hücre sayısı (SHS) artış göstermektedir. Nötrofiller, invaziv mikroorganizmalara karşı konak savunmasının temel hücreleri olup fagositoz yoluyla patojenleri ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca fagositoz sırasında patojeni içeren vakuollere reaktif oksijen türleri (ROS) salarak mikrobisidal etki oluşturmaktadır (Paape et al., 2003; Rainard & Riollet, 2003).

### **Natural killer hücreler (NK hücreleri)**

Doğal bağışıklık sisteminin önemli bir elemanı olan doğal öldürücü (natural killer, NK) hücreler; kemik iliği kökenli, büyük granüllü lenfositlerdir. Nötrofiller ve makrofajlar hücre dışı patojenlerin ortadan kaldırılmasında etkin iken NK hücreleri özellikle hücre içi patojenlerin eliminasyonunda kritik rol oynamaktadır. Uyarılmaları üzerine saposin benzeri protein (SAPLiPs - Saposin Like Protein) ailesine ait bakterisidal proteinler salgılayarak doğrudan bakterisidal etki de gösterebilmektedirler (Sordillo et al., 2005).

### **Sitokinler**

Sitokinler, endotel hücreleri ve lökositler üzerinde uyarıcı etki gösteren peptit yapılı moleküllerdir. İnterlökinler (IL), interferonlar (IFN), tümör nekroz faktörleri (TNF) ve koloni uyarıcı faktörler (CSF) sitokinlerin başlıca gruplarını oluşturmaktadır (Sordillo et al., 1991).

### **İnterlökinler (IL)**

İnterlökin-2 (IL-2), Th1 (T helper 1) lenfositleri tarafından yoğun olarak üretilen bir sitokindir. T ve B lenfositlerinin büyüme ve farklılaşmasını sağlamaktadır. Ayrıca NK hücrelerinin patojen bakterilere karşı bakterisidal aktivitesini ve nötrofillerin fagositik aktivitesini de artırmaktadır (Sordillo, 2005). İnterlökin-6 (IL-6) ise özellikle *S. aureus* ve koliform mastitislere bağlı gelişen akut septik

şok sırasında makrofajlar tarafından salgılanmaktadır (Oviedo-Boyso et al., 2007).

### **İnterferonlar (IFN)**

Sitokinlerin bir diğer önemli grubunu interferonlar oluşturmaktadır. İnterferonlar sınıf I ve sınıf II olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir. Sınıf I interferonlar (IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$ ), viral ve bakteriyel enfeksiyonların yanı sıra bazı tümöral durumlarda da üretilmektedir. Sınıf II interferon ise interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) olup antijen ile uyarılan T lenfositlerden köken almaktadır (Sordillo & Streicher, 2002).

### **Tümör nekroz faktör (TNF)**

Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ), makrofajlar, nötrofiller ve epitel hücreleri tarafından üretilen önemli bir sitokindir. Bu sitokin, nötrofillerin kemotaksisini artırarak endotel hücrelerde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükler. Enfeksiyonun erken evresinde salgılanan TNF- $\alpha$ , akut faz yanıtının bir parçası olarak *E. coli* kaynaklı akut mastitiste endotoksik şok gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır (Oviedo-Boyso et al., 2007).

### **Koloni uyarıcı faktör (CSF)**

Koloni uyarıcı faktörler (CSF), fibroblastlar, makrofajlar, endotel hücreleri ve T lenfositler tarafından salgılanan ve kemik iliğindeki progenitör hücrelerin klonal çoğalması ile farklılaşmasında rol oynayan bir glikoprotein ailesidir. Bu aile, granülosit CSF (G-CSF), granülosit-makrofaj CSF (GM-CSF) ve makrofaj CSF (M-CSF) olmak üzere farklı hücre tiplerine özgü üyeleri içerir (Ushach & Zlotnik, 2016).

### **Spesifik savunma sistemi**

Memenin spesifik savunma sistemi, kemik iliğindeki hematopoetik kök hücrelerden köken alan lenfositler ve

immünoglobülinler (IgA, IgM ve IgG gibi) tarafından oluşturulmaktadır. Meme bezinde yoğun olarak bulunan T ve B lenfositler, bez bütünlüğünün korunmasında önemli bir rol üstlenir (İlhan, 2018).

## **Hücrel savunma sistemi**

### **T lenfositler**

Meme bezinde bağışıklık yanıtı, T hücrelerinin antijenlere karşı gösterdiği spesifik farklılaşmalar aracılığıyla düzenlenir. Antijen ile karşılaşan T hücreleri, B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşmesini destekleyen efektör T yardımcı (CD4+) hücreler ile patojenleri doğrudan hedef alan T sitotoksik (CD8+) hücreler olarak farklılaşır (Laidlaw et al., 2016).

### **B Lenfositler**

B lenfositlerin hem antijen sunucu olarak hem de spesifik antijenlere karşı immün yanıt oluşturabilen iki önemli fonksiyonu bulunmaktadır. B lenfositler, hücre yüzeyinde bulunan spesifik antijen reseptörleri aracılığıyla patojenleri tanır ve reseptöre bağlanan antijen hücreyi aktive eder. Kendine özgü antijenine bağlanarak aktive olan B lenfositler plazma hücrelerine farklılaşır (Ghosh et al., 2021).

## **Humoral savunma sistemi**

### **İmmünoglobülinler**

İmmünoglobülinler, kolostrum ve sütte bulunan en önemli spesifik humoral faktörlerdir. Meme bezinde mastitise karşı savunmada başlıca dört immünoglobülin (Ig) rol oynamaktadır: IgG1, IgG2, IgA ve IgM. Sağlıklı memede Ig düzeyleri düşük olmakla beraber kuru dönemde artmaya başlamakta ve kolostrogenesis döneminde pik yapmaktadır. Enfeksiyon varlığında ise yüksek seviyelerde bulunmaktadır (Welnitz et al., 2013).

## **MASTITİS**

Mastitis, memeyi oluşturan glandüler dokunun yangısıdır. Hastalığın oluşmasında konakçı, etken ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi rol oynamaktadır. Mastitis, sütün fiziksel ve kimyasal özelliklerinde değişikliklerle karakterize edilmesinin yanı sıra etiyolojisi, patogenezi, şiddeti, süresi, tedavisi ve kalıcı etkileri bakımından kompleks bir hastalıktır. Mastitis gelişiminde; ırk (sütçü), genetik damızlık değerleri, meme morfolojisi (meme derinliği), süt verimine yönelik seleksiyon, süt yağ/protein oranı ve süt üre-protein dengesi gibi faktörler etkilidir (Bademkiran & Doğruer, 2016).

### **Mastitislerin Sınıflandırılması**

Mastitis, hastalığın seyri ve inflamasyon belirtilerine göre klinik ve subklinik olmak üzere iki grupta sınıflandırılmaktadır. Klinik mastitis, meme dokusu ve sütte gözle görülebilir değişimlerle karakterizedir. Memede ağrı, ısı artışı, kızarıklık ve ödem gibi bulgular gözlenebilirken, bir veya birden fazla meme lobunda süt üretimi tamamen durabilmektedir. Ayrıca sütte renk değişiklikleri, koku, pıhtı, kan ve sulanma gibi anormallikler ortaya çıkabilmektedir. Enfeksiyonun şiddetine bağlı olarak, etkilenen hayvanlarda depresyon, yem tüketiminde azalma, ateş ve ağrı gibi sistemik klinik belirtiler de görülebilmekte ve bu durum hayvan refahını olumsuz yönde etkilemektedir. Subklinik mastitis ise sütte veya meme loblarında gözle görülebilir herhangi bir değişiklik olmamasıyla karakterizedir. Bu form etken izolasyonu ve SHS'deki artış gibi bulgular aracılığıyla saptanabilmektedir (Bademkiran & Doğruer, 2016; Çizmeci & Köse, 2022; Stanek et al., 2024).

### **Klinik mastitis**

Klinik mastitislerin seyri, hastalığa neden olan etkenin virülansına ve konağın immün yanıt kapasitesine bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Yangının gelişim süresine göre klinik

mastitisler perakut, akut, subakut ve kronik form olarak sınıflandırılmaktadır (Baştan, 2002).

### **Perakut mastitis**

Perakut mastitis hayvanlarda ani ölüme yol açabilmesi veya etkilenen meme lobunun kaybına neden olabilmesi nedeniyle önemli bir klinik tablodur (Egyedy & Ametaj, 2022). Hastalık bir ya da birden fazla meme lobunda aniden gelişen hiperemi, ödem, sertlik, kızarıklık, ısı artışı ve ağrı ile karakterizedir. Bu süreçte süt; kanlı, pıhtılı, irinli veya sulu görünümlü olabilmektedir (Baştan, 2002).

### **Akut ve subakut mastitis**

Akut ve subakut mastitis olgularında klinik belirtiler, perakut mastitise kıyasla daha hafif seyretmektedir. Akut mastitis vakalarında genel durum bozukluğunun yanı sıra sütün renk ve kıvamında değişiklikler, miktarında azalma, ayrıca memede ödem, sıcaklık artışı ve duyarlılık dikkati çekmektedir. Subakut mastitis formunda ise sistemik bulgular genellikle belirgin değildir; ancak memede ve sütte meydana gelen değişiklikler klinik tabloya eşlik etmektedir (Baştan, 2002; Egyedy & Ametaj, 2022).

### **Kronik mastitis**

Kronik mastitis olgularında genellikle sistemik semptomlar görülmemekte ve hastalık laktasyonun herhangi bir döneminde ortaya çıkabilmektedir. Yetiştiriciler tarafından fark edilemediği sürece sürüye hastalığı yaymaya devam etmekte ve bu durum hastalığın kontrolünü güçleştirmektedir. Enfeksiyonun ortadan kalkmasının ardından dahi bu yapılar varlığını sürdürmekte ve ilerleyen süreçte süt veriminde azalmaya neden olabilmektedir (Egyedy & Ametaj, 2022).

## **Subklinik mastitis**

Subklinik mastitis, memede ve sütte gözle görülebilir herhangi bir patolojik değişikliğin bulunmadığı, ancak enfeksiyonun varlığına bağlı olarak somatik hücre sayısında artış ve süt bileşenlerinde biyokimyasal değişikliklerin gözlendiği mastitis formudur. Hastalığın en belirgin bulgusu süt veriminde ortaya çıkan sürekli azalmadır. Bununla birlikte düşük düzeyde de olsa mevcut inflamasyon nedeniyle sütün bileşiminde değişiklikler meydana gelmekte ve bu durum süt kalitesinin düşmesine yol açmaktadır. Meme dokusu ve süt içerisindeki bu değişiklikler klinik muayene ile tespit edilemediğinden subklinik mastitisin sürü içindeki yaygınlığı oldukça yüksek olabilmektedir (Pir Yağcı, 2008; Egyedy & Ametaj, 2022; Tommasoni et al., 2023). Hastalığın tanısı enfeksiyöz etkenlerin süttten izolasyonu ve identifikasyonu ya da süttten yangısal ürünlerin saptanmasıyla mümkün olmaktadır (Omaleki et al., 2011).

## **SUBKLİNİK MASTİTİS: TANIM VE ÖNEMİ**

### **Subklinik Mastitisin Önemi ve Ekonomik Etkileri**

Mastitis, süt işletmelerinin en maliyetli hastalığı olup mastitise bağlı kayıplarda en büyük pay subklinik forma aittir. Bu durum süt üretiminde %8'e varan azalmaya neden olmaktadır (Macun et al., 2011). Subklinik mastitisli hayvanlar genellikle tam potansiyellerinde süt üretmezler ve sürüdeki sağlıklı hayvanlar için sürekli bir enfeksiyon kaynağı oluştururlar. Bu nedenle subklinik mastitisler uzun süre devam etmekte ve daha fazla ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Subklinik mastitise bağlı olarak SHS'de artış meydana gelmekte olup, bu artışa bağlı olarak süttteki laktoz, protein, yağ oranı düşmekte ve tat değişikliğine yol açan enzimler artmaktadır. Bu değişiklikler doğrudan süt kayıplarını da artırmaktadır (Erişir et al., 2011). Bununla birlikte mastitis; tedavi giderleri, süt veriminin azalması, antibiyotik kullanımına bağlı olarak sütün dökülmesi, kesim veya ölüm gibi diğer nedenlerle de

ekonomik kayıpları artırmaktadır ve süt işletmeleri açısından kayda değer ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Martins et al., 2019). Ekonomik kayıpların en büyük kısmını süt verimine bağlı kayıplar (%44) ve yerine koyma maliyetleri (%40) oluşturmaktadır. Daha düşük oranlarda ise süt için yapılan düşük ödemeler (%9), veteriner hekim masrafları (%4) ve diğerleri (%3) etkili olmaktadır (Hipra, 2020).

Mastitis sütün kimyasal özelliklerini etkilemesi ve patojen mikroorganizma içermesi sebebiyle sağlık açısından riskler oluşturabilmektedir. Bu mikroorganizmaların gıdalar yoluyla insanlara geçmesi, çeşitli toksikasyonlara neden olabilmektedir. Sütteki değişimler ayrıca gıda endüstrisini de etkilemektedir. Ayrıca mastitis tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin süte geçmesi alerjik reaksiyonlara yol açabilmekte ve antibiyotik direncinin gelişmesine zemin hazırlayabilmektedir (Martins et al., 2019).

## **SUBKLİNİK MASTİTİSİN TANI YÖNTEMLERİ**

### **Geleneksel Tanı Yöntemleri (Somatik Hücre Sayımı, Kültür Yöntemleri)**

#### **Somatik hücre sayımı**

Mastitis, meme dokusunda meydana gelen patolojik değişikliklerle birlikte sütte SHS'nin artışı ile karakterize edilmektedir. Enfekte olmayan ineklerde somatik hücrelerin büyük çoğunluğunu makrofajlar oluştururken, mastitis durumlarında bu hücrelerin yerini ağırlıklı olarak nötrofiller almaktadır. Somatik hücre sayısı doğrudan yöntemlerle (elektronik sayım cihazları, mikroskopik inceleme) veya dolaylı yöntemlerle (CMT) tespit edilebilmektedir. Test (CMT) sonuçları farklı faktörlerden etkilenebilmektedir. Bu sebeple CMT uygulanmadan önce hayvana ilişkin bilgiler dikkate alınmalı ve pozitif sonuçlardan şüphelenildiğinde etken izolasyonu yoluna gidilmelidir. Ayrıca

sürülerde meme hastalıklarının tedavisinde gidişatı değerlendirmek ve sürü sağlığını kontrol altına almak için aralıklı olarak CMT uygulanması önerilmektedir (Kaymaz et al., 2016).

Mevcut subklinik meme içi enfeksiyonların belirlenmesinde CMT ve SHS'nin tek başına yeterli olmadığı, bakteriyolojik muayene ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir (Alkan et al., 2014).

### **Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)**

Mikroorganizmaların DNA'larının ekstrakte edilmesi ve spesifik primerlerin kullanılmasıyla etkenlerin tanısı gerçekleştirilebilmektedir. Tekli ya da çoklu primerler aracılığıyla uygulanan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) sayesinde birden fazla etkenin aynı anda teşhisi mümkün olmaktadır (Kaymaz et al., 2016).

### **Enzim testleri**

Sütün yapısında doğal olarak bulunan birçok enzimin aktivitesinin yangısal süreçler sırasında artış gösterdiği bilinmektedir. Bu enzimler, süt veriminde azalma ile yangısal reaksiyonların şiddetlenmesiyle ilişkilendirilmektedir (Fox & Kelly, 2006). Bu sürecin sonunda sütte NAG-ase, LDH ve katalaz gibi enzimler ortaya çıkmaktadır. Subklinik mastitis olgularında ise bunlara ek olarak lipaz, plazmin, fosfataz ve esteraz gibi enzimlerde de artış gözlenmektedir. Söz konusu enzimlerin düzeylerinin belirlenmesi mastitis tanısında yardımcı bir kriter olarak değerlendirilmektedir (Kaymaz et al., 2016; El Nahas et al., 2017).

### **Mikrobiyolojik muayeneler**

Mastitise neden olan bakteriler oldukça çeşitlidir ve bu patojenlerin doğru şekilde tanımlanması hem tedavi sürecinin etkinliği hem de koruyucu önlemlerin planlanması açısından büyük önem taşımaktadır. Uygulanacak tedavi süresi, kullanılacak ilaç türü ve alınacak önlemler mikroorganizmaya bağlı olarak farklılık

gösterebilmektedir. Patojenin belirlenmesi antibiyotik kullanımında kritik bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte etkenin doğru tespit edilmesi gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesine ve zaman kaybını azaltmaktadır (Stanek et al., 2024).

## **Diğer yöntemler**

Mastitisin tanısında klasik yöntemlerin yanı sıra farklı modern yaklaşımlar da kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında pH testi, proteomiks temelli analizler, immünassay teknikleri, biyoçip ve biyosensör uygulamaları ile görüntüleme yöntemleri yer almaktadır. Tanı yöntemlerinden pH testi, meme dokusunda bozulmuş kan-bariyer bütünlüğü nedeniyle süte bikarbonat iyonlarının ( $\text{HCO}_3^-$ ) geçiş yapması ve bunun sonucunda süt pH'nın yükselmesi esasına dayanmaktadır. Proteomiks ve immünassay yöntemlerinde ise protein yapılarındaki değişiklikler incelenerek tanıya ulaşılmaktadır. Biyosensör uygulamalarında elektrobiyokimyasal sensörler aracılığıyla NAG-ase düzeyleri ölçülmekte ve bu değerler tanısal amaçla kullanılmaktadır (Kaymaz et al., 2016).

## **Yeni Teşhis Araçları Olarak Dolaşımdaki miRNA**

MikroRNA'lar (miRNA), yaklaşık 22 nükleotid uzunluğunda olan kodlanmayan RNA molekülleridir. Bu moleküller gen ekspresyonunun düzenlenmesinde hem transkripsiyonel hem de transkripsiyon sonrası düzeyde rol üstlenmektedir (Chen & Rajewsky, 2007). MikroRNA'lar, hedef genlerin mRNA'larının 3'UTR bölgelerine tamamlayıcı olarak bağlanmakta ve bu etkileşim aracılığıyla gen düzenleme mekanizmalarında rol oynamaktadır. Yapılan biyoinformatik analizler mastitis ile ilişkili 18 aday gen üzerinde toplam 89 potansiyel miRNA bağlanma bölgesinin bulunduğunu ortaya koymuştur (Wang et al., 2004).

# **BİYOBELİRTEÇLERİN TANIDAKİ ROLÜ**

## **Biyobelirteç Nedir?**

Biyobelirteç, normal biyolojik süreçlerin, patolojik mekanizmaların veya terapötik müdahalelere verilen farmakolojik yanıtların nesnel olarak ölçülüp değerlendirilebilen bir göstergesi şeklinde tanımlanmaktadır (Fuentes-Arderiu, 2013). Biyobelirteçler; DNA, RNA, protein, peptit, nükleik asitler, enzimler ve reseptörler gibi biyomoleküllerin analizi yoluyla, organizmadaki fizyolojik ya da patolojik durumları ortaya koyan nesnel ölçütlerdir (Goossens et al., 2015). Dünya Sağlık Örgütü ise biyobelirteci; organizmada ölçülebilir nitelikte olan ve hastalıkların ortaya çıkışını, seyrini veya insidansını etkileyen veya öngörülmesine olanak sağlayan herhangi bir madde, yapı ya da biyolojik süreç olarak tanımlamaktadır (Lassere, 2008).

## **Biyobelirteçlerin Sınıflandırılması**

FDA-NIH Biyobelirteç Çalışma Grubu, klinik uygulamalar bağlamında biyobelirteçleri; diagnostik, farmakodinamik, prediktif, prognostik, izleme, güvenlik, duyarlılık ve risk olmak üzere yedi ana kategoride sınıflandırmıştır.

## **Diagnostik biyobelirteçler**

Diagnostik biyobelirteçler, bir hastalık ya da tıbbi durumun varlığını doğrulamak amacıyla kullanılan önemli araçlardır. Bu biyobelirteçler; kesin tanıya ulaşmayı, hastalığa sahip bireylerin belirlenmesini, tedavi sürecinin kişiselleştirilmesini ve benzer klinik özellik gösteren hastaların sınıflandırılmasını sağlayarak terapötik yanıtın etkinliğini artırmada önemli bir rol üstlenmektedir (Aronson & Ferner, 2017).

## **Farmakodinamik biyobelirteçler**

Bir tıbbi ürüne ya da çevresel bir ajana maruz kalınmasının ardından organizmada meydana gelen biyolojik yanıtı göstermek amacıyla kullanılan biyobelirteçler bu grupta değerlendirilmektedir. Bu biyobelirteçler genel olarak optimal biyolojik dozun belirlenmesine katkı sağlamaktadır (Cagney et al., 2018).

## **Prediktif biyobelirteçler**

Prediktif biyobelirteçler, hastalığın seyrinin öngörülmesi ve hastaların uygulanan tedaviye verecekleri yanıtın değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Bu biyobelirteçler tedavi yaklaşımlarının bireyselleştirilmesine olanak tanıyarak klinik karar verme süreçlerinin etkinliğini artırmaktadır (Slamon et al., 2001).

## **Prognostik biyobelirteçler**

Prognostik biyobelirteçler, hastalık tanısı konulmuş bireylerde hastalığın nüks etme veya ilerleme riskini öngörmek amacıyla kullanılmaktadır. Klinik araştırmalarda ise bu biyobelirteçler; mortalite, hastalık progresyonu, nüks ya da yeni bir tıbbi durumun ortaya çıkması gibi gelecekte meydana gelebilecek klinik sonuçların tahmin edilmesine önemli ölçüde katkı sağlamaktadır (Tuncer, 2023).

## **Güvenlik biyobelirteçleri**

Bu biyobelirteçler; ilaçlar tıbbi müdahaleler veya çevresel ajanlara maruz kalmanın neden olduğu toksik olayları tahmin eder (Cagney et al., 2018; Tuncer, 2023).

## **İzleme biyobelirteçleri**

Belirli bir hastalığın veya tıbbi durumun varlığını ve seyrini değerlendirmek amacıyla farklı zaman noktalarında ölçülen biyobelirteçler kullanılmaktadır. Bu biyobelirteçler tedavi öncesinde, tedavi sürecinde ve tedavi sonrasında gerçekleştirilen seri

ölçümlerle izlenebilmektedir. Biyobelirteç düzeylerinde meydana gelen değişimler ise hastalığın progresyonunu ya da uygulanan terapötik müdahale ve farmakolojik tedavinin etkinliğini değerlendirmede önemli bir gösterge niteliği taşımaktadır (Cagney et al., 2018; Tuncer, 2023).

### **Duyarlılık ve risk biyobelirteçleri**

Duyarlılık ve risk biyobelirteçleri, klinik olarak henüz belirgin bir hastalık ya da tıbbi durumu bulunmayan hayvanlarda, ilerleyen dönemde hastalık ya da sağlık sorunlarının gelişme olasılığını öngörmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu biyobelirteçler özellikle hastalıkların önlenmesine yönelik stratejilerin geliştirilmesinde ve bireyselleştirilmiş sağlık politikalarının şekillendirilmesinde kritik bir rol üstlenmektedir (Genin et al., 2011).

Bu sınıflandırmalar ışığında biyobelirteçler; hastalığın varlığını ortaya koyma, tedaviye yanıtı izleme ve hastalık seyrini öngörme gibi farklı klinik amaçlara hizmet etmektedir. Subklinik mastitis açısından değerlendirildiğinde, klinik bulguların yokluğu nedeniyle en yaygın ve etkili kullanım alanının diagnostik biyobelirteçler olduğu görülmektedir; özellikle SHS, akut faz proteinleri ve enzimatik belirteçler, hastalığın erken ve objektif tanısında temel rol oynamaktadır. Buna ek olarak, izleme biyobelirteçleri tedaviye yanıtın ve enfeksiyonun seyrinin değerlendirilmesinde önemli katkı sağlarken, prediktif ve prognostik biyobelirteçlerin subklinik mastitis alanındaki kullanımı sınırlı kalmakta ve daha çok araştırma düzeyinde yer almaktadır. Bu yönüyle subklinik mastitis tanı ve yönetiminde biyobelirteçlerin ağırlıklı olarak tanısız ve hastalığın seyrinin değerlendirilmesine yönelik kullanıldığı, diğer biyobelirteç türlerinin ise tamamlayıcı ve geliştirilmeye açık alanlar sunduğu söylenebilir (Goossens et al., 2015; Cagney et al., 2018; Tuncer, 2023).

## **Biyobelirteç Geliştirme Basamakları**

Potansiyel bir biyobelirtecin klinik uygulamaya geçmeden önce belirli aşamalardan geçmesi gerekmektedir. Bu aşamalar analitik validasyon, klinik validasyon ve klinik fayda olarak tanımlanmaktadır. Analitik validasyon, bir biyobelirteç testinin teknik özelliklerinin sistematik biçimde değerlendirilmesi sürecidir. Bu süreç testin duyarlılık, özgüllük ve sağlamlık gibi temel performans parametrelerinin belirlenmesini kapsar (Moore et al., 2011). Klinik validasyon, analitik açıdan güvenilirliği kanıtlanmış bir testin, klinik ya da biyolojik bağlamda geçerliliğini ortaya koymayı amaçlayan çalışmaları kapsamaktadır (Ransohoff, 2007). Son aşama olan klinik fayda ise, biyobelirteç testinin klinik açıdan anlamlı sonuçlar üretme kapasitesine ve sağlık hizmeti maliyetlerini azaltabilecek düzeyde tıbbi katkı sağlayıp sağlamadığına göre değerlendirilmektedir (Parkinson, 2014).

## **ÇİFTLİK HAYVANLARINDA KULLANILAN BİYOBELİRTEÇLER**

Çiftlik hayvanlarında biyobelirteçler; enfeksiyon ve inflamasyon süreçlerinde ortaya çıkan fizyolojik ve moleküler değişimlerin değerlendirilmesinde kullanılan objektif göstergelerdir. Bu kapsamda akut faz yanıtı ile ilişkili pozitif ve negatif akut faz proteinleri, mastitis sırasında aktivitesi değişen enzimler, doğal bağışıklığın önemli bileşenleri olan antimikrobiyal peptitler ile gen ekspresyonu ve miRNA temelli moleküler biyobelirteçler öne çıkmaktadır. Bu biyobelirteçler, özellikle mastitis başta olmak üzere çiftlik hayvanlarında görülen hastalıkların erken tanısı, hastalık şiddetinin belirlenmesi ve prognozun değerlendirilmesinde önemli bilgiler sunmaktadır.

### **Akut Faz Yanıt (AFY)**

Akut faz yanıtı, organizmanın spesifik olmayan ancak oldukça karmaşık bir savunma mekanizması olarak

tanımlanmaktadır. Bu yanıt, fiziksel ya da biyolojik herhangi bir uyarana karşı gelişen sistemik reaksiyon ile başlamaktadır. Mastitise neden olan bakteriler, farklı düzeylerde doku hasarına yol açmaktadır. Bu hasar bölgelerinde yerleşik doku makrofajları ya da dolaşımdaki monositlerden salınan inflamatuvar mediyatörler, akut faz yanıtının başlatılmasında temel rol üstlenmektedir (Kalmus et al., 2013). Sürecin ilerleyen evrelerinde, pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı artmakta, inflamatuvar hücreler aktive edilmekte ve vasküler sistemde çeşitli biyolojik yanıtlar tetiklenmektedir. Bu mekanizmaların sonucunda; ateş, iştahsızlık (anoreksi), serum kolesterol düzeylerinde azalma, lökositoz, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve glukokortikoidlerin salınımında artış, çeşitli mineral ve vitamin seviyelerinde düşüş ile birlikte, akut faz proteinleri olarak adlandırılan bazı plazma proteinlerinde belirgin değişiklikler ortaya çıkmaktadır (Coşkun & Şen, 2011).

### **Pozitif Akut Faz Proteinleri**

Pozitif akut faz proteinleri, sitokinlerin uyarımı sonrasında hepatositlerden salınan ve serum düzeylerinde artış gözlenen proteinlerdir (Gökce & Bozukluhan, 2009). Bu proteinlerin başlıca görevleri arasında opsonizasyon, kompleman sisteminin aktivasyonu, mikroorganizmaların ve hücre artıklarının bağlanarak uzaklaştırılması, hücre yıkımı sonucu ortaya çıkan çekirdek kalıntılarının temizlenmesi, enzimlerin nötralizasyonu, serbest hemoglobin ve radikallerin bağlanması ile organizmanın immün yanıtlarının düzenlenmesi yer almaktadır. Başlıca pozitif AFP'ler arasında Serum amiloid A (SAA), Haptoglobin (Hp), C-reaktif protein (CRP), Seruloplazmin (Cp),  $\alpha$ 1-asit glikoprotein ( $\alpha$ 1-AGP) ve Fibrinojen (Fb) sayılmaktadır (Sevgisunar & Şahinduran, 2014).

### **Serum amiloid A (SAA)**

Yaklaşık 180 kDa moleküler ağırlığa sahip olan Serum amiloid A, dolaşımda lipoproteinlerle kompleks oluşturarak

bulunmaktadır. Doğuştan gelen bağışıklık yanıtı ve lipid homeostazi süreçlerinde önemli işlevler üstlenen bu protein, plazmadaki yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) fraksiyonuna bağlı bir apolipoprotein olarak görev yapmaktadır (Gökce & Bozukluhan, 2009). İnflamasyonu takiben serum düzeylerinin 24 saat içerisinde yaklaşık 1000 kata kadar yükselmesi, SAA'nın hızlı ve güçlü bir akut faz yanıtı oluşturduğunu göstermektedir (Noborn et al., 2012).

Serum amiloid A'nın sentezi büyük oranda hepatositler tarafından gerçekleştirilmekle birlikte, çeşitli doku ve hücrelerde ekstrahepatik üretiminin de mevcut olduğu bildirilmiştir (Gökce & Bozukluhan, 2009). Sığırlarda yalnızca süt içerisinde tespit edilen bu spesifik izoform, mastitis olgularında SAA'nın lokal olarak sentezlendiğini göstermektedir (Sevgisunar & şahinduran, 2014). Enfekte meme dokusundaki artan geçirgenlik nedeniyle kan-süt bariyerinden pasif olarak geçebilmekte ve aynı zamanda belirli bir izoform olan M-SAA3 şeklinde lokal olarak sentezlenebilmektedir. Serum amiloid A ve M-SAA3'n birlikte ölçülmesiyle elde edilen form, Milk amiloid A (MAA) olarak adlandırılmakta ve ticari olarak temin edilebilen ELISA kitleri ile süt örneklerinde tespit edilebilmektedir. Bu zellikleriyle MAA, hem subklinik hem de klinik mastitisin güvenilir bir biyobelirteci olarak değerlendirilmektedir (Jaeger et al., 2017; Bochniarz et al., 2020).

### **Haptoglobin (Hp)**

Haptoglobin, alfa-2 globulin yapısında, iki polipeptit zincirinin disülfid köprüleri ile birbirine bağlanmasıyla oluşan bir akut faz proteindir. Serumda polimerik formda bulunan Hp'nin moleküler ağırlığı yaklaşık 1000–2000 kDa arasında değişmektedir. Haptoglobinin temel biyolojik işlevi, serbest hemoglobine bağlanarak bakteriyel büyüme için gerekli olan hem bileşiğinin kullanımını engellemektir. Bu özelliği ile enfeksiyon ve inflamasyon süreçlerinde önemli bir savunma mekanizması oluşurmaktadır.

Klinik olarak özellikle şiddetli mastitis, endokardit ve endometrit gibi inflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmekte ve inflamatuvar yanıtın şiddetini değerlendirmede güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Serum düzeylerinde gözlenen azalma ise enfeksiyonun baskılandığını veya iyileşme sürecine girildiğini göstermesi açısından önem taşımaktadır (Bhat et al., 2018).

### **C-reaktif protein (CRP)**

C-reaktif protein, beş polipeptid alt biriminin kovalent bağlarla birleşmesi sonucu oluşan ve yaklaşık 115 kDa moleküler ağırlığa sahip bir akut faz proteinidir. İlk olarak pnömokokkal pnömoni sırasında tanımlanmış olup, pnömokokların C-polisakkaritine bağlanma özelliği nedeniyle “C-reaktif protein” adı verilmiştir. Özellikle bakteriyel ve viral enfeksiyonların yanı sıra akut ve kronik hastalıkların ayırt edilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. Sığırlarda CRP düzeylerindeki artışın hem hastalık varlığı hem de sürü sağlığının durumu ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (Gökce & Bozukluhan, 2009; Sevgisunar & Şahinduran, 2014). Mastitis araştırmalarında özellikle Hp ve MAA önemli biyobelirteçler olarak öne çıkmakla birlikte, son dönem çalışmalarda CRP düzeylerinin de sığır mastitisinin belirlenmesinde anlamlı bir gösterge olabileceği vurgulanmaktadır (Thomas et al., 2016).

### **Seruloplazmin (Cp)**

Seruloplazmin yaklaşık 160 kDa moleküler ağırlığa sahip, tek polipeptid zincirinden oluşan ve  $\alpha$ 2-globulin yapısında bulunan küçük bir plazma proteinidir. Yüksek bakır içeriği ile dikkat çeken bu protein aynı zamanda histaminaz ve ferroksidaz aktivitelere sahiptir. Seruloplazmin, ferroksidaz aktivitesi sayesinde kandaki  $Fe^{2+}$  iyonlarını  $Fe^{3+}$  formuna oksitleyerek demirin transferrine bağlanmasını kolaylaştırır. Temel sentez yeri karaciğer olmakla birlikte ekstrahepatik üretiminin de mevcut olduğu bildirilmiştir.

Özellikle akciğerdeki başlıca kaynağının havayolu epitelleri olduğu belirlenmiştir. Ayrıca Cp endotelial dokulara penetre olan nötrofillerin sayısını azaltarak antiinflamatuvar etki göstermekte ve hücre dışı peroksidlerin uzaklaştırılmasında rol oynamaktadır (Gruys et al., 2005; Gökce & Bozukluhan 2009; Sevgisunar & Şahinduran, 2014).

### **Fibrinojen (Fb)**

Fibrinojen, disülfid bağları aracılığıyla birbirine kovalent olarak bağlanmış üç farklı çift polipeptit zincirinden oluşan bir plazma glikoproteinidir. Temel biyolojik işlevleri arasında kan pıhtısının oluşumu, doku onarımı ve komplement C3 aktivasyonunun desteklenmesi yer almaktadır. Başlıca sentez yeri karaciğer olan fibrinojen, doku hasarını takiben ilk 24 saat içerisinde hızlı bir artış göstermekte, kronik olgularda ise hastalığın devamı süresince yüksek konsantrasyonlarda seyretmektedir (Cugno et al., 2014). Akut retikulo peritonitis travmatika, mastitis, apse formasyonları, gastrointestinal inflamasyonlar, perikardit, peritonitis ve pnömoni gibi klinik tablolarda fibrinojen düzeylerinin anlamlı ölçüde yükseldiği rapor edilmiştir (Gruys et al., 2005; Gökce & Bozukluhan, 2009).

### **$\alpha$ 1 asit glikoprotein- orosomukoid ( $\alpha$ 1-AGP)**

Alfa 1-asit glikoprotein ( $\alpha$ 1-AGP), diğer adıyla orosomukoid, yaklaşık 183 amino asitten oluşan ve 40 kDa moleküler ağırlığa sahip bir akut faz proteinidir. Akut faz proteinlerinin çoğu karaciğerde sentezlenmekle birlikte, AGP'nin başlıca tükürük bezleri ve dalakta üretildiği; bunun yanı sıra akciğer, lenf nodları, uterus, ovaryum, böbrek ve dil gibi çeşitli dokularda da düşük düzeyde ekspresyonunun bulunduğu belirlenmiştir. Kemotaksis, degranülasyon, ROS ve IL-8 üretimi gibi immün hücre yanıtlarını düzenleyerek inflamatuvar süreçlere katkıda bulunmaktadır. Ayrıca antiinflamatuvar sitokinlerin düzenlenmesi,

TNF- $\alpha$  seviyelerinin kontrolü ve apoptozisin modülasyonu ile immün yanıtın dengelenmesinde rol oynamaktadır (Ceciliani et al., 2012; Alquoqa et al., 2018).

### **Lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP)**

Lipopolisakkarit bağlayıcı protein, bakteriyel patojenlere karşı gelişen doğal immün yanıtın temel düzenleyicilerinden biridir. Yaklaşık 50 kDa moleküler ağırlığa sahip olan bu polipeptid, posttranslasyonel modifikasyonların ardından dolaşıma 60–65 kDa ağırlığında salınmaktadır. Başlıca görevi, gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan lipopolisakkarit (LPS) moleküllerini tanıyarak bunları membrana bağlı CD14 reseptörlerine taşımaktır. Bu etkileşim Toll-like reseptör 4 (TLR4) aracılığıyla sinyal iletimini başlatmakta ve immün sistemin aktivasyonunu sağlamaktadır. Düşük konsantrasyonlarda proinflamatuvar yanıtların aktivasyonuna katkı sağlarken; yüksek konsantrasyonlarda antiinflamatuvar bir etki ortaya koymaktadır. Bu antiinflamatuvar etkinin, LBP'nin LPS moleküllerini düşük yoğunluklu (LDL) ve yüksek yoğunluklu (HDL) lipoproteinlere bağlayarak dolaşımdan uzaklaştırması yoluyla gerçekleştiği öne sürülmektedir (Gruys et al., 2005; Ceciliani et al., 2012).

### **Negatif Akut Faz Proteinleri**

Negatif akut faz proteinleri, karaciğerde sentezlenen ve enfeksiyonun ardından geçen ilk saatlerde serum düzeyleri azalma gösteren proteinlerdir (Coşkun & Şen, 2011). Bu proteinlerdeki düşüş, serum çinko ve demir konsantrasyonlarının da anlamlı düzeyde azalmasına yol açmaktadır. Söz konusu metal iyonlarındaki bu azalma, negatif akut faz proteinlerine bağlanan serbest hormon düzeylerinin geçici olarak artmasına neden olabileceği yönünde değerlendirilmiştir. Başlıca negatif akut faz proteinleri; albümin, transferrin (Tf), transtiretin (TTR) olarak sıralanmaktadır (Sevgisunar & Şahinduran, 2014).

## **Albümin**

Albümin, 585 amino asitten oluşan ve yaklaşık 69 kDa moleküler ağırlığa sahip bir negatif akut faz proteindir. Dolaşımdaki toplam plazma proteinlerinin yaklaşık %35 - %50'sini oluşturarak, hayvanlarda en önemli plazma proteinlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Albüminin temel sentez yeri karaciğer olup, plazma onkotik basıncının korunmasında kritik bir rol üstlenmektedir. Albümin, plazma onkotik basıncının korunmasında başlıca rolü üstlenmekte ve homeostatik denge için vazgeçilmez bir görev yapmaktadır. Albümin düzeylerinin düşüklüğü, yalnızca karaciğerde sentezlenmesi nedeniyle karaciğer yetmezliğinin önemli bir biyokimyasal göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca akut faz yanıtı sırasında albümin konsantrasyonunun belirgin şekilde azaldığı bildirilmektedir (Gökce & Bozukluhan, 2009; Georgieva et al., 2011).

## **Transferrin (Tf)**

Transferrin yaklaşık 700 amino asitten oluşan tek polipeptid zincire sahip negatif bir akut faz proteindir. Endositoz yoluyla hücre içerisine alınabilen ve farklı hücre yüzey reseptörlerine bağlanabilen bu glikoprotein, demir taşınmasında görev alan en önemli plazma proteini olarak kabul edilmektedir. Lizozomlarda bulunan asidik pH ortamında, taşıdığı demiri bırakarak apotransferrin formuna dönüşmekte; bu form daha sonra transferrin reseptörlerine bağlanarak yeniden plazmaya geçmekte ve demir taşınma döngüsüne katılmaktadır. Transferrinin temel sentez yeri karaciğer olup daha düşük düzeylerde retiküloendotelial sistem (RES) hücreleri tarafından da üretimi gerçekleştirilmektedir. Sığırlarda yürütülen araştırmalarda, akut enfeksiyon durumlarında serum transferrin konsantrasyonunun anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir (Gökce & Bozukluhan 2009; Calmettes et al., 2011; Sevgisunar & Şahinduran, 2014).

## **Transtiretin (TTR)**

Transtiretin, literatürde sıklıkla prealbümin olarak da tanımlanmaktadır. Albümine kıyasla daha kısa yarılanma ömrüne sahip olması bu proteini protein-enerji dengesizliklerinin değerlendirilmesinde albüminden daha hassas bir biyobelirteç konumuna getirmektedir. Veteriner hekimlik alanında transtiretinin hayvan sağlığına ilişkin tanısal değeri ve kullanımına yönelik literatür bilgisi oldukça sınırlıdır (Sevgisunar & Şahinduran, 2014).

## **Prokalsitonin (PCT)**

Kalsitoninin prohormonu olan prokalsitonin, sağlıklı organizmalarda tiroid bezinin C hücrelerinde, 11. kromozom üzerinde yer alan peptid I (CALC-1) geni tarafından sentezlenmektedir. Sağlıklı bireylerde dolaşıma neredeyse hiç prokalsitonin salınmamakta ve bu nedenle serum düzeyleri oldukça düşük seyretmektedir. Enfeksiyon geliştiğinde ise prokalsitonin üretimi iki farklı mekanizma ile gerçekleşmektedir. Bunlardan ilki, mikroorganizmalar veya lipopolisakkarit kaynaklı toksik metabolitlerin doğrudan uyarımıyla ortaya çıkan yol; diğeri ise TNF- $\alpha$  ve interlökin-6 gibi inflamatuvar mediyatörlerin aracılık ettiği dolaylı yoldur (Mierzchala-Pasierb & Lipińska-Gediga, 2019).

## **Enzimler; LDH ve NAG-ase**

Sütün yapısında doğal olarak bulunan çeşitli enzimlerin aktivitesinde, inflamasyon süreci ile birlikte artış gözlenmektedir. Bu enzimlerin aktivite düzeylerindeki değişimler, süt veriminde azalma ve inflamatuvar yanıtların şiddetlenmesi ile doğrudan ilişkilidir (Fox & Kelly, 2006). Süt enzimleri lizozomal ve lizozomal olmayan enzimler olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır.

Meme içi enfeksiyonlar, oksidatif stresin oluşmasına ve meme dokusunda reaktif oksijen türlerinin birikmesine yol açmaktadır. Bu olumsuz etkilerin dengelenmesi amacıyla meme

dokusu, çeşitli antioksidan savunma mekanizmaları ile korunmaktadır. Sütün antioksidan kapasitesi; laktoperoksidaz, glutatyon-peroksidaz, ksantin oksidaz, katalaz gibi enzimlerin yanı sıra bazı non-enzimatik bileşikler, vitaminler ve provitaminler aracılığıyla sağlanmaktadır. Meme içi enfeksiyonlarda laktoperoksidaz, glutatyon peroksidaz, NAG-ase ve katalaz gibi enzimlerin biyobelirteç olarak kullanılabilceği bildirilmektedir (Andrei et al., 2011; 2016).

Subklinik mastitis olgularında ise bu enzimlere ek olarak lipaz, plazmin, fosfataz ve esteraz aktivitelerinde artış gözlenmektedir. Bu enzim düzeyleri, mastitisin tanısında yardımcı parametreler olarak değerlendirilmektedir. Mastitis vakalarında; NAG-ase, katalaz, lipaz,  $\beta$ -glukuronidaz,  $\alpha$ -mannosidaz, arilesteraz, karboksilesteraz, arilsulfataz, asit fosfataz, glutamat oksalasetat transaminaz, plazmin, alkali fosfataz, laktat dehidrojenaz, transaminaz, aldolaz, lipoprotein ve ferrokسيدaz gibi enzimlerin düzeylerinde artış rapor edilirken; galaktoziltransferaz,  $\gamma$ -glutamil transferaz, ornitin dekarboksilaz b ve laktaz sentaz düzeylerinde ise azalma bildirilmektedir (El Nahas et al., 2017).

### **Antimikrobiyal Peptidler (AMP)**

Konakçı savunma peptitleri (Host Defense Peptides: HDP'ler) olarak da bilinen antimikrobiyal peptidler, mikroorganizmalar, eklem bacaklılar ve bitkiler gibi pek çok canlıda doğal bağışıklık sisteminin temel bileşenleri arasında yer almaktadır. Patojen bakterilere karşı geniş spektrumlu ve güçlü antimikrobiyal etki göstermeleri nedeniyle doğal antibiyotikler olarak kabul edilmektedirler (Onbaşı et al., 2020). Yapılarında bulunan lizin, arginin ve histidin gibi bazik aminoasitler sayesinde genellikle pozitif yüklü özellik göstermektedirler. Aminoasit dizilimleri ve sekonder yapısal özellikleri dikkate alındığında, prolin açısından zengin lineer proteinler,  $\alpha$ -heliks formundaki lineer proteinler ve

sistein içeren tabaka proteinler olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadırlar. Bu biyomoleküller, bağışıklık sisteminin düzenlenmesine aracılık ederek ya da mikroorganizmaları doğrudan inhibe ederek antimikrobiyal aktivitelerini gerçekleştirmektedir (Carnicelli et al., 2013).

Pozitif yükleri sayesinde bakterilerin negatif yüklü hücre membranlarıyla kolaylıkla etkileşime girebilmektedirler. Gram negatif bakterilerde lipopolisakkarit yapıya, gram pozitif bakterilerde teikoik asite bağlanarak hücre duvarını aşmaktadırlar. Daha sonra hidrofobik etkileşimler ve membrana bağlı yeniden katlanma mekanizması ile bakterisidal etki göstermektedirler. Memelilerde bu grup peptitler başlıca katelisinler ve defensinler olarak sınıflandırılmaktadır (Hazlett & Wu, 2011). Her iki grup da genel olarak net pozitif yüke sahip katyonik antimikrobiyal peptitlerdir. Bunlar arasında en yaygın olan peptitler defensinlerdir (Bagnicka et al., 2010).

Katelisinler, katelisin benzeri öncü proteinlerin C-terminal ucunun hidrolizi ile üretilirler. Geniş spektrumlu bakterisid aktivitesine ek olarak katelisinlerin LPS'lere direkt bağlanarak nötralize edici özellikleri sepsis progresyonunda oldukça önemlidir. Katelisinler bu yapıya bağlanarak LPS'lerin reseptörü olan LPS bağlayıcı protein ile bağlanmasını engellemekte ve bakteri antijeninin CD14 hücrelere sunulmasını sağlamaktadır (Ayhancı & Altındış, 2019).

Defensinler, geniş spektrumlu antimikrobiyal etkilere sahip endojen peptitler olup antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antiparaziter aktiviteleri bulunmaktadır. Patojen invazyonunun hemen ardından aktive olarak patojenleri doğrudan elimine edebilmekte veya immün modülatör özellikleri sayesinde doğal bağışıklık yanıtının şekillenmesine katkı sağlamaktadır (Hazlett & Wu, 2011). Defensinler yapılarında bulunan disülfit bağlarının konformasyonel düzenine göre  $\alpha$ -defensin,  $\beta$ -defensin ve  $\theta$ -defensin

olmak üzere üç alt gruba ayrılmaktadırlar.  $\alpha$ -defensinler çoğu memelide bulunurken,  $\beta$ -defensinler tüm omurgalı türlerde tespit edilmiştir.  $\theta$ -defensinler ise yalnızca primatlara özgüdür. Ayrıca  $\beta$ -defensinlerin yara iyileşme sürecinde epitel hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında rol alabilecekleri bildirilmiştir. Bunun yanı sıra anjiyogenez sürecini de destekleyebilecekleri öne sürülmektedir (Bagnicka et al., 2010).

Kalprotektin, kalsiyum ve çinko bağlama kapasitesine sahip heterokompleks bir antimikrobiyal peptid olup monositlerin hücre membranında ve nötrofillerin sitoplazmasında lokalize şekilde bulunmaktadır. Konak organizmanın patojenlerle karşılaşmasını takiben hızla salınan bu peptid, inflamasyon süresince lökositlerin endotelial yüzeylere ve ekstraselüler matrikse adezyonunu kolaylaştırarak immün yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenmektedir. Kalprotektin, özellikle çinko şelasyonu yoluyla mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktivite gösterebilmekte ve bu mekanizma konak savunmasının etkili bir parçası olarak değerlendirilmektedir (Nisapakultorn et al., 2001; Ng, 2004).

Hepsidin, hepatositler tarafından sentezlenen ve demir metabolizmasının başlıca hormonal düzenleyicisi olan bir peptittir. Antimikrobiyal peptid ve akut faz reaktanı olarak da işlev görmektedir. İnflamatuvar ve enfeksiyöz süreçlerde hepsidin üretimi artmaktadır. Bu artış demir emiliminde görevli transmembran protein olan ferroportin ile etkileşerek gerçekleşir (Rodriguez et al., 2014; Arezes et al., 2015). Hepsidin ferroportine bağlandıktan sonra bu taşıyıcı proteinin internalizasyonuna ve degradasyonuna yol açmaktadır. Böylece ferroportin aracılığıyla gerçekleştirilen demir emilimi ve dolaşıma demir salınımı engellenmektedir. Bu mekanizma, patojenlerin demir gereksinimini kısıtlayarak hepsidinin antimikrobiyal etkisini ortaya koymaktadır (Michels et al., 2015).

Laktoferrin, transferrin ailesi içerisinde yer alan demir bağlayıcı özelliğe sahip bir glikoproteindir. İlk olarak inek sütünden izole edilmesi nedeniyle bu adla anılmıştır. İlk olarak süt içerisinde tanımlanmış olup gözyaşı, tükürük, salya, burun sekresyonları, glandüler hücreler, seminal veziküller, nötrofil granülleri ve sinovyal sıvı gibi çeşitli vücut sıvılarında da bulunmaktadır. Enfeksiyon ve inflamasyon gibi immün yanıtı tetikleyen durumlarda nötrofillerin aktivasyonu ile laktoferrin ekspresyonu belirgin şekilde artmaktadır. Antimikrobiyal etkisini hem bakteriyostatik hem de bakteriyosidal mekanizmalar yoluyla gerçekleştirebilmektedir. Demir şelasyonu yoluyla bakteriyostatik etki gösterirken; bakteriyel hücre duvarı yapısında yer alan LPS ve teikoik asitlere bağlanarak membran geçirgenliğini artırmaktadır (Yıldırım et al., 2011).

Bakterisidal/geçirgenlik artırıcı protein (BPI), gram-negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan LPS tabakasına yüksek afiniteyle bağlanabilen ve lökositlerin granüllerinde depolanan bir antimikrobiyal peptittir. Antienfektif etkisini başlıca iki mekanizma yoluyla gerçekleştirir: LPS'yi nötralize ederek endotoksik etkilerini azaltmakta ve bakteriyel dış membranın geçirgenliğini artırarak doğrudan hücre ölümüne neden olmaktadır (Martin et al., 2015).

### **Moleküler Biyobelirteçler (Gen Ekspresyonu, miRNA)**

Genetik biliminde mikroRNA'lar (miRNA) yaklaşık 18–24 nükleotit uzunluğunda, tek iplikli ve protein kodlayamayan RNA molekülleri olarak tanımlanmaktadır. Bu moleküller DNA'dan transkribe edilmelerine rağmen translasyona uğramazlar. Temel olarak gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzeyde düzenlenmesinden sorumludur (Saydam et al., 2011). Bir veya birden fazla hedef genin baskılanması yoluyla işlev gösteren miRNA'lar; hücre farklılaşması, proliferasyon, apoptoz ve gelişim gibi temel biyolojik süreçlerde önemli roller üstlenmektedir (Tunalı & Tiryakioğlu, 2010).

Süt sığırlarında gerçekleştirilen genom ölçekli çalışmalar sonucunda süt verimi ve mastitis gelişiminde etkili olduğu belirlenen 943 gen ve genetik belirteç tanımlanmıştır. Bu genlerin 359'unun miRNA aracılığıyla düzenlendiği bildirilmiştir (Ogorevc et al., 2009). Ayrıca süt sığırlarında meme dokusuna özgü bazı genlerin düzenlenmesinde miR-21, miR-23a ve miR-24 gibi spesifik miRNA'ların önemli rol oynadığı ortaya konmuştur (Gu et al., 2007).

## **BİYOBELİRTEÇLERİN SPESİFİTE (% ÖZGÜLLÜK) VE SENSİTİVİTE (% DUYARLILIK) DEĞERLERİ**

Sensitivite; bir testin, hastalığa sahip olan bireyleri doğru bir şekilde teşhis etme yeteneğidir. Kaynaklarda "pozitif oran" olarak da adlandırılır. Bir testin sensitivitesi ne kadar yüksekse, hasta olan birine "sağlıklı" deme ihtimali o kadar düşüktür. Gerçek pozitiflerin (hasta ve test sonucu pozitif olanlar), toplam hasta sayısına (gerçek pozitifler + yalancı negatifler) oranıdır. Spesifite; bir testin, hastalığa sahip olmayan sağlıklı bireyleri doğru bir şekilde belirleme yeteneğidir. Yüksek spesifiteye sahip bir test, sağlıklı birine "hasta" teşhisi koyma riskini en aza indirir. Gerçek negatiflerin (sağlıklı ve test sonucu negatif olanlar), toplam sağlıklı birey sayısına (gerçek negatifler + yalancı pozitifler) oranıdır (Guha et al., 2013; Nyman et al., 2016; Ali et al., 2023).

Holstein Friesian süt ineklerinde, CMT ve SHS esas alınarak sınıflandırılan 10 sağlıklı kontrol, 40 subklinik mastitisli inekle yürütülen bir çalışmada süt ve serum Cp düzeyleri ölçülmüştür. Haptoglobin (Hp), SAA, Cp'in ROC analizi ile tanısal performansları değerlendirilmiştir. Yapılan analizler sonucunda süt seruloplazmini, subklinik mastitisli ineklerde en yüksek artış oranına sahip akut faz proteini olduğu rapor edilmiştir. Seruloplazmin için cut-off değerlerinin sütte 103,45 mg/dl, serumda ise 43,6 mg/dl olduğu; tüm akut faz proteinlerinin (Hp, SAA ve Cp) hem sütte hem serumda sensitivitesinin %100, spesifitesinin ise %80 olarak

belirlendiği; artış oranının sütte %76.25, serumda ise %34.21 olduğu bildirilmiştir. Serum Cp, SAA'ya kıyasla daha düşük oranda artsa da tanısal doğruluğu yüksek bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgular, seruloplazminin özellikle süt örneklerinde ölçülmesinin, subklinik mastitisin tanısında yüksek klinik değer taşıdığını göstermektedir (Saleh et al., 2022).

Nehir mandası (*Bubalus bubalis*) olan Murrah ırkında yürütülen bir çalışmada 776 mandadan 3.096 meme lobu değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 347 manda ve 496 meme lobunda subklinik mastitis pozitif bulunmuştur. ROC eğrisi kullanılarak  $\alpha$ 1-AGP için cut-off değeri 2,92 mg/ml bulunmuştur.  $\alpha$ 1-AGP'nin sensitivite değerinin %75,81 spesifite değerinin ise %91,49 olduğu ve pozitif likelihood oranının (LR+) 8,9 olduğu bildirilmiştir. Gram pozitif bakterilerin (özellikle *Staphylococcus* ve *Streptococcus* spp.) neden olduğu subklinik mastitiste  $\alpha$ 1-AGP'nin tanısal gücü artmıştır (sensitivite: %83,50; spesifite: %94,85; LR+ %16,21). Guha et al., (2013) tarafından nehir mandalarında yürütülen bu çalışmada,  $\alpha$ 1-AGP'nin düzeylerinin subklinik mastitisli sütlerde anlamlı şekilde arttığı ve ROC analizi ile belirlenen 2,92 mg/ml eşik değeri ile tanısal değer taşıdığı gösterilmiştir. Özellikle Gram pozitif bakterilerin etken olduğu subklinik mastitis olgularında bu biyobelirtecin etiyojiye bağlı olarak tamamlayıcı bir tanı parametresi olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Holstein Friesian melezi laktasyonda 25'i sağlıklı, 110'u subklinik mastitisli 135 inek kullanılan bir çalışmada; subklinik mastitis tanısı; CMT, süt pH, elektriksel iletkenlik ve SHS sonuçlarına göre koyulmuştur. Bu çalışmada klasik serum albümini yerine süt ve serum mikroalbümin (Malb) ölçülmüştür. Mikroalbümin düzeylerinin subklinik mastitisli ineklerde sağlıklılara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı (p<0.001) gösterilmiştir. Ali et al., (2023) çalışmasına göre, Malb hem süt hem

de serumda subklinik mastitis tanısı için yüksek sensitivite (süt%96, serum%95) ve %100'e ulaşan spesifite değerleriyle dikkat çekmektedir. Özellikle AUC değerlerinin 0,98 olması, mikroalbüminin subklinik mastitis için güçlü ve güvenilir bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışma, mikroalbüminin SHS ve diğer akut faz proteinleri ile birlikte kullanıldığında erken sürü taraması ve subklinik mastitisin erken tanısında önemli katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Toplam 25 süt sığırı işletmesinden yaklaşık 1.000 inek çalışmaya dahil edildiği bir araştırmada klinik mastitis bulgusu olmayan hayvanlarda subklinik mastitis varlığı değerlendirilmiştir. Altın standart olarak üç ardışık günde alınan süt örneklerinin bakteriyolojik kültürü kullanılmıştır. Çalışmada tüm veriler değerlendirildiğinde sensitivite %63, spesifite %58,1 ayarlama (parite, laktasyon günü, süt verimi, süt üre konsantrasyonu ve mevsim gibi faktörlere göre) yapıldığında ise sırasıyla %38,1 ve %78,1 olarak belirlendiği bildirilmiştir. Ayarlama sonrası spesifisite artmış, ancak sensitivite belirgin şekilde azalmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre NAG-ase, subklinik mastitis tanısında SHS'ye kıyasla daha düşük tanısal performans göstermektedir. AUC değerlerinin 0,60–0,62 aralığında kalması, NAG-ase'nin tek başına güçlü bir tarama veya tanı testi olarak kullanımını sınırlamaktadır. Ayarlama sonrası spesifisitede artış görülse de, duyarlılıktaki düşüş klinik tarama açısından önemli bir dezavantajdır. Bu nedenle NAG-ase'nin, SHS'ye yardımcı veya tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak değerlendirilmesi daha uygun görünmektedir (Nyman et al., 2016).

Sütteki Hp düzeyinin subklinik mastitisin tanısında kullanımını araştıran bir çalışmada ROC analiz sonuçları raporlanmıştır. SHS yardımıyla sağlıklı (SHS<100,000 hücre/mL) kabul edilen meme loblarını, subklinik mastitisli (SHS≥100,000 hücre/mL) kabul edilen loblardan ayırt etmek için yapılan çalışmada Hp'nin cut-off değerinin 3,65 µg/mL olduğu, sensitivite değerinin

%92, spesifite değerinin %94 ve AUC değerinin 0,96 olduğu bildirilmiştir (Wollowski et al., 2021).

Çalışmada ayrıca, Hp seviyesinin sağlıklı loblarda, sadece SHS artışı olan lobları (subklinik mastitis) ve klinik mastitisli lobları sınıflandırmadaki etkinliği de araştırılmıştır. Süt Hp seviyeleri, genel olarak sağlıklı ve mastitisli (subklinik + klinik) lobları ayırt etmede 5,40 µg/mL cut-off değeri ile mükemmel bir ayırım g¼c¼ (AUC:0,99) sunarken, subklinik ve klinik mastitisli lobları birbirinden ayırmada 40,52 µg/mL cut-off değeri ile tatmin edici bir performans (AUC:0,85) sergilemiştir. Bu sonuçlar, s¼t Hp'nin ineklerde subklinik mastitisin hızlı ve objektif tanısı için y¼ksek performanslı bir biyobelirteç olduğunu g¼stermektedir.

İneklerde subklinik mastitisin tanısında SAA ve CRP'nin kullanımının araştırıldığı çalışmada, ROC analizi kullanılarak değerlendirilme yapılmıştır. SAA'nın sensitivite değerinin %83,3, spesifite değerinin %76,9 ve AUC değerinin 0,96 olduğu ve SAA'nın, subklinik mastitisli inekleri sağlıklı bireylerden ayırt etmede y¼ksek d¼zeyde tanısal doğruluğa sahip olduğu bildirilmiştir. CRP'nin ise sensitivite değerinin %66,7, spesifite değerinin %69,2 ve AUC değerinin 0,71 olduğu g¼r¼lm¼řt¼r. CRP'nin tanısal performansının SAA'ya kıyasla daha d¼ř¼k olduğu, ancak yine de orta d¼zeyde ayırıcı g¼ce sahip bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir.

SAA, hem daha y¼ksek AUC değeri hem de daha y¼ksek sensitivite ve spesifite oranları ile CRP'ye g¼re subklinik mastitis tanısında daha g¼venilir bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir. CRP'nin akut faz yanıtı g¼stermesine rağmen, subklinik olgularda sistemik inflamasyonun sınırlı olması, tanısal performansının g¼rece d¼ř¼k olmasına bağlanmıştır. SAA'nın subklinik mastitis taramalarında tek başına veya SHS ile kombine edilerek kullanılabileceği, CRP'nin ise destekleyici bir parametre olarak değerlendirilebileceği vurgulanmıştır (Aydın & Emre, 2021).

Neumann et al., (2023) tarafından yürütülen çalışmada, subklinik mastitisli ineklerin sağlıklı kontrollerden ayırt edilmesinde serum ve süt PCT konsantrasyonlarının tanısal performansı ROC analizi ile değerlendirilmiştir. Buna göre, serum PCT için 886 pg/mL eşik değerinde sensitivite %66, spesifite %35 ve AUC değeri 0,66 olarak hesaplanırken, süt PCT için 234,5 pg/mL kesme noktasında sensitivite %76, spesifite %64 ve AUC değeri 0,75 bulunmuştur. Bu bulgular, özellikle süt PCT ölçümünün, serum PCT'ye kıyasla subklinik mastitisli inekleri sağlıklı ineklerden ayırt etmede daha iyi bir ayırt edici güce sahip olduğunu göstermektedir. Aynı çalışmada, subklinik mastitis ile klinik mastitisin ayırt edilmesine yönelik yapılan ROC analizinde ise süt PCT'nin 899 pg/mL eşik değerinde hem duyarlılık hem de özgüllüğünün %80 olduğu ve AUC değerinin 0,87'ye ulaştığı bildirilmiştir. Bu durum, PCT düzeylerinin klinik mastitis ile sağlıklı durum arasında orta bir aralıkta yer aldığını ve özellikle süt PCT'nin subklinik mastitisin tanısında ve hastalık şiddetinin ayırt edilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Transferrin, transtiretin ve fibrinojen biyobelirteçlerinin subklinik mastitis tanısında sensitivite-spesifite değerlerinin verildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu biyobelirteçlerin ovaryum tümörü ve fonksiyonel demir eksikliği, hepatoselüler karsinom ve periprostetik eklem enfeksiyonu gibi farklı inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkların tanısında değerlendirildiği görülmektedir. Söz konusu biyobelirteçlerin doğrudan subklinik mastitisli hayvanlarda, uygun kontrol gruplarıyla ve standart tanı kriterleriyle test edildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

# BİYOBELİRTEÇLERİN TESPİTİ İÇİN KULLANILAN TEKNOLOJİLER

## Fenotipik yöntemler

Mastitis tanısında bütüncül değerlendirme oldukça önemli yer tutmaktadır. Öncelikle hayvanların fiziksel muayenesi kapsamında sistematik/klinik gözlemler ile davranışsal değişikliklerin birlikte incelenmesiyle başlar. Bunu takiben, somatik hücre sayımı ve CMT gibi tarama yöntemleri kullanılarak olası enfeksiyon varlığı ortaya konur. Tarama sonuçlarının enfeksiyonla uyumlu olması durumunda, etkenin doğrulanmasına yönelik mikrobiyal kültür, PCR temelli analizler, protein bazlı yöntemler ve nano-teknoloji tabanlı tanı platformları uygulanır. Patojenin kesin olarak tanımlanmasının ardından uygun temel veya ileri düzey tedavi protokolleri planlanarak klinik yönetim süreci tamamlanır (Kour et al., 2023).

Bakteriyel kültür, fenotipik özelliklerin değerlendirilmesinde uzun süredir altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Kültür geliştirme tekniklerinin uygun şekilde uygulanması, sütte mastitis etkeni mikroorganizmaların tespitinde duyarlılığı önemli ölçüde artırmaktadır (Ramuada et al., 2024).

Fenotipik yöntemlerin başlıca avantajları arasında bakteriyel türlerle ilişkili ve yaygın olarak gözlenen biyokimyasal özelliklere dayanması, uygulanabilirliğinin genellikle kolay olması, ticari olarak erişilebilirliği ve nispeten düşük maliyetli olması yer almaktadır. Bununla birlikte fenotipik yöntemlerin doğasında bulunan temel sınırlardan biri, aynı türe ait izolatlarda gözlenen biyokimyasal özelliklerin değişkenlik göstermesidir. Ayrıca bu özelliklerin yorumlanma süreci belirli ölçüde öznel nitelik taşıyabilmektedir (Zadoks & Watts, 2009).

Bakteri türlerinin ve suşlarının dakikalar içerisinde tanımlanmasına olanak sağlayan modern bir yöntem MALDI-TOF

MS'dir. Yüksek düzeyde duyarlılık ve özgüllük değerleri sunan güvenilir, kullanımı kolay ve maliyet etkin bir tanı aracı olarak öne çıkmaktadır (Bizzini & Greub, 2010).

### **Genotipik yöntemler**

Genotipik yöntemler, tanımlama sürecinde DNA temelli yaklaşımlar olup hem tür düzeyinde identifikasyon hem de suş tipleme amacıyla kullanılmaktadır. Mastitis etkeni çeşitli patojenlere ait genom dizilerinin artık erişilebilir hale gelmesi, enfeksiyöz ajanlardan nükleik asitlerin doğrudan saptanmasına olanak tanıyan nükleik asit temelli tanı yöntemlerinin, özellikle PCR gibi tekniklerin geliştirilmesini mümkün kılmıştır. Tek bir DNA molekülünü saptayabilen PCR'nin yüksek duyarlılığı, mikrobiyolojik tanı açısından önemli bir avantaj olarak değerlendirilmektedir. Klinik mastitis olgularının yaklaşık %30'unda bakteriyel kültürde üreme gözlenmemesine rağmen, PCR analizi canlılığını kaybetmiş veya üremesi engellenmiş bakterileri dahi tespit edebilmektedir. Bu durum, yanlış negatif sonuç oranlarında potansiyel bir azalma sağlayabilmektedir (Malou & Raoult, 2011).

### **İmmünoassaylar**

İmmünolojik yöntemler; hızlı uygulanabilirlikleri, kullanım kolaylıkları, nispeten düşük maliyetleri ve ticari kitlerin yaygın olarak bulunabilirliği nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Bununla birlikte, ELISA yöntemleri düşük konsantrasyonlarda bulunan bazı antijenlerin saptanmasında yetersiz kalabilmektedir. Nitekim sığır mastitisi olgularında *S. aureus*'un belirlenmesine yönelik ELISA kitleri mevcut olmakla birlikte, antikor titresinin enfekte eden bakteri yükü ile güçlü bir korelasyon göstermediği ortaya konmuştur (Duarte et al., 2015).

## **SUBKLİNİK MASTİTİS YÖNETİMİNDE BİYOBELİRTEÇLERİN AVANTAJLARI**

Meme bezi, memeli türlerde yavrunun beslenmesini sağlayan temel bir organdır. Ancak modern yetiştiricilikte uygulanan genetik seleksiyon ve gelişmiş sağım teknolojileri, süt sığırlarının fizyolojik sınırların üzerinde süt üretmesine neden olmaktadır. Bu durum meme dokusunda doğal olmayan bir stres oluşturarak enfeksiyon riskini artırmaktadır. Mastitisin düzenli izlenmesi, erken dönemde saptanması ve etkin şekilde tedavi edilmesi, hayvan sağlığı ve refahı açısından büyük önem taşımaktadır (Alhussien & Dang, 2018).

Ekonomik, güvenilir ve hızlı tanı yöntemlerinin kullanılması, meme sağlığının korunmasında temel bir gereklilik olarak değerlendirilmektedir. Özellikle erken tanı, mastitis kaynaklı verim ve kalite kayıplarının azaltılmasına önemli katkı sağlamaktadır. Bu bağlamda sütte SHS'nin belirlenmesi, mastitis tanısında en etkili yaklaşımlardan biri olarak kabul edilmekte ve bu amaçla farklı analiz yöntemleri geliştirilmektedir (Stanek et al., 2024).

Mastitislerde önleyici yaklaşımların zamanında uygulanabilmesi için etiyolojik ajanların doğru biçimde tanımlanması gerekmektedir. Bu amaçla süt kalitesinin değerlendirilmesinde çeşitli tanı yöntemleri rutin olarak kullanılmaktadır. Bir yöntemin etkinliği; duyarlılık, maliyet, analiz süresi ve çok sayıda örneğe uygulanabilirlik gibi kriterlere bağlıdır (Duarte et al., 2015). Somatik hücrelerin salgıladığı proteaz ve lipazlar, sütün işlenmesi sırasında serbest hale gelerek ürünlerin teknolojik ve duyuusal özelliklerini olumsuz etkilemektedir (Li et al., 2015). Bu durum, laktoz, yağ ve  $\alpha$ -laktalbumin düzeylerinde azalma, peynir veriminin düşmesi, yoğurt fermantasyonunun bozulması ve raf ömrünün kısalması gibi sonuçlara yol açmaktadır (Sharma et al., 2011).

İnsan sağlığı açısından en önemli risk, yüksek SHS'ye sahip ve yeterli ısıl işlemden geçirilmemiş sütlerin tkretimidir. Bu ürünlerde bulunabilecek patojenler ve toksinler ciddi sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Tarama testlerinde pozitiflik saptandığında, mikrobiyal kültür, PCR ve diğer ileri yöntemlerle etken tanımlanarak uygun tedavi planı oluşturulmaktadır. Bu yaklaşım, hayvan refahını artırırken insan sağlığı risklerini de azaltmaktadır (Ashraf & Imran, 2018).

Sonuc olarak; subklinik mastitisin erken ve doğru teşhisinde biyobelirteçlerin kullanımı, özellikle süt örneklerinde lokal inflamasyonu yansıtın parametrelerin yüksek duyarlılığı sayesinde kritik bir rol oynamaktadır. Sütteki Cp ve Malb %100'e varan sensitivite ve yüksek spesifite oranlarıyla en güçlü tanısal araçlar olarak öne çıkarken, Hp hem sağlıklı-hasta ayırımında hem de hastalığın şiddetini belirlemede mükemmel bir performans (AUC: 0.96-0.99) sergileyen güvenilir bir biyobelirteçtir. SAA vücuttaki sistemik yangıyı izlemede başarılı olsa da, diğer biyobelirteçler daha spesifik bilgiler sunar; örneğin  $\alpha$ 1-AGP, nehir mandalarında özellikle Gram-pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonları ayırt etmede yüksek kesinlik sağlar. PCT ise hastalığın sadece varlığını değil, klinik ve subklinik formları arasındaki şiddet farkını belirlemede etkili bir araç olarak öne çıkar. Buna karşılık, NAG-ase ve CRP gibi biyobelirteçlerin düşük-orta düzeydeki ayırt edici gücü ve albümin ile Tf'in subklinik vakalarda anlamlı fark yaratmaması, bu parametrelerin tek başına tarama testi olarak kullanılmasını kısıtlayan temel dezavantajlardır. Tf ayrıca demir bağlayıcı bir glikoprotein olarak bilinmesine rağmen, plazma konsantrasyonlarının mastitis vakalarında belirgin bir değişim sergilemediği görülmüş, bu nedenle subklinik veya hafif seyirli olguların teşhisindeki etkinliğinin sınırlı olduğu bildirilmiştir. TTR, özellikle protein-enerji dengesizliklerinin değerlendirilmesinde albüminden daha hassas bir gösterge olarak kabul edilmekte ve

subklinik mastitisli ineklerde sağlıklı gruba oranla anlamlı düzeyde düşük seviyelerde seyrederek hastalığın erken dönem takibinde potansiyel bir biyobelirteç işlevi görmektedir. Benzer şekilde, bir pıhtılaşma faktörü olan Fb düzeylerinin subklinik vakalarda arttığı ve proteinin gamma-zincirinin kaybolduğu saptanmıştır; bu durum fibrinojeni inflamatuvar yanıtın belirlenmesinde değerli bir aday kılmaktadır. Sonuç olarak; akut faz proteinleri ve enzimler gibi yüksek klinik değere sahip bu biyobelirteçlerin kullanımı, subklinik mastitisin SHS gibi geleneksel yöntemler ile fark edilemeyen erken evrelerinde tespit edilmesine olanak tanıyarak, sürü sağlığı yönetiminde stratejik bir avantaj sağlamakta ve ekonomik kayıpların önlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır.

## Kaynakça

Alford, M.A., Baquir, B., Santana, F.L., Haney, E.F., & Hancock, R.E. (2020). Cathelicidin host defense peptides and inflammatory signaling: Striking a balance. *Frontiers in microbiology*, *11*, 1902.

Alhussien, M.N., & Dang, A.K. (2018). Milk somatic cells, factors influencing their release, future prospects, and practical utility in dairy animals: An overview. *Veterinary world*, *11*(5), 562. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.562-577>

Ali, A., Rehman, M.U., Mushtaq, S., Ahmad, S.B., Khan, A., Karan, A., Wani, A.B., Ganie, S.A., & Mir, M.U.R. (2023). Biochemical and computational assessment of acute phase proteins in dairy cows affected with subclinical mastitis. *Current Issues in Molecular Biology*, *45*(7), 5317-5346. <https://doi.org/10.3390/cimb45070338>

Alkan, H., Baştan, A., Salar, S., Özdal, M., & Kaymaz, M. (2014). Kuru döneme çıkarken enfekte ve sağlıklı meme loblarında California Mastitis Test ve somatik hücre sayısı ile bakteriyolojik muayene sonuçlarının karşılaştırılması. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, *61*(3), 179-183. [https://doi.org/10.1501/Vetfak\\_0000002600](https://doi.org/10.1501/Vetfak_0000002600)

Alquoqa, R.S., Kasabri, V., Naffa, R., Akour, A., & Bustanji, Y. (2018). Cross-sectional correlates of myeloperoxidase and alpha-1-acid glycoprotein with adiposity, atherogenic and hematological indices in metabolic syndrome patients with or without diabetes. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, *9*(9), 283-291. <https://doi.org/10.1177/2042018818779742>

Andrei, S., Matei, S., Fit, N., Cernea, C., Ciupe, S., Bogdan, S., & Groza, I.S. (2011). Glutathione peroxidase activity and its relationship with somatic cell count, number of colony forming units

and protein content in subclinical mastitis cow's milk. *Rom. Biotechnol. Lett.* 16, 6209–6217.

Andrei, S., Matei, S., Rugina, D., Bogdan, L., & Stefanu, T.C. (2016). Interrelationships between the content of oxidative markers, antioxidative status, and somatic cell count in cow's milk. *Czech J. Anim. Sci.* 61, 407–413. <https://doi.org/10.17221/70/2015-CJAS>

Arezes, J., Jung, G., Gabayan, V., Valore, E., Ruchala, P., Gulig, P.A., & Bulut, Y. (2015). Hepcidin-induced hypoferrremia is a critical host defense mechanism against the siderophilic bacterium *Vibrio vulnificus*. *Cell host & microbe*, 17(1), 47-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2014.12.001>

Aronson, J.K. & Ferner, R.E. (2017). Biomarkers—a general review. *Current protocols in pharmacology*, 76(1), 9-23. <https://doi.org/10.1002/cpph.19>

Ashraf, A. & Imran, M. (2018). Diagnosis of bovine mastitis: from laboratory to farm. *Tropical animal health and production*, 50(6), 1193-1202. <https://doi.org/10.1007/s11250-018-1629-0>

Aydın, T.A. & Emre, B. (2021). İneklerde Subklinik Mastitis Tanısında Amiloid A ve C-Reaktif Protein Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 14(2), 131-135. <https://doi.org/10.47027/duvetfd.991646>

Ayhancı, T. & Altındış, M. (2019). Antimikrobiyal Peptidlerin Sepsis Tanısındaki Rolü. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 3(1), 1-7. <https://doi.org/10.34084/bshr.535317>

Bademkiran, S. & Doğruer, G. (2016). Evcil Hayvanlarda Meme Hastalıkları. *Medipress Yayıncılık, Ankara*, 1. Baskı, 295-310.

Bagnicka, E., Strzałkowska, N., Józwick, A., Krzyżewski, J., Horbańczuk, J., & Zwierzchowski, L. (2010). Expression and polymorphism of defensins in farm animals. *Acta Biochimica Polonica*, 57(4), 487-497. [https://doi.org/10.18388/abp.2010\\_2434](https://doi.org/10.18388/abp.2010_2434)

Baştan, A. (2002). İneklerde meme hastalıkları. *Hatipoğlu Yayınları, Ankara*, 1. Baskı, 20-25.

Bhat, I.A., Bashir, S., Rather, W., Iqbal, Z., Kawa, A.Q., Hussain, S.A., & Dar, A.A. (2018). Acute Phase Proteins and their Clinical Significance in Veterinary Medicine: An Overview. *Pharma Innov*, 7(1), 104-108.  
<https://www.thepharmajournal.com/archives/?ArticleId=1612&issue=1&vol=7&year=2018>

Bizzini, A. & Greub, G. (2010). Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry, a revolution in clinical microbial identification. *Clinical Microbiology and Infection*, 16(11), 1614-1619. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03311.x>

Blowey, R.W. & Edmondson, P. (2010). Teat and udder defences against mastitis. In R. Blowey & P. Edmondson (Eds.), *Mastitis control in dairy herds.*, CAB International, s. 20–33.

Bochniarz, M., Szczubial, M., Brodzki, P., Krakowski, L., & Dąbrowski, R. (2020). Serum amyloid A as an marker of cow's mastitis caused by Streptococcus sp. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 72, 101498.  
<https://doi.org/10.1016/j.cimid.2020.101498>

Cagney, D.N., Sul, J., Huang, R.Y., Ligon, K.L., Wen, P.Y., & Alexander, B.M. (2018). The FDA NIH Biomarkers, Endpoints, and other Tools (BEST) resource in neuro-oncology. *Neuro-oncology*, 20(9), 1162-1172. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox242>

Calmettes, C., Yu, R.H., Silva, L.P., Curran, D., Schriemer, D.C., Schryvers, A.B., & Moraes, T.F. (2011). Structural variations within the transferrin binding site on transferrin-binding protein B, TbpB. *Journal of Biological Chemistry*, 286(14), 12683-12692.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M110.206102>

Carnicelli, V., Lizzi, A.R., Ponzi, A., Amicosante, G., Bozzi, A., & Di Giulio, A. (2013). Interaction between antimicrobial peptides (AMPs) and their primary target, the biomembranes. *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education*, 2, 1123-1134. <https://www.researchgate.net/publication/282646816>

Ceciliani, F., Ceron, J.J., Eckersall, P.D., & Sauerwein, H. (2012). Acute phase proteins in ruminants. *Journal of proteomics*, 75(14), 4207-4231. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2012.04.004>

Chen, K. & Rajewsky, N. (2007). The evolution of gene regulation by transcription factors and microRNAs. *Nature Reviews Genetics*, 8(2), 93-103. <https://doi.org/10.1038/nrg1990>

Coşkun, A. & Şen, İ. (2011). Sığırlarda Akut Faz Proteinleri Ve Klinik Kullanım Alanları. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 20(3), 240-246. <https://doi.org/10.34108/eujhs.552575>

Cugno, M., Gualtierotti, R., Tedeschi, A., & Meroni, P.L. (2014). Autoantibodies to coagulation factors: from pathophysiology to diagnosis and therapy. *Autoimmunity Reviews*, 13(1), 40-48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.08.001>

Çizmeçi, S. Ü., & Köse, A. M. (2022). Süt üretimi ve mastitis. In R. Canbar, E. Yazar (Eds.), *Deve* (ss. 123–117). Nobel Akademik Yayıncılık.

Duarte, C.M., Freitas, P.P., & Bexiga, R. (2015). Technological advances in bovine mastitis diagnosis: an overview. *Journal of veterinary diagnostic investigation*, 27(6), 665-672. <https://doi.org/10.1177/1040638715603087>

Egyedy, A.F., & Ametaj, B.N. (2022). Mastitis: Impact of dry period, pathogens, and immune responses on etiopathogenesis of disease and its association with periparturient diseases. *Dairy*, 3(4), 881-906. <https://doi.org/10.3390/dairy3040061>

El Nahas, S.M., Abou Mossallem, A.A., Abdelhamid, M.I., & Warda, M. (2017). 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. *Journal of advanced research*, 8(6), 617-625. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2017.07.002>

Erişir, M., Kandemir, F.M., & Yüksel, M. (2011). İneklerin sütündeki MDA, GSH düzeyleri ile GSH-Px, CAT aktiviteleri üzerine subklinik mastitisin etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 25(2), 67-70. <http://www.fusabil.org>

Ezzat Alnakip, M., Quintela-Baluja, M., Böhme, K., Fernández-No, I., Caamaño-Antelo, S., Calo-Mata, P., & Barros-Velázquez, J. (2014). The immunology of mammary gland of dairy ruminants between healthy and inflammatory conditions. *Journal of veterinary medicine*, (1), 659801. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/659801>

Fijałkowski, P., Pomastowski, P., van Eldik, R., & Rafińska, K. (2025). Multifunctional role of Lactoferrin in metal ion interactions and biomedical applications: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 321, 146531. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.146531>

Fox, P.F. & Kelly, A.L. (2006). Indigenous enzymes in milk: Overview and historical aspects—Part 1. *International Dairy Journal*, 16(6), 500-516. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2005.09.013>

Fuentes-Arderiu, X. (2013). What is a biomarker? It's time for a renewed definition. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 51(9), 1689-1690. <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0240>

Genin, E., Hannequin, D., Wallon, D., Slegers, K., Hiltunen, M., Combarros, O., & Campion, D. (2011). APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Molecular psychiatry*, 16(9), 903-907. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.217>

Georgieva, T.M., Andonova, M.J., Slavov, E.P., Dzhelebov, P.V., Zapryanova, D.S., & Georgiev, I.P. (2011). Blood serum protein profiles and lysozyme activity in dogs during experimental infection with *Staphylococcus intermedius*. *Revue Médicale Vétérinaire*, 162(12), 580-585.

Ghosh, D., Jiang, W., Mukhopadhyay, D., & Mellins, E.D. (2021). New insights into B cells as antigen presenting cells. *Current opinion in immunology*, 70, 129-137. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.06.003>

Goossens, N., Nakagawa, S., Sun, X., & Hoshida, Y. (2015). Cancer biomarker discovery and validation. *Translational cancer research*, 4(3), 256. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-676X.2015.06.04>.

Gökce, H.İ. & Bozukluhan, K. (2009). Çiftlik hayvanlarında önemli akut faz proteinleri ve bunların veteriner hekimlik alanındaki kullanımı. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, (1), 1-14.

Gruys, E., Toussaint, M.J.M., Niewold, T.A., & Koopmans, S.J. (2005). Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, 6(11), 1045-1056. <https://doi.org/10.1631/jzus.2005.B1045>

Gu, Z., Eleswarapu, S., & Jiang, H. (2007). Identification and characterization of microRNAs from the bovine adipose tissue and mammary gland. *FEBS letters*, 581(5), 981-988. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.01.081>

Guha, A., Guha, R., & Gera, S. (2013). Comparison of  $\alpha$ 1-antitrypsin,  $\alpha$ 1-acid glycoprotein, fibrinogen and NOx as indicator of subclinical Mastitis in Riverine Buffalo (*Bubalus bubalis*). *Asian-Australasian journal of animal sciences*, 26(6), 788. <http://dx.doi.org/10.5713/ajas.2012.12261>

Günther, J. & Seyfert, H.M. (2018). The first line of defence: insights into mechanisms and relevance of phagocytosis in epithelial

cells. In *Seminars in immunopathology*, Vol. 40, No. 6, pp. 555-565.  
<https://doi.org/10.1007/s00281-018-0701-1>

Hazlett, L. & Wu, M. (2011). Defensins in innate immunity. *Cell and tissue research*, 343, 175-188.  
<https://doi.org/10.1007/s00441-010-1022-4>

Hipra, (2020). What about small ruminant. Where do the costs owing to mastitis originate from. Erişim tarihi: 16.05.2023.  
<https://aboutsmallruminants.com/analytics-costs-mastitis-sheep-goats>.

İlhan, Z. (2018). Mastitiste teşhis ve imm noprofilaksi. *Turk Klin Vet Sci-Obstetr Gynecol-Spec Top*, 4(2), 1-6.  
<https://www.researchgate.net/publication/327552373>

Jaeger, S., Virchow, F., Torgerson, P.R., Bischoff, M., Biner, B., Hartnack, S., & R egg, S.R. (2017). Test characteristics of milk amyloid A ELISA, somatic cell count, and bacteriological culture for detection of intramammary pathogens that cause subclinical mastitis. *Journal of dairy science*, 100(9), 7419-7426.  
<https://doi.org/10.3168/jds.2016-12446>

Kalmus, P., Simojoki, H., Py rala, S., Taponen, S., Holopainen, J., & Orro, T. (2013). Milk haptoglobin, milk amyloid A, and N-acetyl- -d-glucosaminidase activity in bovines with naturally occurring clinical mastitis diagnosed with a quantitative PCR test. *Journal of dairy science*, 96(6), 3662-3670.  
<http://dx.doi.org/10.3168/jds.2012-6177>

Katsafadou, A.I., Tsangaris, G.T., Anagnostopoulos, A.K., Billinis, C., Barbagianni, M.S., Vasileiou, N.G., & Fthenakis, G.C. (2019). Differential quantitative proteomics study of experimental *Mannheimia haemolytica* mastitis in sheep. *Journal of proteomics*, 205, 103393. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2019.103393>

Kaymaz, M., Fındık, M., Rişvanlı, A., & K ker, A. (2016). *Evcil hayvanlarda meme hastalıkları*. Ankara: Medipres Yayıncılık.

Kour, S., Sharma, N.N.B., Kumar, P., Soodan, J.S., Santos, M.V.D., & Son, Y.O. (2023). Advances in diagnostic approaches and therapeutic management in bovine mastitis. *Veterinary Sciences*, 10(7), 449. <https://doi.org/10.3390/vetsci10070449>

Laidlaw, B.J., Craft, J.E., & Kaech, S.M. (2016). The multifaceted role of CD4+ T cells in CD8+ T cell memory. *Nature Reviews Immunology*, 16(2), 102-111. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.10>

Lassere, M.N. (2008). The Biomarker-Surrogacy Evaluation Schema: a review of the biomarker-surrogate literature and a proposal for a criterion-based, quantitative, multidimensional hierarchical levels of evidence schema for evaluating the status of biomarkers as surrogate endpoints. *Statistical methods in medical research*, 17(3), 303-340. <https://doi.org/10.1177/0962280207082719>

Leitner, G., Eligulashvily, R., Krifucks, O., Perl, S., & Saran, A. (2003). Immune cell differentiation in mammary gland tissues and milk of cows chronically infected with *Staphylococcus aureus*. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 50(1), 45-52. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0450.2003.00602>

Li, N., Richoux, R., Perruchot, M.H., Boutinaud, M., Mayol, J.F., & Gagnaire, V. (2015). Flow cytometry approach to quantify the viability of milk somatic cell counts after various physico-chemical treatments. *PloS one*, 10(12), e0146071. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146071>

Macun, H.C., Pir Yağcı, İ., Ünal, N., Kalender, H., Sakarya, F., & Yıldırım, M. (2011). Kırıkkale’de belirlenen subklinik mastitisli ineklerde etken izolasyonu ve antibiyotik direnç durumu. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 8(2), 91-95.

Malou, N. & Raoult, D. (2011). Immuno-PCR: a promising ultrasensitive diagnostic method to detect antigens and

antibodies. *Trends in microbiology*, 19(6), 295-302. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.03.004>

Martin, L., Van Meegern, A., Doemming, S., & Schuerholz, T. (2015). Antimicrobial peptides in human sepsis. *Frontiers in immunology*, 6, 404. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00404>

Martins, S.A., Martins, V.C., Cardoso, F.A., Germano, J., Rodrigues, M., & Duarte, C. (2019). Biosensors for on-farm diagnosis of mastitis. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 7, 186. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00186>

Michels, K., Nemeth, E., Ganz, T., & Mehrad, B. (2015). Hepcidin and host defense against infectious diseases. *PLoS pathogens*, 11(8), e1004998. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004998>

Mierzchala-Pasierb, M. & Lipińska-Gediga, M. (2019). Sepsis diagnosis and monitoring—procalcitonin as standard, but what next?. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 51(4), 299-305. <https://doi.org/10.5114/ait.2019.88104>

Moore, H.M., Kelly, A.B., Jewell, S.D., McShane, L.M., Clark, D.P., Greenspan, R., Hayes, D.F., Hainaut, P., Kim, P., Mansfield, E., Potapova, O., Riegman, P., Rubinstein, Y., Seijo, E., Domiari, S., Watson, P., Weier, H.U., Zhu, C., & Vaught, J. (2011). Biospecimen reporting for improved study quality (BRISQ). *Journal of proteome research*, 10(8), 3429-3438. <https://doi.org/10.1021/pr200021n>.

Neumann, S., Siebert, S., & Fischer, A. (2023). Procalcitonin as an endogenous biomarker for mastitis in cows. *Animals*, 13(13), 2204. <https://doi.org/10.3390/ani13132204>

Ng, P.C. (2004). Diagnostic markers of infection in neonates. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 89(3), F229-F235. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.023838>

Nisapakultorn, K., Ross, K.F., & Herzberg, M.C. (2001). Calprotectin expression inhibits bacterial binding to mucosal epithelial cells. *Infection and immunity*, 69(6), 3692-3696. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.6.3692-3696.2001>

Noborn, F., Ancsin, J.B., Ubhayasekera, W., Kisilevsky, R., & Li, J.P. (2012). Heparan sulfate dissociates serum amyloid A (SAA) from acute-phase high-density lipoprotein, promoting SAA aggregation. *Journal of Biological Chemistry*, 287(30), 25669-25677. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.363895>

Nyman, A.K., Emanuelson, U., & Persson Waller, K. (2016). Diagnostic test performance of somatic cell count, lactate dehydrogenase, and N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase for detecting dairy cows with intramammary infection. *J Dairy Sci*, 99, 1440-8. <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2015-9808>

Ogorevc, J., Kunej, T., Razpet, A., & Dovc, P. (2009). Database of cattle candidate genes and genetic markers for milk production and mastitis. *Anim Genet*, 40, 832-851. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2009.01921.x>

Omaleki, L., Browning, G.F., Allen, J.L., & Barber, S.R. (2011). The role of Mannheimia species in ovine mastitis. *Veterinary microbiology*, 153(1-2), 67-72. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.03.024>

Onbaşı, D., Yuvalı Çelik, G., & Katırcıoğlu, H. (2020). İlaça Dirençli Mikroorganizmalara Karşı Yeni Bir Yaklaşım: Geleceğin Antibiyotikleri, Bitkisel Antimikrobiyal Peptidler. *Erü Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 7(1), 51-57.

Oviedo-Boyso, J., Valdez-Alarcón, J.J., Cajero-Juárez, M., Ochoa-Zarzosa, A., López-Meza, J.E., Bravo-Patiño, A., & Baizabal-Aguirre, V.M. (2007). Innate immune response of bovine mammary gland to pathogenic bacteria responsible for

mastitis. *Journal of infection*, 54(4), 399-409.  
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2006.06.010>

Paape, M., Bannerman, D., Zhao, X., & Lee, J.W. (2003). The bovine neutrophil: Structure and function in blood and milk. *Veterinary research*, 34(5), 597-627.  
<https://doi.org/10.1051/vetres:2003024>

Parkinson, D.R., McCormack, R.T., Keating, S.M., Gutman, S.I., Hamilton, S.R., Mansfield, E.A., & Kelloff, G.J. (2014). Evidence of clinical utility: an unmet need in molecular diagnostics for patients with cancer. *Clinical Cancer Research*, 20(6), 1428-1444. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2961>

Paulrud, C.O. (2005). Basic concepts of the bovine teat canal. *Veterinary research communications*, 29, 215-245.  
<https://doi.org/10.1023/B:VERC.0000047496.47571.41>

Petzl, W., Zerbe, H., Günther, J., Yang, W., Seyfert, H.M., Nürnberg, G., & Schuberth, H.J. (2008). Escherichia coli, but not Staphylococcus aureus triggers an early increased expression of factors contributing to the innate immune defense in the udder of the cow. *Veterinary research*, 39(2), 1-23.  
<https://doi.org/10.1051/vetres:2007057>

Pir Yağcı, İ. (2008). Koyunlarda subklinik mastitis: Etiyoloji, epidemiyoloji ve tanı yöntemleri. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 14(1), 117-122. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2008.10-D>

Rainard, P. & Riollet, C. (2003). Mobilization of neutrophils and defense of the bovine mammary gland. *Reproduction nutrition development*, 43(5), 439-457. <https://doi.org/10.1051/rnd:2003031>

Ramuada, M., Tyasi, T.L., Gumede, L., & Chitura, T. (2024). A practical guide to diagnosing bovine mastitis: a review. *Frontiers in Animal Science*, 5, 1504873.  
<https://doi.org/10.3389/fanim.2024.1504873>

Ransohoff, D.F. (2007). How to improve reliability and efficiency of research about molecular markers: roles of phases, guidelines, and study design. *Journal of clinical epidemiology*, 60(12), 1205-1219. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.04.020>

Risvanli, A., Doğan, H., Őafak, T., & Öcal, H. (2019). Memenin savunma sistemi: Meme savunmasında meme başı ve meme başı kanalının rolü. *Turkiye Klinikleri J Vet Sci*, 5(1), 1-10.

Rodriguez, R., Jung, C.L., Gabayan, V., Deng, J.C., Ganz, T., Nemeth, E., & Bulut, Y. (2014). Hepcidin induction by pathogens and pathogen-derived molecules is strongly dependent on interleukin-6. *Infection and immunity*, 82(2), 745-752. <https://doi.org/doi:10.1128/IAI.00983-13>

Saleh, N., Allam, T.S., Omran, A., & Abdelfattah, A.M. (2022). Evaluation of Changes in Hemato-Biochemical, Inflammatory, and Oxidative Stress Indices as Reliable Diagnostic Biomarkers for Subclinical Mastitis in Cows. *Alexandria Journal of Veterinary Sciences*, 72(2). <https://doi.org/10.5455/ajvs.140786>

Saydam, F., Değirmenci, İ., & GüneŐ, H.V. (2011). MikroRNA'lar ve kanser. *Dicle Tıp Dergisi*, 38(1). <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2012.04.0184>

Schmitz, S., Pfaffl, M.W., Meyer, H.H.D., & Bruckmaier, R.M. (2004). Short-term changes of mRNA expression of various inflammatory factors and milk proteins in mammary tissue during LPS-induced mastitis. *Domestic animal endocrinology*, 26(2), 111-126. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2003.09.003>

Senthilkumar, S., Kannan, T.A., Ramesh, G., & Sumathi, D. (2020). Histological and Immunohistochemical Studies of Furstenberg's Rosette in Sheep and Goat. *Journal of Animal Research*, 10(1), 123-126. <https://doi.org/10.30954/2277-940X.01.2020.17>

Sevgisunar, N. & Şahinduran, Ş. (2014). Acute Phase Proteins, Purpose of Uses and Clinical Importance in Animals. *MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg*, 2(1), 50-72. <http://edergi.mehmetakif.edu.tr/index.php/sabed/index>

Sharma, N., Singh, N.K., & Bhadwal, M.S. (2011). Relationship of somatic cell count and mastitis: An overview. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, 24(3), 429-438. <https://doi.org/10.5713/ajas.2011.10233>

Slamon, D.J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., & Bajamonde Norton, L. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England journal of medicine*, 344(11), 783-792. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>

Sordillo, L.M. & Streicher, K.L. (2002). Mammary gland immunity and mastitis susceptibility. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 7, 135-146. <https://doi.org/10.1083-3021/02/0400-0135/0>

Sordillo, L.M. (2005). Factors affecting mammary gland immunity and mastitis susceptibility. *Livestock Production Science*, 98(1-2), 89-99. <https://doi.org/10.1016/j.livprodsci.2005.10.017>

Sordillo, L.M., Kendall, J.T., Corl, C.M., & Cross, T.H. (2005). Molecular characterization of a saposin-like protein family member isolated from bovine lymphocytes. *Journal of dairy science*, 88(4), 1378-1390.

Sordillo, L.M., Redmond, M.J., Campos, M., Warren, L., & Babiuk, L.A. (1991). Cytokine activity in bovine mammary gland secretions during the periparturient period. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 55(3), 298.

Sordillo, L.M., Shafer-Weaver, K., & DeRosa, D. (1997). Immunobiology of the mammary gland. *Journal of dairy science*, 80(8), 1851-1865.

Souza, F.N., Blagitz, M.G., Penna, C.F.A.M., Della Libera, A.M.M.P., Heinemann, M.B, & Cerqueira, M.M.O.P. (2012). Somatic cell count in small ruminants: Friend or foe?. *Small Ruminant Research*, 107(2-3), 65-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smallrumres.2012.04.005>

Stanek, P., Żółkiewski, P., & Januś, E. (2024). A review on mastitis in dairy cows research: current status and future perspectives. *Agriculture*, 14(8), 1292. <https://doi.org/10.3390/agriculture14081292>

Thomas, F.C., Mullen, W., Tassi, R., Ramírez-Torres, A., Mudaliar, M., McNeilly, T.N., & Eckersall, P.D. (2016). Mastitomics, the integrated omics of bovine milk in an experimental model of *Streptococcus uberis* mastitis: 1. High abundance proteins, acute phase proteins and peptidomics. *Molecular Biosystems*, 12(9), 2735-2747. <https://doi.org/10.1039/c6mb00239k>

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

Tunalı, N.E. & Tiryakioğlu, N.O. (2010). Kanserde MikroRNA'ların Rolü. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 30(5), 1690-1700. <https://doi.org/10.5336/medsci.2009-16342>

Tuncer, Z. (2023). Biyobelirteçler. *Gevher Nesibe Journal Of Medical And Health Sciences*, 8(2), 366-370. <http://doi.org/10.5281/zenodo.7926896>

Türkiye İstatistik Kurumu TÜİK., (2025). Hayvansal üretim istatistikleri ve süt toplama istatistikleri. <https://www.tuik.gov.tr>.

Ushach, I. & Zlotnik, A. (2016). Biological role of granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) on cells of the myeloid lineage. *Journal of Leucocyte Biology*, 100(3), 481-489. <https://doi.org/10.1189/jlb.3RU0316-144R>

Wang, X.J., Reyes, J.L., Chua, N.H., & Gaasterland., T. (2004). Prediction and identification of *Arabidopsis thaliana* microRNAs and their mRNA targets. *Genome biology*, 5, 1-15. <https://doi.org/10.1186/gb-2004-5-9-r65>

Welnitz, O., Arnold, E.T., Lehmann, M., & Bruckmaier, R.M. (2013). Short communication: differential immunoglobulin transfer during mastitis challenge by pathogen specific components, *J Dairy Sci*, 96(3):1681-4. <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2012-6150>

Wollowski, L., Heuwieser, W., Kossatz, A., Addis, M.F., Puggioni, G.M.G., Meriaux, L., & Bertulat, S. (2021). The value of the biomarkers cathelicidin, milk amyloid A, and haptoglobin to diagnose and classify clinical and subclinical mastitis. *Journal of dairy science*, 104(2), 2106-2122. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-18539>

Yıldırım, Z., Tokatlı, M., Öncül, N., & Yıldırım, M. (2011). Laktoferrinin biyolojik aktivitesi. *Akademik Gıda*, 9(6), 52-63.

Zadoks, R.N. & Watts, J.L. (2009). Species identification of coagulase-negative staphylococci: genotyping is superior to phenotyping. *Veterinary microbiology*, 134(1-2), 20-28. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.09.012>

Zecconi, A., Hamanno, J., Bronzo, V., Moroni, P., Giovannini, G., & Piccinini, R. (2002). Relationship between teat tissue immune defences and intramammary infections. *Biology of the Mammary Gland*, 287-293.

## BÖLÜM 4

# KÖPEKLERDE KISIRLAŞTIRMA ZAMANININ MEME TÜMÖRÜNE OLAN ETKİSİ

**Ahmet Yusuf ÇAKAR<sup>1</sup>**  
**İbrahim Taşal<sup>2</sup>**

### 1. GİRİŞ

Köpeklerde ovariohisterektomi veya ovariektomi, veteriner hekimlikte üreme kontrolü, popülasyon yönetimi ve bazı üreme sistemi hastalıklarının önlenmesi amacıyla en sık uygulanan cerrahi girişimlerden biridir. Klinik pratikte ovariohisterektomi veya ovariektomi; istenmeyen gebeliklerin önlenmesi, pyometra riskinin ortadan kaldırılması ve bazı hormon bağımlı hastalıkların insidansının azaltılması gibi nedenlerle yaygın olarak tercih edilmektedir (Howe, 2015; Gazibarič ve ark., 2022).

---

<sup>1</sup> Veteriner Hekim, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi  
Burdur/Türkiye ORCID: 0009-0002-0310-1651 Mail:  
ahmetyusufcakar@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniveritesi Veteriner Fakültesi Doğum ve  
Jinekoloji Anabilim Dalı Burdur/Türkiye ORCID: 0000-0003-4632-3115 Mail:  
ibrahimtasal@mehmetakif.edu.tr

Dışı köpeklerde meme tümörleri en sık görülen neoplaziler arasında yer almakta olup birçok çalışmada deri tümörlerinden sonra ikinci sırada bildirilmektedir (Merlo ve ark., 2008; Brønden ve ark., 2010). Meme tümörlerinin klinik önemi, yalnızca yüksek görülme sıklıklarıyla değil; benign ve malign formlar arasındaki geniş histopatolojik spektrum, metastaz potansiyeli ve sağkalım üzerindeki belirgin etkileriyle de ilişkilidir (Queiroga ve Lopes, 2002; Peña ve ark., 2013). Özellikle malign meme tümörleri ileri evrelerde mortalite açısından önemli bir risk oluşturmaktadır (Sorenmo ve ark., 2009).

Meme tümörlerinin etiyopatogenezinde hormonal faktörlerin merkezi bir role sahip olduğu uzun süredir bilinmektedir. Östrojen ve progesteron, normal meme dokusunun gelişimi, hücrel proliferasyon ve diferansiyasyon süreçlerinde fizyolojik olarak görev almakta; ancak bu hormonlara uzun süreli ve tekrarlayan maruziyetin meme dokusunda neoplastik dönüşüm riskini artırabildiği bildirilmektedir (Misdorp ve ark., 1999; Queiroga ve ark., 2005). Bu bağlamda, köpek meme tümörleri sıklıkla hormon bağımlı neoplaziler olarak tanımlanmaktadır (Sorenmo ve ark., 2013; Mainenti ve ark., 2014).

Kısırlaştırma ile meme tümörü gelişimi arasındaki ilişki ilk kez klasik çalışmalarda ortaya konmuş ve özellikle erken yaşta yapılan kısırlaştırmanın meme tümörü riskini belirgin şekilde azalttığı bildirilmiştir (Schneider ve ark., 1969). Bu bulgular, uzun yıllar boyunca erken kısırlaştırmayı destekleyen temel literatür dayanaklarından biri olmuştur. Ancak ilerleyen yıllarda yayımlanan çalışmalar; kısırlaştırma zamanlamasının etkilerinin yaş, ırk, hormonal durum ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğini ortaya koymuştur (Merlo ve ark., 2008; Howe, 2015).

Güncel literatürde prepubertal dönemde, puberte sonrası erken dönemde veya ileri yaşlarda yapılan kısırlaştırmanın meme tümörü riski üzerindeki etkileri farklı sonuçlarla rapor edilmekte; ayrıca meme tümörü tanısı almış köpeklerde kısırlaştırmanın prognoz ve sağkalım üzerine etkisi konusunda da çelişkili bulgular bulunmaktadır (Sorenmo ve ark., 2009; Kristiansen ve ark., 2016). Bu durum, kısırlaştırma için tek ve evrensel bir zaman tanımlamanın güç olduğunu ve bireyselleştirilmiş klinik karar verme yaklaşımlarının önem kazandığını göstermektedir (Howe, 2015; Gazibarić ve ark., 2022).

## **2. KÖPEKLERDE MEME TÜMÖRLERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE HORMONAL ALTYAPISI**

### **2.1. Görülme Sıklığı ve Klinik Önemi**

Meme tümörleri, dişi köpeklerde en sık karşılaşılan neoplaziler arasında yer almakta olup, farklı coğrafi bölgeler ve popülasyonlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yüksek insidans oranlarıyla bildirilmektedir. Ulusal ve uluslararası kanser kayıt sistemlerine dayanan veriler, meme tümörlerinin köpeklerde görülen tüm tümörler içerisinde önemli bir paya sahip olduğunu göstermektedir (Merlo ve ark., 2008; Brønden ve ark., 2010).

Avrupa'da yürütülen geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar, dişi köpeklerde meme tümörlerinin görülme sıklığının yaşla birlikte belirgin şekilde arttığını ortaya koymuştur. Özellikle orta ve ileri yaşlı dişilerde meme tümörlerinin daha sık tanı aldığı, genç yaş grubundaki köpeklerde ise insidansın daha düşük olduğu bildirilmektedir (Rodríguez ve ark., 2022).

Histopatolojik açıdan değerlendirildiğinde köpeklerde meme tümörleri benign ve malign formlar arasında geniş bir dağılım göstermektedir. Çeşitli çalışmalarda meme tümörlerinin yaklaşık

yarısının malign karakterde olduğu bildirilmiş; malign tümörlerin klinik seyir, metastaz potansiyeli ve sağkalım açısından belirgin şekilde daha olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu vurgulanmıştır (Queiroga ve Lopes, 2002; Peğa ve ark., 2013). Malignite oranlarının, çalışma popülasyonu, tanı kriterleri ve histolojik sınıflandırma yöntemlerine bağlı olarak değişkenlik gösterebildiği de rapor edilmiştir (Nosalova ve ark., 2024).

Meme tümörlerinin klinik önemi yalnızca malignite oranlarıyla sınırlı olmayıp, tümör boyutu, histolojik alt tip, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı gibi faktörlerle birlikte değerlendirilmektedir. Özellikle büyük boyutlu ve yüksek dereceli malign tümörlerin, kısa sağkalım süreleri ve yüksek mortalite oranları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Peğa ve ark., 2013; Chang ve ark., 2005).

Veteriner onkoloji kayıt sistemlerinden elde edilen veriler, meme tümörlerinin köpeklerde kansere bağlı ölümler içerisinde de önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir. (Pinello ve ark., 2022; Beaudu-Lange ve ark., 2021).

Irksal dağılım açısından değerlendirildiğinde, bazı köpek ırklarında meme tümörü görülme sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Özellikle orta ve büyük ırklarda, belirli genetik ve hormonal faktörlerin etkisiyle meme tümörü riskinin artabileceği ifade edilmektedir (da Silva ve ark., 2023; Jitpean ve ark., 2012). Bununla birlikte, ırk faktörünün tek başına belirleyici olmadığı; yaş, kısırlaştırma durumu ve hormonal maruziyet gibi etkenlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Sonuç olarak, dişi köpeklerde meme tümörleri yüksek görülme sıklığı, önemli malignite oranları ve sağkalım üzerindeki belirgin etkileri nedeniyle veteriner hekimlikte klinik açıdan büyük

öneme sahip neoplaziler arasında yer almaktadır. Bu durum, meme tümörlerinin önlenmesi ve erken tanısına yönelik stratejilerin özellikle de kısırlaştırma zamanlaması gibi potansiyel koruyucu faktörlerin, detaylı biçimde değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır (Merlo ve ark., 2008; Queiroga ve Lopes, 2002).

## **2.2. Östrojen ve Progesteronun Meme Dokusu Üzerine Etkileri**

Meme dokusunun gelişimi ve fizyolojik fonksiyonlarının sürdürülmesi dişi köpeklerde başlıca ovarian steroid hormonlar olan östrojen ve progesteronun düzenleyici etkisi altındadır. Bu hormonlar, puberte döneminden itibaren meme bezlerinin duktal ve lobuloalveolar yapılarının gelişiminde temel rol oynamakta; hücresel proliferasyon, diferansiyasyon ve doku yenilenmesi süreçlerini yönlendirmektedir (Sorenmo ve ark., 2013; Gobello ve Corrada, 2001).

Östrojen, meme dokusunda özellikle duktal yapıların gelişimini uyaran bir hormon olarak tanımlanmakta ve epitel hücrelerinde mitotik aktivitenin artışına yol açmaktadır. Östrojen reseptörleri (ER), normal meme dokusunda yaygın olarak eksprese edilmekte olup, bu reseptörler aracılığıyla gerçekleşen sinyal yollarının hücresel proliferasyon üzerinde belirleyici olduğu bildirilmektedir (Mainenti ve ark., 2014; Illera ve ark., 2006). Uzun süreli östrojen maruziyetinin, hücresel kontrol mekanizmalarının bozulmasına ve neoplastik dönüşüm riskinin artmasına katkıda bulunabileceği ifade edilir.

Progesteron ise meme dokusunda özellikle alveolar gelişim ve sekretuar diferansiyasyon süreçlerinde etkili olup, luteal faz boyunca meme bezlerinde belirgin morfolojik değişikliklere neden olmaktadır. Progesteronun etkileri, progesteron reseptörleri (PR) aracılığıyla gerçekleşmekte ve bu reseptörlerin ekspresyon

düzeyleri, hem normal hem de neoplastik meme dokusunda klinik açıdan önem taşımaktadır (Mainenti ve ark., 2014; Queiroga ve ark., 2005).

Tekrarlayan östrus döngüleri boyunca meme dokusunun östrojen ve progesterona maruziyeti, kümülatif hormonal etki kavramını gündeme getirmektedir. Bu süreçte, meme dokusunun her östrus siklusunda proliferatif ve regresif fazlardan geçmesi zamanla DNA hasarı birikimine ve hücrel kontrol mekanizmalarında bozulmaya zemin hazırlayabilmektedir (Sorenmo ve ark., 2013; Queiroga ve ark., 2005).

Prolaktin, meme dokusu üzerinde laktasyonla ilişkili etkilerinin yanı sıra hücrel proliferasyonu uyarıcı özellikleri nedeniyle meme tümörlerinin gelişiminde potansiyel bir rol oynamaktadır. Köpeklerde yapılan çalışmalarda, prolaktin düzeylerinin ve prolaktin reseptör ekspresyonunun bazı meme tümörlerinde artmış olduğu bildirilmiş; bu hormonun steroid hormonlarla birlikte meme dokusunda neoplastik süreçleri destekleyebileceği öne sürülmüştür (Queiroga ve ark., 2005).

Son yıllarda yapılan moleküler ve immünohistokimyasal çalışmalarda, meme tümörlerinde östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyon düzeylerinin prognostik açıdan da önem taşıdığını ortaya koymuştur. ER ve PR pozitif tümörlerin genellikle daha iyi diferansiye olduğu ve daha yavaş seyir gösterdiği; reseptör negatif tümörlerin ise daha agresif biyolojik davranış sergileyebildiği bildirilmektedir (Illera ve ark., 2006; Salas ve ark., 2016).

Özetle, östrojen ve progesteronun normal meme dokusu gelişimindeki fizyolojik rolleri, aynı zamanda meme tümörlerinin etiyopatogenesinde temel belirleyiciler arasında yer almaktadır. Bu

hormonların meme dokusu üzerindeki etkilerinin anlaşılması, kısırlaştırma yoluyla hormonal maruziyetin azaltılmasının meme tümörü riski üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmek açısından kritik öneme sahiptir (Sorenmo ve ark., 2013; Gobello ve Corrada, 2001).

### **2.3. Hormon Bağımlı Meme Tümörü Gelişimi**

Köpeklerde meme tümörlerinin gelişiminde hormon bağımlılığı kavramı, uzun yıllardır hem deneysel hem de klinik çalışmalarla ortaya konmuş bir olgudur. Meme dokusunun fizyolojik olarak östrojen, progesteron ve diğer hormon faktörlerin etkisi altında olması, bu dokuda gelişen neoplazilerin de hormonal düzenlemelerden etkilenmesine yol açmaktadır. Bu nedenle köpek meme tümörleri, etiyopatogenetik açıdan sıklıkla hormon bağımlı neoplaziler olarak sınıflandırılmaktadır (Misdorp ve ark., 1999; Sorenmo ve ark., 2013).

Hormon bağımlı tümör gelişiminin temelinde, kümülatif hormonal maruziyet kavramı yer almaktadır. Dişi köpeklerde her östrus döngüsü boyunca meme dokusu, proliferatif ve regresif değişiklikler göstermekte; bu süreçler tekrarladıkça meme dokusunda hücrel stres ve DNA hasarı birikimi meydana gelebilmektedir. Kısırlaştırılmamış dişi köpeklerde, yaşam boyu maruz kalınan östrojen ve progesteron miktarının artması, meme tümörü gelişme riskini artıran önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir (Schneider ve ark., 1969; Sorenmo ve ark., 2013).

Östrojen ve progesteron reseptörlerinin meme tümörlerindeki ekspresyonu, hormon bağımlılığının biyolojik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda, birçok köpek meme tümöründe ER ve PR

ekspresyonunun saptandığı; bu durumun tümörlerin gelişiminde steroid hormonların rolünü desteklediği bildirilmiştir (Mainenti ve ark., 2014; Illera ve ark., 2006).

Hormon reseptör pozitif meme tümörlerinin biyolojik davranışları, reseptör negatif tümörlere kıyasla farklılık gösterebilmektedir. Çeşitli çalışmalarda, ER ve PR pozitif tümörlerin genellikle daha iyi diferansiye olduğu, daha yavaş büyüme eğilimi gösterdiği ve klinik prognozlarının daha olumlu olabildiği rapor edilmiştir. Buna karşılık, hormon reseptör ekspresyonu olmayan veya düşük olan tümörlerin daha agresif seyir gösterebildiği ifade edilmektedir (Salas ve ark., 2016; Sorenmo ve ark., 2009).

Steroid hormonlara ek olarak, luteinize edici hormon (LH), folikül stimüle edici hormon (FSH) ve prolaktin gibi diğer endokrin faktörlerin de meme tümörü gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmektedir. Özellikle gonadektomi sonrası LH düzeylerindeki artışın, bazı dokularda reseptör ekspresyonunu etkileyebileceği ve bu durumun meme dokusu üzerindeki dolaylı etkilerinin araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır (Kutzler, 2020; Li ve ark., 2025).

Meme tümörlerinin neden sıklıkla hormonal zeminde geliştiği bu dokunun yaşam boyu hormonal uyarılara açık olmasıyla ilişkilendirilmektedir. Özellikle erken yaşta kısırlaştırılmamış dişi köpeklerde, meme dokusunun uzun süreli ve tekrarlayan hormonal stimülasyona maruz kalması, neoplastik dönüşüm riskini artıran temel mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir (Schneider ve ark., 1969; Misdorp ve ark., 1999).

Sonuç olarak köpeklerde meme tümörlerinin gelişimi; kümülatif hormonal maruziyet, hormon reseptör ekspresyonu ve endokrin düzenleme mekanizmalarıyla yakından ilişkilidir. Hormon

bağımlı tümör gelişiminin anlaşılması, kısırlaştırma zamanlamasının meme tümörü riski üzerindeki etkilerini değerlendirmek açısından kritik öneme sahiptir (Sorenmo ve ark., 2013; Gobello ve Corrada, 2001).

### **3. KISIRLAŞTIRMA VE MEME TÜMÖRÜ RİSKİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Kısırlaştırma ile meme tümörü gelişme riski arasındaki ilişki, köpeklerde meme tümörlerinin hormon bağımlı yapısı nedeniyle uzun yıllardır araştırılan bir konudur. Ovarian hormonların ortadan kaldırılması yoluyla meme dokusunun östrojen ve progesterona maruziyetinin azaltılması, kısırlaştırmanın teorik olarak meme tümörü riskini düşürebileceği varsayımını doğurmuştur (Schneider ve ark., 1969; Misdorp ve ark., 1999). Bu biyolojik temel, kısırlaştırmanın meme tümörlerine karşı potansiyel koruyucu bir girişim olarak değerlendirilmesine yol açmıştır.

Klasik çalışmalarda özellikle erken yaşta kısırlaştırılan dişi köpeklerde meme tümörü gelişme riskinin belirgin şekilde azaldığı bildirilmiştir. Schneider ve ark. (1969), kısırlaştırılmamış dişi köpeklere kıyasla erken dönemde kısırlaştırılan köpeklerde meme tümörü riskinin anlamlı derecede düşük olduğunu rapor etmiş ve bu bulgu uzun yıllar boyunca literatürde referans alınmıştır. Bu çalışma, kısırlaştırma zamanlamasının meme tümörü riski üzerindeki etkisini ortaya koyan ilk sistematik araştırmalardan biri olarak kabul edilmektedir.

Kısırlaştırmanın teorik koruyucu mekanizması, ovarian hormonların ortadan kaldırılmasıyla meme dokusunun hormonal stimülasyonunun kesilmesine dayanmaktadır. Östrojen ve progesteronun meme dokusunda proliferatif etkileri göz önüne alındığında, bu hormonların dolaşımdan uzaklaştırılmasının meme

bezlerinde hücresel proliferasyonun azalmasına ve dolayısıyla neoplastik dönüşüm riskinin düşmesine katkı sağlayabileceği belirtilmektedir (Sorenmo ve ark., 2013; Gobello ve Corrada, 2001). Bu mekanizma hormon reseptör pozitif tümörlerin gelişimi açısından önem taşır.

Epidemiyolojik çalışmalar, kısırlaştırılmış ve kısırlaştırılmamış dişi köpekler arasında meme tümörü görülme sıklığı açısından belirgin farklılıklar olabileceğini göstermektedir. Farklı popülasyonlarda yapılan araştırmalarda, kısırlaştırılmamış dişi köpeklerde meme tümörü insidansının daha yüksek olduğu; kısırlaştırılmış köpeklerde ise riskin değişen oranlarda azaldığı bildirilmektedir (Merlo ve ark., 2008; Brønden ve ark., 2010).

Bazı çalışmalarda kısırlaştırmanın meme tümörü riskini anlamlı ölçüde azalttığı belirtilirken, bazı araştırmalarda bu etkinin sınırlı veya istatistiksel olarak anlamlı olmadığı rapor edilmiştir (Queiroga ve Lopes, 2002; Howe, 2015). Bu durum kısırlaştırma ile meme tümörü riski arasındaki ilişkinin tek bir değişkenle açıklanamayacağını gösterir.

Ayrıca, kısırlaştırmanın meme tümörü riskini azaltıcı etkisinin tüm meme tümörü tipleri için eşit düzeyde geçerli olmadığı da bildirilmiştir. Özellikle hormon reseptör negatif veya yüksek dereceli malign tümörlerde, kısırlaştırmanın koruyucu etkisinin daha sınırlı olabileceği ifade edilmektedir (Sorenmo ve ark., 2009; Salas ve ark., 2016). Bu bulgular, kısırlaştırmanın meme tümörü riskini azaltıcı etkisinin biyolojik alt tipe bağlı olarak değişebileceğini düşündürür.

Sonuç olarak, kısırlaştırma ile meme tümörü riski arasında genel olarak ters yönlü bir ilişki bildirilmektedir. Ancak bu ilişkinin büyüklüğü ve klinik önemi; kısırlaştırma zamanı, yaş, hormonal

durum ve tümörün biyolojik özellikleri gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Bu nedenle, kısırlaştırmanın meme tümörü riskini azaltıcı etkisinin daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesi ve zamanlama faktörünün ayrı bir başlık altında ele alınması gerekliliği ortaya çıkmaktadır (Howe, 2015; Sorenmo ve ark., 2013).

## **4. KISIRLAŞTIRMA ZAMANLAMASI VE MEME TÜMÖRÜ RİSKİ**

### **4.1. Prepubertal Kısırlaştırma**

Prepubertal kısırlaştırma, dişi köpeklerde puberte öncesi dönemde, yani ilk östrus siklusu gerçekleşmeden önce uygulanan kısırlaştırma işlemi ifade etmektedir. Bu dönemde gerçekleştirilen kısırlaştırmanın temel özelliği, meme dokusunun yaşam boyu maruz kalacağı östrojen ve progesteron etkisinin büyük ölçüde ortadan kaldırılmasıdır. Meme bezlerinin hormonal uyarılara henüz tam olarak yanıt vermediği bu erken dönemde yapılan kısırlaştırmanın, meme tümörü gelişme riskini azaltıcı potansiyele sahip olduğu uzun süredir bildirilmektedir (Schneider ve ark., 1969; Misdorp ve ark., 1999).

Klasik literatürde, prepubertal dönemde kısırlaştırılan dişi köpeklerde meme tümörü gelişme riskinin belirgin şekilde düşük olduğu rapor edilmiştir. Schneider ve ark. (1969), ilk östrus öncesinde kısırlaştırılan köpeklerde meme tümörü riskinin, kısırlaştırılmamış dişi köpeklere kıyasla çok daha düşük olduğunu bildirmiştir. Bu çalışma, prepubertal kısırlaştırmanın meme tümörlerine karşı koruyucu etkisini ortaya koyan ilk ve en çok referans verilen araştırmalardan biri olarak kabul edilmektedir.

Prepubertal kısırlaştırmanın koruyucu etkisinin biyolojik temeli, meme dokusunun kümülatif hormonal maruziyetten korunması ile ilişkilendirilmektedir. Meme bezlerinin gelişimi

puberteyle birlikte hız kazanmakta ve bu süreçte östrojen ile progesteronun proliferatif etkileri belirgin hale gelmektedir. Puberte öncesinde gerçekleştirilen kısırlaştırma, bu hormonal uyarımın başlamasını engelleyerek meme dokusunda proliferatif döngülerin oluşmasını önlemekte ve potansiyel neoplastik dönüşüm riskini azaltmaktadır (Sorenmo ve ark., 2013; Gobello ve Corrada, 2001).

Epidemiyolojik veriler, prepubertal kısırlaştırmanın meme tümörü insidansını azaltıcı etkisinin, puberte sonrası kısırlaştırmaya kıyasla daha belirgin olduğunu göstermektedir. Farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda, ilk östrus öncesinde kısırlaştırılan köpeklerde meme tümörü görülme oranlarının oldukça düşük seviyelerde kaldığı; buna karşın puberte sonrası kısırlaştırılan veya kısırlaştırılmamış köpeklerde riskin anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir (Merlo ve ark., 2008; Brønden ve ark., 2010).

Bununla birlikte, prepubertal kısırlaştırmaya ilişkin klasik görüşler, son yıllarda yayımlanan bazı çalışmalarla yeniden değerlendirilmiştir. Özellikle büyük ve dev ırk köpeklerde erken yaşta yapılan kısırlaştırmanın ortopedik hastalıklar, bazı kanser türleri ve idrar inkontinansı gibi farklı sağlık sorunlarıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Hart ve ark., 2020; Hart ve ark., 2014). Bu bulgular, prepubertal kısırlaştırmanın her birey için tek başına ideal bir yaklaşım olmayabileceğini göstermektedir.

Irksal farklılıkların prepubertal kısırlaştırmanın etkileri üzerindeki rolü de dikkat çekmektedir. Golden Retriever, Labrador Retriever ve Rottweiler gibi bazı ırklarda, erken yaşta kısırlaştırmanın meme tümörü riskini azaltıcı etkisi ile diğer uzun dönem sağlık sonuçları arasındaki denge tartışma konusu olmuştur (Torres de la Riva ve ark., 2013; Waters ve ark., 2017). Bu durum, prepubertal kısırlaştırmaya ilişkin klinik kararların ırk, vücut ağırlığı

ve bireysel risk faktörleri göz önünde bulundurularak verilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Prepubertal kısırlaştırmanın meme tümörü riski üzerindeki etkisi değerlendirilirken tümör biyolojisinin de dikkate alınması gerektiği bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda, erken kısırlaştırmanın özellikle hormon reseptör pozitif meme tümörlerinin gelişimini daha belirgin şekilde azalttığı; hormon reseptör negatif veya yüksek dereceli malign tümörler üzerindeki etkisinin ise daha sınırlı olabileceği ifade edilmektedir (Sorenmo ve ark., 2009; Salas ve ark., 2016).

Sonuç olarak, prepubertal kısırlaştırma, dişi köpeklerde meme tümörü riskini azaltıcı etkisi en belirgin şekilde bildirilen kısırlaştırma zamanlaması olarak öne çıkmaktadır. Ancak bu yaklaşımın potansiyel faydaları ile diğer uzun dönem sağlık etkileri arasındaki denge, bireysel ve ırksal faktörler göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Bu nedenle prepubertal kısırlaştırma, klinik uygulamada standart ve evrensel bir yaklaşım olarak değil, bireyselleştirilmiş bir karar sürecinin parçası olarak ele alınmalıdır (Howe, 2015; Gazibarić ve ark., 2022).

## **4.2. Puberte Sonrası Kısırlaştırma**

Puberte sonrası kısırlaştırma, dişi köpeklerde ilk östrus siklusunun gerçekleşmesinden sonra uygulanan kısırlaştırma işlemini ifade etmektedir. Bu dönemde yapılan kısırlaştırmada, meme dokusu puberteyle birlikte östrojen ve progesteronun proliferatif etkilerine maruz kalmış durumdadır. Bu nedenle puberte sonrası kısırlaştırmanın, prepubertal dönemde uygulanan kısırlaştırmaya kıyasla meme tümörü riskini azaltıcı etkisinin daha sınırlı olabileceği bildirilmektedir (Schneider ve ark., 1969; Sorenmo ve ark., 2013).

Puberte ile birlikte meme dokusunda duktal ve alveolar yapıların gelişimi hızlanmakta, hücresele proliferasyon artmakta ve hormonal reseptör ekspresyonu belirgin hale gelmektedir. İlk östrus sonrası dönemde kısırlaştırılan köpeklerde meme dokusunun halihazırda hormonal stimülasyona maruz kalmış olması nedeniyle, kısırlaştırmanın meme tümörü riskini tamamen ortadan kaldırmadığı ancak bazı çalışmalarda riskin kısmen azaltılabildiği rapor edilmiştir (Queiroga ve Lopes, 2002; Merlo ve ark., 2008).

Klasik literatürde, puberte sonrası kısırlaştırmanın meme tümörü riski üzerindeki etkisine ilişkin bulgular değişkenlik göstermektedir. Schneider ve ark. (1969), ilk östrus sonrası kısırlaştırılan köpeklerde meme tümörü riskinin prepubertal kısırlaştırılanlara göre belirgin şekilde daha yüksek olduğunu ancak kısırlaştırılmamış köpeklere kıyasla yine de daha düşük seviyelerde seyrettiğini bildirmiştir. Bu bulgu, puberte sonrası kısırlaştırmanın tamamen etkisiz olmadığını ancak koruyucu etkinin zamanla azaldığını göstermektedir.

Epidemiyolojik çalışmalarda, puberte sonrası kısırlaştırmanın meme tümörü riskini azaltıcı etkisinin kısırlaştırmanın yapıldığı yaş ve geçirilen östrus sayısı ile yakından ilişkili olduğu belirtilmektedir. İlk östrus sonrası erken dönemde kısırlaştırılan köpeklerde risk azalmasının birden fazla östrus geçirmiş köpeklere kıyasla daha belirgin olabileceği bildirilmiştir (Merlo ve ark., 2008; Pastor ve ark., 2018). Bu durum, kümülatif hormonal maruziyetin meme tümörü gelişimindeki rolünü desteklemektedir.

Puberte sonrası kısırlaştırmanın sınırlılıkları arasında meme dokusunda başlamış olan neoplastik süreçlerin kısırlaştırma ile geri döndürülememesi yer almaktadır. Bazı çalışmalarda, kısırlaştırmanın mevcut premalign veya mikroskobik lezyonların

ilerlemesini tamamen engelleyemeyebileceği bu nedenle ileri yaşta yapılan kısırlaştırmalarda meme tümörü riskinin anlamlı düzeyde devam edebileceği belirtilmiş (Sorenmo ve ark., 2009; Salas ve ark., 2016).

Güncel literatürde, puberte sonrası kısırlaştırmanın meme tümörü riski üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinde metodolojik farklılıkların önemli rol oynadığı vurgulanmaktadır. Retrospektif çalışma tasarımları, yaş dağılımı, örneklem büyüklüğü ve histolojik sınıflandırma kriterleri gibi faktörler sonuçların karşılaştırılmasını güçleştirebilmektedir (Howe, 2015).

Puberte sonrası kısırlaştırmanın meme tümörü riski üzerindeki etkisi değerlendirilirken tümörün biyolojik özelliklerinin de dikkate alınması gerektiği belirtilmektedir. Özellikle hormon reseptör pozitif tümörlerde kısırlaştırmanın hormonal stimülasyonu azaltarak tümör progresyonunu yavaşlatabileceği öne sürülmüş; buna karşın reseptör negatif veya yüksek dereceli malign tümörlerde bu etkinin sınırlı kalabileceği bildirilmiştir (Sorenmo ve ark., 2013; Illera ve ark., 2006).

Sonuç olarak puberte sonrası kısırlaştırma, dişi köpeklerde meme tümörü riskini tamamen ortadan kaldırmamakla birlikte, kısırlaştırılmamış köpeklere kıyasla riskte kısmi bir azalma sağlayabilmektedir. Ancak bu azalmanın büyüklüğü, kısırlaştırmanın yapıldığı yaş, geçirilen östrus sayısı ve bireysel risk faktörlerine bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenle puberte sonrası kısırlaştırma, meme tümörü riskini azaltıcı tek başına yeterli bir önlem olarak değil, daha geniş bir klinik değerlendirme sürecinin parçası olarak ele alınmalıdır (Howe, 2015; Sorenmo ve ark., 2009).

### 4.3. Kısırlaştırılmamış Köpeklerle Karşılaştırma

Kısırlaştırılmamış (intakt) dişi köpekler, yaşam boyu süren östrus döngüleri boyunca meme dokusunun östrojen ve progesterona tekrarlayan şekilde maruz kalması nedeniyle meme tümörü gelişimi açısından yüksek riskli bir grubu oluşturmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda, kısırlaştırılmamış dişi köpeklerde meme tümörü insidansının, kısırlaştırılmış köpeklere kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Schneider ve ark., 1969; Merlo ve ark., 2008).

İntakt dişi köpeklerde meme tümörü riskinin artışı kümülatif östrus sayısı ile yakından ilişkilidir. Yaşam boyunca geçirilen östrus sikluslarının sayısının artmasıyla birlikte meme dokusunun hormonal stimülasyona maruziyet süresi uzamakta ve bu durum neoplastik dönüşüm riskini artırmaktadır. Birden fazla östrus geçirmiş dişi köpeklerde meme tümörü görülme sıklığının daha az sayıda östrus geçirenlere göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Sorenmo ve ark., 2013; Pastor ve ark., 2018).

Epidemiyolojik kayıtlar ve retrospektif analizler, kısırlaştırılmamış dişi köpeklerde yalnızca meme tümörü görülme sıklığının değil, aynı zamanda malign tümör oranlarının da daha yüksek olabileceğini göstermektedir. Bazı çalışmalarda, intakt köpeklerde saptanan meme tümörlerinin daha büyük boyutlu ve daha yüksek dereceli malignite özellikleri sergileyebildiği rapor edilmiştir (Queiroga ve Lopes, 2002; Peña ve ark., 2013). Bu durum, kısırlaştırılmamış köpeklerde tanı anında hastalığın daha ileri evrede olabileceğini düşündürür.

Kısırlaştırılmamış dişi köpeklerde meme tümörü riskinin değerlendirilmesinde yaş faktörü de önemli bir değişken olarak öne çıkmaktadır. İleri yaşlı intakt köpeklerde meme tümörü insidansının

ve malignite oranlarının daha yüksek olduğu, genç yaş gruplarında ise riskin görece daha düşük seyrettiği bildirilmiştir (Merlo ve ark., 2008; Beaudu-Lange ve ark., 2021). Bu bulgular, yaş ile hormonal maruziyet süresinin birlikte meme tümörü riskini şekillendirdiğini göstermektedir.

Kısırlaştırılmamış köpeklerde meme tümörü gelişiminin, yalnızca hormonal faktörlerle değil, ırk ve bireysel özelliklerle de etkileşim halinde olduğu belirtilmektedir. Bazı ırklarda intakt dişilerin meme tümörü geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu; bu durumun genetik yatkınlık, vücut ağırlığı ve çevresel faktörlerle ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (Jitpean ve ark., 2012; da Silva ve ark., 2023).

Literatürde kısırlaştırılmış ve kısırlaştırılmamış dişi köpeklerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, kısırlaştırmanın meme tümörü riskini tamamen ortadan kaldırmasa da, intakt köpeklere kıyasla anlamlı bir koruyucu etki sağladığı genel olarak kabul edilmektedir. Ancak bu etkinin büyüklüğü; kısırlaştırma zamanı, yaş, geçirilen östrus sayısı ve bireysel risk faktörlerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Schneider ve ark., 1969; Howe, 2015).

Sonuç olarak, kısırlaştırılmamış dişi köpekler, yaşam boyu süren hormonal maruziyet nedeniyle meme tümörü gelişimi açısından belirgin şekilde artmış bir risk taşımaktadır. Bu bulgular, kısırlaştırma zamanlamasının ve bireyselleştirilmış klinik kararların önemini vurgulamakta; kısırlaştırılmamış köpeklerle yapılan karşılaştırmalar, kısırlaştırmanın potansiyel koruyucu etkisinin daha net anlaşılmasına katkı sağlamaktadır (Sorenmo ve ark., 2013; Merlo ve ark., 2008).

## 5. LİTERATÜRDEKİ ÇELİŞKİLER VE METODOLOJİK SINIRLILIKLAR

Köpeklerde kısırlaştırma zamanlaması ile meme tümörü riski arasındaki ilişkiye yönelik literatür incelendiğinde farklı çalışmalarda bildirilen sonuçlar arasında belirgin çelişkiler olduğu görülmektedir. Bazı araştırmalarda erken yaşta kısırlaştırmanın meme tümörü riskini anlamlı ölçüde azalttığı rapor edilirken, diğer çalışmalarda bu etkinin sınırlı olduğu veya istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı bildirilmektedir (Schneider ve ark., 1969; Howe, 2015).

Literatürdeki çelişkilerin önemli bir bölümü, çalışmaların büyük çoğunluğunun retrospektif tasarıma sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Retrospektif çalışmalar, geçmişe dönük veri toplama yöntemleri nedeniyle seçim yanlılığı (selection bias), hatırlama yanlılığı ve eksik veri gibi sınırlılıkları beraberinde getirmektedir. Özellikle kısırlaştırma yaşı, geçirilen östrus sayısı ve hormonal durum gibi değişkenlerin doğru ve eksiksiz şekilde kayıt altına alınmamış olması, sonuçların güvenilirliğini olumsuz etkileyebilmektedir (Merlo ve ark., 2008; da Silva ve ark., 2023).

Çalışmalar arasındaki örneklem büyüklüğü farklılıkları da sonuçların karşılaştırılmasını güçleştiren bir diğer önemli faktördür. Bazı araştırmalar sınırlı sayıda olguyu içermekte, bu durum istatistiksel gücün azalmasına ve küçük farkların anlamlılık düzeyine ulaşamamasına yol açabilmektedir. Buna karşılık, geniş popülasyonlara dayanan epidemiyolojik kayıt çalışmalarında daha güvenilir eğilimler saptanabilmekle birlikte, bu tür çalışmalarda da bireysel klinik detayların eksikliği söz konusu olabilmektedir (Brønden ve ark., 2010; Merlo ve ark., 2008).

İrk, yaş, vücut ağırlığı ve çevresel faktörler gibi konfonder değişkenler, kısırlaştırma ile meme tümörü riski arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini karmaşık hale getirmektedir. Farklı ırkların meme tümörü gelişimine genetik yatkınlıklarının değişkenlik göstermesi, kısırlaştırma zamanlamasının etkilerinin tüm popülasyonlar için aynı şekilde yorumlanmasını zorlaştırmaktadır (Jitpean ve ark., 2012; Hart ve ark., 2014). Bu durum, literatürde bildirilen risk oranları arasında neden belirgin farklılıklar bulunduğunu açıklayan faktör olarak değerlendirilebilir.

Histopatolojik sınıflandırma kriterlerindeki farklılıklar da literatürdeki çelişkilerin kaynaklarından biridir. Meme tümörlerinin benign ve malign olarak sınıflandırılmasında kullanılan kriterler, zaman içerisinde güncellenmiş ve standardize edilmeye çalışılmıştır. Ancak eski ve yeni çalışmalar arasında kullanılan sınıflandırma sistemlerinin farklı olması, sonuçların doğrudan karşılaştırılmasını güçleştirmektedir (Misdorp ve ark., 1999; Nosalova ve ark., 2024).

Ayrıca, bazı çalışmalarda kısırlaştırma zamanlaması ile meme tümörü riski arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde yalnızca kısırlaştırma durumu dikkate alınmış, hormonal durumun dinamik yapısı ve tümör biyolojisi yeterince ele alınmamıştır. Özellikle hormon reseptör durumu, tümör alt tipi ve biyolojik davranış gibi faktörlerin göz ardı edilmesi, kısırlaştırmanın etkilerinin olduğundan farklı yorumlanmasına neden olabilmektedir (Sorenmo ve ark., 2013; Salas ve ark., 2016).

Literatürdeki çelişkiler ve metodolojik sınırlılıklar, kısırlaştırma zamanlaması ile meme tümörü riski arasındaki ilişkinin tek boyutlu bir yaklaşımla değerlendirilemeyeceğini göstermektedir. Çalışmaların tasarım farklılıkları, konfonder faktörler ve sınıflandırma kriterlerindeki değişkenlikler, bildirilen sonuçların

dikkatli ve eleştirel bir şekilde yorumlanmasını gerektirmektedir (Howe, 2015).

## **6. IRK VE BİREYSEL FAKTÖRLERİN ROLÜ**

Dişi köpeklerde meme tümörü gelişiminde ırk ve bireysel faktörlerin önemli rol oynadığı, çok sayıda epidemiyolojik ve klinik çalışmada ortaya konmuştur. Farklı ırklar arasında meme tümörü insidansı, malignite oranları ve klinik seyir açısından belirgin farklılıklar bildirilmektedir. Bu durum, genetik yatkınlık, vücut yapısı ve hormonal düzenleme mekanizmalarındaki farklılıklarla ilişkilendirilmektedir (Merlo ve ark., 2008; Jitpean ve ark., 2012).

Epidemiyolojik veriler, bazı ırkların meme tümörü gelişimine daha yatkın olduğunu göstermektedir. Özellikle Poodle, Cocker Spaniel, Dachshund, German Shepherd Dog, Boxer ve bazı retriever ırklarında meme tümörlerinin daha sık rapor edildiği bildirilmiştir (Pastor ve ark., 2018; Rodríguez ve ark., 2022).

Irk faktörünün meme tümörü riskine etkisi değerlendirilirken, vücut ağırlığı ve boyutun da dikkate alınması gerektiği bildirilmektedir. Orta ve büyük ırk köpeklerde meme tümörlerinin daha geç yaşta ortaya çıkabildiği, ancak tanı anında tümörlerin daha büyük boyutlara ulaşmış olabildiği rapor edilmiştir (da Silva ve ark., 2023; Pastor ve ark., 2018).

Bazı ırklarda kısırlaştırma zamanlamasının meme tümörü riski üzerindeki etkilerinin diğer ırklara kıyasla farklılık gösterebileceği ileri sürülmüştür. Özellikle Golden Retriever, Labrador Retriever ve Rottweiler gibi ırklarda yapılan çalışmalarda, erken veya geç kısırlaştırmanın meme tümörü riski ile birlikte eklem bozuklukları, bazı kanser türleri ve idrar inkontinansı gibi farklı sağlık sonuçlarıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Torres de la Riva ve ark., 2013; Hart ve ark., 2014; Waters ve ark., 2017). Bu

bulgular, standart bir kısırlaştırma yaklaşımının tüm ırklar için geçerli olmayabileceğini gösterir.

Bireysel faktörler arasında yaş, kısırlaştırma durumu, geçirilen östrus sayısı ve hormonal maruziyet süresi meme tümörü riskini belirleyen önemli değişkenler olarak öne çıkmaktadır. İleri yaşlı dişi köpeklerde meme tümörü görülme sıklığının arttığı; kısırlaştırılmamış ve çok sayıda östrus geçirmiş bireylerde riskin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Merlo ve ark., 2008).

Genetik yatkınlık ve bireysel biyolojik özelliklerin, tümör biyolojisi ve klinik seyir üzerinde de etkili olabileceği ifade edilmektedir. Aynı histolojik alt tipe sahip meme tümörlerinin farklı bireylerde değişken klinik davranışlar sergileyebilmesi, bireysel faktörlerin önemini desteklemektedir (Peña ve ark., 2013; Salas ve ark., 2016). Bu durum, prognoz değerlendirmelerinde yalnızca tümör tipinin değil, bireysel özelliklerin de göz önünde bulundurulması gerektiğini ortaya koyar.

Sonuç olarak, ırk ve bireysel faktörler, dişi köpeklerde meme tümörü gelişimi ve klinik seyir üzerinde belirgin etkilere sahiptir. Bu bulgular, kısırlaştırma zamanlamasına ilişkin kararların tek tip bir yaklaşımla değil; ırk, yaş, vücut ağırlığı ve bireysel risk profili dikkate alınarak verilmesi gerektiğini göstermektedir. Irk ve bireysel faktörlerin rolü, kısırlaştırma zamanlamasının klinik uygulamada nasıl ele alınması gerektiğine dair önemli ipuçları sunmaktadır (Howe, 2015; Gazibarič ve ark., 2022).

## **7. MEME TÜMÖRÜ TANISI SONRASI KISIRLAŞTIRMANIN PROGNOZA ETKİSİ**

Meme tümörü tanısı konmuş dişi köpeklerde kısırlaştırmanın prognoz üzerindeki etkisi literatürde kısırlaştırma zamanlaması kadar tartışmalı bir konu olarak yer almaktadır. Bu bağlamda,

kısırlaştırmanın yalnızca tümör gelişim riskini azaltıcı bir önlem değil, aynı zamanda tanı sonrası klinik seyir, sağkalım süresi ve nüks riski üzerindeki potansiyel etkileri de araştırılmıştır (Sorenmo ve ark., 2009; Peña ve ark., 2013).

Meme tümörü tanısı sonrası uygulanan kısırlaştırmanın teorik temeli mevcut tümör dokusunun hormonal uyarılardan uzaklaştırılması yoluyla tümör progresyonunun yavaşlatılması veya yeni tümör gelişiminin önlenmesi varsayımına dayanmaktadır. Özellikle hormon reseptör pozitif meme tümörlerinde, ovarian hormonların dolaşımdan uzaklaştırılmasının tümör biyolojisi üzerinde etkili olabileceği ileri sürülmektedir (Sorenmo ve ark., 2013; Illera ve ark., 2006). Bu yaklaşım, kısırlaştırmanın tanı sonrası dönemde de klinik anlam taşıyabileceğini düşündürür.

### **7.1. Ovariohisterektomi + Mastektomi Yaklaşımı**

Meme tümörü tanısı almış dişi köpeklerde, ovariohisterektominin (OHE) mastektomi ile eş zamanlı olarak uygulanması, klinik pratikte sıkça tercih edilen bir cerrahi yaklaşımdır. Bu yöntemin temel amacı, mevcut tümör dokusunun cerrahi olarak uzaklaştırılmasının yanı sıra, hormonal stimülasyonun ortadan kaldırılması yoluyla tümör progresyonunun sınırlandırılmasıdır (Banchi ve ark., 2021).

Retrospektif çalışmalarda, mastektomi ile eş zamanlı olarak ovariohisterektomi uygulanan köpeklerde, yalnızca mastektomi yapılan köpeklere kıyasla sağkalım sürelerinin daha uzun olabileceği bildirilmiştir. Bu etkinin özellikle hormon reseptör pozitif tümörlerde daha belirgin olabileceği ifade edilmektedir (Sorenmo ve ark., 2009; Li ve ark., 2025).

Randomize kontrollü klinik çalışmalarda, meme tümörü alımı sırasında gerçekleştirilen ovariohisterektominin prognoz

üzerindeki etkileri daha sınırlı ve dikkatli yorumlanması gereken bulgularla rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda, OHE'nin genel sağkalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı; ancak yeni meme tümörü gelişimi riskini azaltabileceği belirtilmiştir (Kristiansen ve ark., 2016).

OHE + mastektomi yaklaşımının etkinliği değerlendirilirken, kısırlaştırmanın tanıdan önce mi yoksa tanı sırasında mı yapıldığı da önemli bir faktör olarak ele alınmaktadır. Bazı çalışmalarda, tanıdan önce kısırlaştırılmış köpeklerde prognozun daha iyi olduğu; tanı sırasında veya sonrasında yapılan kısırlaştırmanın ise daha sınırlı fayda sağladığı bildirilmiştir (Sorenmo ve ark., 2009; Chang ve ark., 2005).

Eş zamanlı cerrahi uygulamaların değerlendirilmesinde, hastanın genel durumu, yaş, tümör evresi ve metastaz varlığı gibi klinik parametrelerin de göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmaktadır. Özellikle ileri evre tümörlü veya metastatik hastalarda, OHE + mastektomi yaklaşımının sağkalım üzerindeki etkisinin sınırlı olabileceği bildirilmiştir (Peña ve ark., 2013; Salas ve ark., 2016).

Sonuç olarak, meme tümörü tanısı sonrası uygulanan ovariohisterektomi + mastektomi yaklaşımı, bazı hasta gruplarında prognoz üzerinde olumlu etkiler sağlayabilmekle birlikte, bu etkinin tüm köpekler için evrensel olmadığı görülmektedir. Bu nedenle bu yaklaşım, tümörün biyolojik özellikleri ve bireysel hasta faktörleri dikkate alınarak değerlendirilmelidir (Howe, 2015; Sorenmo ve ark., 2013).

## **7.2. Sağkalım Üzerine Etkiler**

Meme tümörü tanısı almış dişi köpeklerde sağkalım süresi, tümörün histopatolojik özellikleri, evresi, metastaz durumu ve

uygulanan tedavi yaklaşımlarıyla yakından ilişkilidir. Kısırlaştırmanın sağkalım üzerindeki etkisi ise literatürde farklı sonuçlarla rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda, kısırlaştırılmış köpeklerde genel sağkalım süresinin daha uzun olabileceği bildirilirken, bazı araştırmalarda kısırlaştırmanın sağkalım üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı ifade edilmiştir (Sorenmo ve ark., 2009; Peña ve ark., 2013).

Retrospektif analizlerde, meme tümörü tanısı öncesinde kısırlaştırılmış köpeklerin, tanı anında kısırlaştırılmamış olanlara kıyasla daha uzun genel sağkalım sürelerine sahip olduğu rapor edilmiştir. Bu bulgunun, kısırlaştırmanın tümör gelişimini daha erken evrede baskılaması ve daha düşük dereceli tümörlerin ortaya çıkmasıyla ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Merlo ve ark., 2008; Sorenmo ve ark., 2009).

Meme tümörü tanısı sırasında veya sonrasında yapılan kısırlaştırmanın sağkalım üzerindeki etkileri daha sınırlı ve değişken olarak bildirilmiştir. Bazı randomize kontrollü ve retrospektif çalışmalarda, mastektomi ile eş zamanlı ovariohisterektomi uygulanan köpeklerde genel sağkalım süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmamış; ancak bazı alt gruplarda, özellikle hormon reseptör pozitif tümörlerde, hastaliksız sağkalım süresinin uzayabildiği ifade edilmiştir (Kristiansen ve ark., 2016; Queiroga ve ark., 2005).

Sağkalım değerlendirmelerinde, kısırlaştırma durumunun tek başına belirleyici olmadığı, tümörün histolojik derecesi, boyutu ve metastaz varlığının daha güçlü prognostik faktörler olduğu vurgulanmaktadır. Yüksek dereceli malign tümörler, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı, kısırlaştırma durumundan bağımsız olarak kısa sağkalım süreleriyle ilişkilendirilmektedir (Peña ve ark., 2013; Chang ve ark., 2005).

Bazı çalışmalarda, hormon reseptör durumu ile sağkalım arasında ilişki olduğu ve ER/PR pozitif tümörlerin daha iyi prognoz sergileyebildiği bildirilmiştir. Bu bağlamda, kısırlaştırmanın sağkalım üzerindeki potansiyel etkilerinin, özellikle hormon reseptör pozitif tümörlerde daha belirgin olabileceği ileri sürölmektedir (Sorenmo ve ark., 2013; Salas ve ark., 2016).

Sonuç olarak, meme tümörü tanısı almış dişi köpeklerde sağkalım süresi, çok sayıda klinik ve biyolojik faktörün etkileşimiyle belirlenmektedir. Kısırlaştırmanın sağkalım üzerindeki etkisi bazı hasta gruplarında sınırlı fayda sağlayabilmekle birlikte, tek başına güçlü bir prognostik belirleyici olarak kabul edilmemektedir. Bu nedenle sağkalım değerlendirmeleri, kısırlaştırma durumu ile birlikte tümör biyolojisi ve klinik evre göz önünde bulundurularak yapılmalıdır (Howe, 2015).

### **7.3. Nüks ve Yeni Tümör Gelişimi**

Meme tümörü tanısı sonrası klinik seyirde önemli bir diğer husus, nüks ve yeni meme tümörü gelişimidir. Cerrahi olarak primer tümörün uzaklaştırılmasına rağmen, aynı meme zincirinde veya karşı meme zincirinde yeni tümörlerin ortaya çıkabildiği bildirilmektedir. Bu durum, meme dokusunun yaygın hormonal ve biyolojik özellikleriyle ilişkilendirilmektedir (Sorenmo ve ark., 2009; Queiroga ve Lopes, 2002).

Literatürde, kısırlaştırılmış köpeklerde yeni meme tümörü gelişme riskinin, kısırlaştırılmamış köpeklere kıyasla daha düşük olabileceği bildirilmektedir. Özellikle mastektomi sırasında veya sonrasında ovariohisterektomi uygulanan köpeklerde, karşı meme zincirinde yeni tümör gelişme oranlarının azaldığı rapor edilmiştir (Banchi ve ark., 2021).

Ancak nüks riskinin değerlendirilmesinde, tümörün histolojik tipi ve cerrahi sınırların durumu gibi faktörlerin daha belirleyici olduğu vurgulanmaktadır. Yetersiz cerrahi sınırlar, yüksek dereceli malignite ve lenfatik invazyon varlığı, kısırlaştırma durumundan bağımsız olarak nüks riskini artıran başlıca faktörler arasında yer almaktadır (Peña ve ark., 2013; Salas ve ark., 2016).

Yeni tümör gelişimi açısından değerlendirildiğinde, kısırlaştırmanın özellikle hormon reseptör pozitif tümörlerde koruyucu etki gösterebileceği; buna karşın reseptör negatif veya agresif biyolojik davranış sergileyen tümörlerde bu etkinin daha sınırlı olabileceği bildirilmektedir (Kristiansen ve ark., 2016; Mainenti ve ark., 2014; Illera ve ark., 2006).

Sonuç olarak, meme tümörü tanısı sonrası nüks ve yeni tümör gelişimi, multifaktöriyel bir süreç olup, kısırlaştırma bu süreçte tek başına belirleyici bir faktör değildir. Bununla birlikte, uygun hasta gruplarında kısırlaştırmanın yeni tümör gelişme riskini azaltabileceği ve klinik seyri olumlu yönde etkileyebileceği bildirilmektedir. Bu nedenle nüks riskinin değerlendirilmesinde, kısırlaştırma durumu tümörün biyolojik özellikleri ve cerrahi uygulamalarla birlikte ele alınmalıdır (Howe, 2015; Sorenmo ve ark., 2009).

## **8. KLİNİK KARAR VERME SÜRECİNDE KISIRLAŞTIRMA ZAMANI**

Köpeklerde kısırlaştırma zamanının belirlenmesi, yalnızca meme tümörü riskinin azaltılması amacıyla ele alınabilecek tek boyutlu bir karar süreci değildir. Literatürde elde edilen veriler, kısırlaştırma zamanlamasının meme tümörü riski üzerindeki etkilerinin; yaş, ırk, bireysel biyolojik özellikler ve eşlik eden sağlık

riskleriyle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (Howe, 2015; Gazibarić ve ark., 2022).

Klasik yaklaşımda, prepubertal kısırlaştırmanın meme tümörü riskini en fazla azaltan yöntem olduğu kabul edilmekle birlikte, güncel çalışmalarda bu yaklaşımın her birey için evrensel olarak uygun olmayabileceği vurgulanmaktadır. Özellikle belirli ırklarda erken kısırlaştırmanın eklem bozuklukları, bazı neoplaziler ve üriner inkontinans gibi diğer sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilebileceği bildirilmiştir (Torres de la Riva ve ark., 2013; Hart ve ark., 2014).

Bu bulgular, “kısırlaştırma için tek ve evrensel doğru zaman” yaklaşımının sorgulanmasına yol açmıştır. Literatürde, meme tümörü riskinin azaltılması ile diğer uzun vadeli sağlık sonuçları arasında bir denge kurulması gerektiği ifade edilmektedir. Bu denge, her bireyin risk profiline göre değişkenlik göstermekte olup, standart protokoller yerine bireyselleştirilmiş klinik karar verme sürecini zorunlu kılmaktadır (Howe, 2015).

Klinik karar verme sürecinde, köpeğin yaşı ve mevcut hormonal durumu önemli parametreler arasında yer almaktadır. Genç yaşta ve henüz östrus geçirmemiş dişilerde kısırlaştırmanın meme tümörü riskini belirgin şekilde azalttığı bildirilirken; ileri yaşta veya birden fazla östrus geçirmiş köpeklerde bu etkinin sınırlı olabileceği ifade edilmektedir (Schneider ve ark., 1969; Merlo ve ark., 2008).

İrk faktörü de klinik karar sürecinde dikkate alınması gereken önemli bir unsurdur. Bazı ırklarda meme tümörü riski yüksek olmakla birlikte, aynı ırklarda erken kısırlaştırmaya bağlı farklı sağlık sorunlarının bildirildiği görülmektedir. Bu nedenle kısırlaştırma kararı, yalnızca meme tümörü riski temel alınarak

değil; ırka özgü uzun vadeli sağlık sonuçları da göz önünde bulundurulurken verilmelidir (Jitpean ve ark., 2012; Waters ve ark., 2017).

Klinik uygulamada, sahip bilgilendirmesi de karar verme sürecinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Sahiplere, kısırlaştırmanın meme tümörü riskini azaltıcı potansiyel etkileri ile birlikte, olası uzun vadeli sağlık sonuçları hakkında dengeli ve bilimsel temelli bilgi sunulması gerektiği vurgulanmaktadır. Literatürde, sahip bilgilendirmesinin yetersiz olduğu durumlarda yanlış beklentiler oluşabildiği ve klinik kararların olumsuz etkilenebildiği bildirilmektedir (Gazibariç ve ark., 2022).

Sonuç olarak, kısırlaştırma zamanına ilişkin klinik kararlar, tek bir risk faktörüne dayandırılmamalı; meme tümörü riski, ırk, yaş, bireysel sağlık durumu ve uzun vadeli olası sonuçlar birlikte değerlendirilmelidir. Bu yaklaşım, kısırlaştırmanın hem koruyucu hem de potansiyel riskleri dikkate alınarak, bilimsel verilere dayalı ve bireyselleştirilmiş bir klinik karar sürecinin oluşturulmasını sağlamaktadır (Howe, 2015).

## **9. GÜNCEL KANITLARIN KLİNİK YORUMU**

Köpeklerde kısırlaştırma zamanlamasının meme tümörü riski üzerindeki etkisine ilişkin güncel literatür değerlendirildiğinde, erken dönem çalışmalarda bildirilen güçlü koruyucu etkinin, modern epidemiyolojik ve klinik çalışmalarla daha temkinli bir çerçeveye oturtulduğu görülmektedir. Özellikle büyük ve heterojen popülasyonları içeren çalışmalarda, kısırlaştırmanın meme tümörü riskini azalttığı kabul edilmekle birlikte, bu etkinin büyüklüğünün bireysel ve ırksal faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir (Howe, 2015; Merlo ve ark., 2008).

Güncel kanıtlar, prepubertal kısırlaştırmanın meme tümörü riskini en belirgin şekilde azalttığını desteklemekle birlikte, bu yaklaşımın her köpek için evrensel olarak en uygun seçenek olmayabileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle bazı ırklarda erken kısırlaştırmanın, ortopedik bozukluklar ve belirli kanser türleri gibi uzun vadeli sağlık sonuçlarıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Torres de la Riva ve ark., 2013; Hart ve ark., 2014).

Puberte sonrası ve geç yaşta yapılan kısırlaştırmalarda, meme tümörü riskindeki azalmanın daha sınırlı olduğu, ancak kısırlaştırılmamış köpeklere kıyasla yine de koruyucu bir etki sağlayabildiği bildirilmektedir. Bu durum, kısırlaştırmanın etkilerinin zamana bağlı olarak azaldığını, ancak tamamen ortadan kalkmadığını düşündürmektedir (Schneider ve ark., 1969; Sorenmo ve ark., 2013).

Meme tümörü tanısı sonrası kısırlaştırmanın prognoz üzerindeki etkilerine ilişkin kanıtlar ise daha sınırlı ve heterojendir. Bazı çalışmalarda, özellikle hormon reseptör pozitif tümörlerde, kısırlaştırmanın hastalısız sağkalım süresini uzatabileceği bildirilmiş; ancak genel sağkalım üzerindeki etkilerin çoğu çalışmada sınırlı kaldığı ifade edilmiştir (Sorenmo ve ark., 2009; Kristiansen ve ark., 2016). Bu bulgular, tanı sonrası kısırlaştırmanın seçilmiş hasta gruplarında fayda sağlayabileceğini, ancak rutin bir uygulama olarak değerlendirilmemesi gerektiğini gösterir.

Güncel kanıtların bütüncül değerlendirilmesi, kısırlaştırma zamanlamasına ilişkin kararların standart bir protokol çerçevesinde değil; bireyselleştirilmiş risk değerlendirmesi temelinde verilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Irk, yaş, vücut ağırlığı, hormonal durum ve eşlik eden sağlık riskleri birlikte değerlendirildiğinde, kısırlaştırmanın meme tümörü riskini azaltmadaki rolü daha doğru

şekilde yorumlanabilmektedir (Howe, 2015; Gazibarić ve ark., 2022).

## 10. SONUÇ

Bu seminer kapsamında, köpeklerde kısırlaştırma zamanlamasının meme tümörü riski üzerindeki etkileri, epidemiyolojik, hormonal ve klinik veriler ışığında değerlendirilmiştir. Literatür bulguları, kısırlaştırmanın meme tümörü riskini azaltıcı bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymakla birlikte, bu etkinin kısırlaştırmanın yapıldığı zaman, bireysel ve irksal faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterdiğini göstermektedir.

Prepubertal kısırlaştırma, meme tümörü riskini en belirgin şekilde azaltan yaklaşım olarak öne çıkmakta; ancak bu yaklaşımın her köpek için genel olarak en uygun seçenek olmadığı, özellikle bazı ırklarda uzun vadeli sağlık sonuçlarının dikkate alınması gerektiği anlaşılmaktadır. Puberte sonrası ve geç kısırlaştırmalarda koruyucu etkinin azaldığı, ancak kısırlaştırılmamış köpeklere kıyasla riskin yine de daha düşük olduğu bildirilmektedir.

Meme tümörü tanısı sonrası kısırlaştırmanın prognoz üzerindeki etkileri sınırlı ve hasta seçimine bağlı olup, özellikle hormon reseptör pozitif tümörlerde seçilmiş olgularda fayda sağlayabileceği anlaşılmaktadır. Bununla birlikte, sağkalım ve nüks riskinin belirlenmesinde tümörün biyolojik özellikleri ve klinik evresinin daha güçlü belirleyiciler olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak, köpeklerde kısırlaştırma zamanına ilişkin klinik kararlar, “tek ve genel doğru zaman” yaklaşımıyla değil; bireyselleştirilmiş risk–fayda değerlendirmesi temelinde verilmelidir. Bu yaklaşım, hem meme tümörü riskinin azaltılmasını

hem de uzun vadeli sağlık sonuçlarının dengeli bir Şekilde ele alınmasını mümkün kılmaktadır.

## KAYNAKLAR

Banchi, P., Morello, E. M., Bertero, A., Ricci, A., & Rota, A. (2021). A retrospective study and survival analysis on bitches with mammary tumours spayed at the same time of mastectomy. *Veterinary and Comparative Oncology*, 19(4), 1–7.

Beaudu-Lange, C., Larrat, S., Lange, E., Lecoq, K., & Nguyen, F. (2021). Prevalence of reproductive disorders including mammary tumors and associated mortality in female dogs. *Veterinary Sciences*, 8(9), 184.

Brønden, L. B., Nielsen, S. S., Toft, N., & Kristensen, A. T. (2010). Data from the Danish Veterinary Cancer Registry on the occurrence and distribution of neoplasms in dogs in Denmark. *Veterinary Record*, 166(19), 586–590.

Da Jitpean, S., Hagman, R., Ström Holst, B., Höglund, O. V., Pettersson, A., & Egenvall, A. (2012). Breed variations in the incidence of pyometra and mammary tumours in Swedish dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, 47(Suppl. 6), 347–350.

dos Santos, E. M. G., Gazibarič, T., Golčar, P., & Erjavec, V. (2022). Canine spaying: Potential health benefits and risks. *Proceedings of Socratic Lectures*, 7, 69–75.

dos Santos, E. M. G., Queiroga, F. L., & Silva, M. J. B. (2023). Identifying the risk factors for malignant mammary tumors in dogs: A retrospective study. *Veterinary Sciences*, 10(10), 607.

Gobello, C., & Corrada, Y. (2001). Canine mammary tumors: An endocrine clinical approach. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 23(8), 705–710.

Hart, B. L., Hart, L. A., Thigpen, A. P., & Willits, N. H. (2014). Long-term health effects of neutering dogs: Comparison of

Labrador Retrievers with Golden Retrievers. *PLOS ONE*, 9(7), e102241.

Hart, B. L., Hart, L. A., Thigpen, A. P., & Willits, N. H. (2020). Assisting decision-making on age of neutering for 35 breeds of dogs: Associated joint disorders, cancers, and urinary incontinence. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 388.

Howe, L. M. (2015). Short-term results and complications of prepubertal gonadectomy in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(6), 913–918.

Illera, J. C., Pérez-Alenza, M. D., Nieto, A., Jiménez, M. A., Silván, G., Dunner, S., & Peña, L. (2006). Steroids and receptors in canine mammary cancer. *Steroids*, 71(6), 541–548.

Kristiansen, V. M., Peña, L., Díez Córdova, L., Illera, J. C., Skjerve, E., Breen, A. M., Cofone, M. A., Langeland, M., Teige, J., Goldschmidt, M., & Sørenmo, K. U. (2016). Effect of ovariectomy at the time of tumor removal in dogs with mammary carcinomas: A randomized controlled trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(1), 230–241.

Kutzler, M. A. (2020). Possible relationship between long-term adverse health effects of gonad-removing surgical sterilization and luteinizing hormone in dogs. *Animals*, 10(4), 599.

Li, Y., Wang, S., Gao, J., Tu, X., Yu, S., Liu, Y., Zhang, Z., Cui, Y., & Zhong, Y. (2025). Differential expression of LHR and FSHR in canine mammary tumors: Correlation with malignancy and spay status. *Veterinary Sciences*, 12(5), 496.

Mainenti, M., Rasotto, R., Carnier, P., & Zappulli, V. (2014). Oestrogen and progesterone receptor expression in subtypes of

canine mammary tumours in intact and ovariectomised dogs. *The Veterinary Journal*, 202, 62–68.

Merlo, D. F., Rossi, L., Pellegrino, C., Ceppi, M., Cardellino, U., Capurro, C., Ratto, A., Sambucco, P. L., Sestito, V., & Tanara, G. (2008). Cancer incidence in pet dogs: Findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(4), 976–984.

Misdorp, W., Else, R. W., Hellmén, E., & Lipscomb, T. P. (1999). *Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat*. Armed Forces Institute of Pathology.

Nosalova, N., Huniadi, M., Hornáková, L., Valenčáková, A., Hornák, S., Nagoos, K., Vozar, J., & Cizkova, D. (2024). Canine mammary tumors: Classification, biomarkers, traditional and personalized therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5), 2891.

Pastor, N., Caballé, N. C., Santella, M., Ezquerra, L. J., Tarazona, R., Durán, E., & Romero, L. (2018). Epidemiological study of canine mammary tumors: Age, breed, size and malignancy. *Austral Journal of Veterinary Sciences*, 50, 143–147.

Peña, L., Gama, A., Goldschmidt, M. H., Abadie, J., Benazzi, C., Castagnaro, M., Díez, L., Gärtner, F., Hellmén, E., Kiupel, M., Millán, Y., Miller, M. A., Nguyen, F., Poli, A., Sarli, G., Zappulli, V., & de Las Mulas, J. M. (2013). Canine mammary tumors: A review and consensus of standard guidelines on epithelial and myoepithelial tumor diagnosis. *Veterinary Pathology*, 50(1), 5–17.

Queiroga, F. L., & Lopes, C. (2002). Tumour and hormonal factors in canine mammary cancer. *The Veterinary Journal*, 163(3), 299–305.

Queiroga, F. L., Perez-Alenza, M. D., Silvan, G., Pena, L., Lopes, C., & Illera, J. C. (2005). Role of steroid hormones and prolactin in canine mammary cancer. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, *94*, 181–187.

Rodríguez, J., Santana, Á., Herráez, P., Killick, D. R., & Espinosa de los Monteros, A. (2022). Epidemiology of canine mammary tumours on the Canary Archipelago in Spain. *BMC Veterinary Research*, *18*, 268.

Schneider, R., Dorn, C. R., & Taylor, D. O. N. (1969). Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. *Journal of the National Cancer Institute*, *43*(6), 1249–1261.

Sorenmo, K. U., Shofer, F. S., & Goldschmidt, M. H. (2009). Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *23*(1), 114–120.

Sorenmo, K. U., Rasotto, R., Zappulli, V., & Goldschmidt, M. H. (2013). Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. *Veterinary Pathology*, *50*(1), 85–97.

Torres de la Riva, G., Hart, B. L., Farver, T. B., Oberbauer, A. M., Messam, L. L. M., Willits, N., & Hart, L. A. (2013). Neutering dogs: Effects on joint disorders and cancers in Golden Retrievers. *PLOS ONE*, *8*(2), e55937.

Waters, D. J., Kengeri, S. S., Maras, A. H., Suckow, C. L., & Chiang, E. C. (2017). Life course analysis of the impact of mammary cancer and pyometra on age-anchored life expectancy in female Rottweilers. *The Veterinary Journal*, *224*, 30–37.

