

Veteriner Doğum ve Jinekoloji **Alanında Güncel Paylaşımlar**

Editör
Volkan Koşal

BİDGE Yayınları

Veteriner Doğum ve Jinekoloji Alanında Güncel Paylaşımlar

Editör: Doç. Dr. Volkan Koşal

ISBN: 978-625-372-496-2

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2024

BİDGE Yayınları

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

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

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



İçindekiler

İneklerde Torsiyo Uteri ve Beslenme	5
Nevzat SAAT	5
Aslıhan AYALP ERKAN	5
Koyun ve Keçilerde Torsio Uteri.....	32
Nevzat SAAT	32
Buse ÖZTÜRK.....	32
Dişi Köpek Meme Tümörlerinde Biyobelirteçler	50
Buse ÖZTÜRK.....	50
Aleyna ÖZEL	50
Barış GÜNER.....	50
Serotonin and Serotonin Effects on Estrus	113
Volkan KOŞAL	113
Çağlar OKULMUŞ.....	113
Evcil Hayvanlarda Cinsiyet Gelişim Bozuklukları	124
Atilla YILDIZ.....	124
Keçilerde Mastitisten Korunma ve Kontrol Stratejileri	166
Ayşe Merve KÖSE	166
Sakine Ülküm ÇİZMECİ.....	166
İneklerde Embriyonik ve Fetal Gebelik Kayıplarıyla İlişkili Faktörler	187
Gökhan BOZKURT	187
İbrahim TAŞAL	187
Dişi Köpeklerde Vaginal Sitoloji ve Jinekolojide Kullanım Alanları	214
İbrahim TAŞAL	214

Biröl Can EREN	214
Geçiş Dönemindeki İneklerde Subklinik Hipokalsemi İle İlişkili Hastalıklar	268
Kudret YENİLMEZ	268
Biyomarkerlar ve Mastitis Teşhisinde Kullanımı	285
Sakine Ülküm ÇİZMECİ.....	285
Ayşe Merve KÖSE	285
Büyükbaş Hayvanlarda Sürü Takip Sistemleri ve Yenilikçi Sistemlerin Fertilité Üzerine Etkisi.....	320
Fatih Yücel	320
Fırat Can Temur	320
İsmail İlker Kocaer	320
Gökhan Bozkurt	320

BÖLÜM I

İneklerde Torsiyo Uteri ve Beslenme

Nevzat SAAT¹
Aslıhan AYALP ERKAN²

GİRİŞ

İneklerde doğum son derece kritik ve önemli bir aşamadır. Bu aşamada yaşanan zorluklar güç doğum olarak adlandırılmaktadır. Güç doğuma yol açan faktörlerden biri olan torsiyo uteri, gebe uterusun uzun ekseninde dönmesi anlamına gelmektedir (Abrol & ark., 2019; Đurić & Samardžija, 2023). Uterus torsiyonu, büyükbaş hayvanlarda güç doğuma neden olan faktörler arasında %7 oranında görüldüğü bildirilmiştir (Saat & ark., 2019). Yapılan bir

¹ Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Çağış Yerleşkesi, Altıeylül/Balıkesir. ORCID: 0000-0002-8135-6142, nevzatsaat@balikesir.edu.tr

² Doktora Öğrencisi, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Çağış Yerleşkesi, Altıeylül/Balıkesir. ORCID: 0000-0002-7822-5467, asli.ayalp@gmail.com

çalışmada ise bu oranın %56-80 kadar yüksek olduğu bildirilmektedir (Abrol & ark., 2019; Srinivas & ark., 2011). Başka bir çalışmada ise tüm güç doğumların %24,4'ünün torsiyo uteriden kaynaklandığı belirtilmiştir (Faria & Simões, 2015; Roelofsen, 2017).

Uterus torsiyonları genellikle doğum sırasında veya gebeliğin sonunda ortaya çıkmaktadır (Carvalho & ark., 2022). Yapılan bir çalışmada çoğunlukla doğum sırasında tespit edildiği bildirilmiştir (Erteld & ark., 2012). Güç doğum vakalarının %5–27'si ve ineklerde fertilite problemleri nedeniyle veteriner hekime başvuruların yaklaşık %8.1'i ile ilişkilendirilmiştir (Carvalho & ark., 2022).

Sığırlarda torsiyo uteri, yavruların hayatını tehlikeye atıp uterusda dejeneratif ve inflamatuvar lezyonlara neden olabilmektedir (Sickinger & ark., 2020). Zamanında tedavi edilmezse hem fetüsün hem de ineğin ölümüyle sonuçlanabilmektedir (Đuričić & Samardžija, 2023). Uterusta rotasyonun derecesine ve torsiyonun süresine bağlı olarak uterus perfüzyonunda bozulma gelişebilmektedir. Damarlardaki daralma sonucu uterus stenozu ve siyanoz yaygın gözlenmektedir. Tedavi hemen sağlanmazsa damarlarda tromboz oluşup hasar gören uterusun kan dolaşımı kesilerek uterus duvarında doku değişikliklerine neden olmaktadır. Fetüse besin ve oksijen sağlanmasının yanı sıra karbondioksit CO₂ ve metabolik son ürünlerin eliminasyonu da azalmaktadır. Ölümcül vakalarda fetüs, genellikle intrauterin solunum ve metabolik asidozun bir sonucu olarak daha sonra ölmektedir (Carvalho & ark., 2022).

1. Torsiyo Uteri eşitleri ve Derecesi

Uterustaki dönme yerine göre korpus uteride ise pre-servikal, servikste ise servikal, anterior vaginada ise post-servikal torsiyo uteri olarak adlandırılmaktadır (Đurić & Samardžija, 2023).

Uterus torsiyonu derecesine göre hafif ($<180^\circ$), orta ($180-360^\circ$) ve şiddetli ($>360^\circ$) derece olarak kategorize edilmektedir (Naidu & ark., 2014; Musal & Köker, 2015) ve en sık karşılaşılan uterus torsiyonu orta derecedir (Abrol & ark., 2019). Torsiyon derecesi genellikle 90° ila 180° (yarım tur) arasındadır, ancak 360° 'ye (tam tur) veya daha fazlasına kadar (540° veya 720° (iki tam tur) oluşabilmektedir (Đurić & Samardžija, 2023). Hafif dereceli torsiyonlar klinik belirtiler ve fetüs ile annenin hayatını riske atan durumlarla birlikte olabilirken, orta veya yüksek dereceli torsiyonlar her zaman uterus kan akışının bozulmasıyla ilişkilidir ve hayatı tehdit eden acil durumlar olarak kabul edilmektedir (Carvalho & ark., 2022).

İneklerde solda rumen bulunması nedeniyle genellikle saat yönünün tersinde torsiyon daha sık gözlenmektedir (Carvalho & ark., 2022; Đurić & Samardžija, 2023; Roelofsen, 2017). Gebe olan kornu uteri genellikle gebe olmayan kornu uterinin üzerine dönmekte ve bu nedenle saat yönünün tersi torsiyonların genellikle sađ kornu gebelikleriyle iliřkili olmaktadır (Frazer & ark., 1996). Vaka sayılarının %60 ila %90'ında, inekte torsiyon yönü saat yönünün tersi olarak bildirilmiřtir (Mock & ark., 2015).

2. Torsiyo Uteri Etiyolojisi ve Predispoze Faktörler

Birçok araştırmacı sığırlarda torsiyo uterinin etiyolojisini (Schönfelder & Sobiraj, 2005), tanı yöntemlerini, patogenezi (Erteld

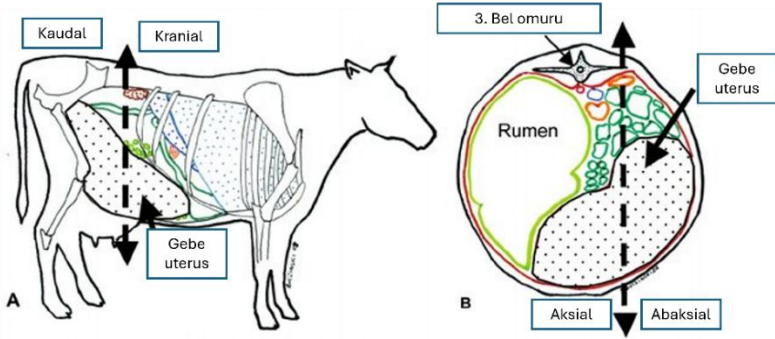
& ark., 2012), tedavi seçeneklerini (Erteld & ark., 2014; Klaus-Halla & ark., 2018) ve hematolojik/biyokimyasal değerleri araştırmıştır (Carvalho & ark., 2022; Sickinger & ark., 2018).

İneklerin geniş bağ ligamentlerinin bağlantıları nedeniyle uteruslarının daha dengesiz olması, onları diğer evcil hayvanlardan daha yüksek oranda torsiyon riskine açık hale getirmektedir (Bai, 2016).

Sütçü ineklerde torsiyon uteri insidansı etçillerden daha yüksektir (Aubry & ark., 2008). Sütçü ineklerde insidans %24,4, etçillerde ise tüm güç doğumların arasında oran %3 olarak bildirilmiştir (Faria & Simões, 2015; Roelofsen, 2017; Tierarzt (Giessen) & Johnston, 1967). Montofon ineklerin, Holştayn ineklere göre torsiyon uteri yaşama olasılığı daha yüksektir. Montofon ırkında derin ve geniş bir karın boşluğu ile buzağı doğum ağırlıklarının fazla olması, bu inekleri torsiyon uteriye yatkın hale getirmektedir. Tüm sığır ırklarıyla karşılaştırıldığında, Montofon, Şarole ve Holştayn ırkı inekler torsiyon uteri için yüksek insidansa sahiptir. Şarole ırkı, doğumda kas hipertrofisine sahip büyük buzağılarıyla tanınmaktadır. Angus, Hereford ve Jersey ırkı ineklerin ise diğer sığır ırklarına kıyasla torsiyon uteri riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (Frazer & ark., 1996).

Buzağı boyutu, doğum ağırlığı fazla olan buzağılar, özellikle erkek buzağılar, torsiyon uteri insidansını yükselten önemli bir risk faktörü sayılmaktadır (Đuričić & Samardžija, 2023). Buna karşılık, yapılan bir çalışmada, buzağı doğum ağırlığı veya cinsiyetinin torsiyon uterusunun ortaya çıkışında herhangi bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (Đuričić & Samardžija, 2023; Schönfelder & Sobiraj, 2005).

Uterus torsiyonunun ortaya çıkması için önemli risk faktörlerinden birisi, fetüsün doğum pozisyonu almaya başlaması nedeniyle buzağılamanın ilk aşamasında aşırı fetal hareket, uterus kasılma gücü ve sıklığının artmasıdır (Noakes & ark., 2009). Her kornu uteri, uterusun ventral yüzeyine bağlı olan geniş bağlar tarafından dorsolateral yönde desteklenmektedir. İleri gebelikte uterus, nispeten sabit bağlanma alanının ötesinde, abdomene yaslanarak rumen, iç organlar ve karın duvarı tarafından desteklenerek konumlanmaktadır (Prestes, 2017) (şekil 1). İnekler yatış pozisyonu alırken önce ön ayak bilekleri üzerine eğilip sonrasında gövde ve arka ayaklarını zemine indirmektedirler. Bu yatma hareketi rumenin solda olmasından dolayı genellikle sağ tarafına doğru gerçekleşmektedir. Kalkış pozisyonunda ise gövdenin altındaki n ayaklarını ne iterek metakarpal eklem üzerinde göğüs boşluğunu kaldırır ve önce arka ayakları üzerine kalkar daha sonra n ayakları dzleştirmektedir. İneğin yatış kalkış pozisyonundaki bu değişimlerden dolayı gebe uterus karın boşluğunda asılı kalmaktadır ve burulmaya neden olabilecek bir boşluk oluşmaktadır (Bai, 2016; Frazer & ark., 1996). Bu nedenle ani bir kayma veya düşme, gebe uterusun torsiyonuna neden olabilmektedir. Diğer etkili faktörler arasında başka bir inekten gelen ani bir itme, yavru sıvılarının azalması, geveşek uterus duvarı, küçük, gebe olmayan bir kornu uteri ve fetüs ağırlığının fazla olması yer almaktadır (Aubry & ark., 2008).



Şekil 1. A. Gebe ineğin yandan görünüşü; B. Gebe ineğin arkadan görünüşü. Axial bölge, bir yapının orta eksenine yakın olan bölümüdür ve genellikle içe doğru çukurlaşma gösterir. Abaxial bölge ise, axial bölgeden uzakta kalan, dışa doğru kabarık olan bölgedir

Kaynak: Buczinski & ark., 2011.

Torsiyo uterinin, genital kas ve bağların gevşekliğinin fazla olması nedeniyle multipar ve yaşlı ineklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Carvalho & ark., 2022). Aubry ve ark. (2008) çalışmasında, çok sayıda doğum yapmış ineklerin, bir kez doğum yapmış ineklere kıyasla torsiyo uteri tanısı alma olasılığının daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Torsiyo uteri vakalarının yaklaşık %30'u genç ineklerde, %70'i ise daha yaşlı ineklerde görülmüştür. Bu durum, yaşlı ineklerin genç ineklere kıyasla daha geniş abdominal boşluğu, azalmış uterus tonusu ve gerilmiş mezometriyumu ile açıklanabilmektedir (Aubry & ark., 2008). Ancak başka bir çalışmada ise 2 ila 4 yaş arasındaki ineklerde, 7 ila 10 yaş arasındaki ineklere göre torsiyo uteri geliştirme riski daha yüksek belirlenmiştir (Frazer & ark., 1996). Mock ve ark. (2015) çalışmasında, düşük laktasyon sayısına ve düşük pariteye sahip

sığırların torsio uteri geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu belirtmiştir.

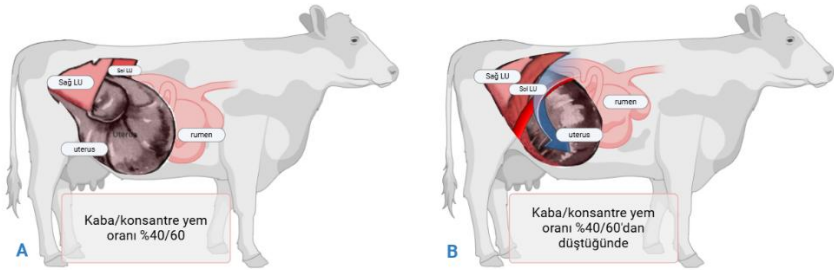
Mevsimin torsio uteri görülme sıklığı üzerinde etkisi olmadığı bilirse de yapılan bir çalışmada torsio uteri olan sığırların çoğu, Ağustos'tan Kasım'a kadar olan dönemde gözlenmiştir (Frazer & ark., 1996; Mock & ark., 2015).

Bir çalışmada, merada otlatılan hayvanlarda daha yüksek oranda torsio uteri görülürken (Desliens, 1967); başka bir çalışmada ise hayvanlar uzun süreler boyunca ahırlarda tutulduğunda torsio uteri oranının 3 kat arttığı ifade edilmiştir (Aubry & ark., 2008).

Hastalığın görülme insidansının coğrafi konum, bakım ve besleme gibi faktörlere bağlı farklılık gösterdiği düşünülmektedir; bu, daha az hacim içeren rasyonlarla besleme uygulamalarına bağlı olarak artan uterus hareketlerinden kaynaklanabilmektedir (Frazer & ark., 1996; Lyons & ark., 2013).

Konsantre yem ağırlıklı rasyonla beslenen hayvanların rumen hacmi, merada otlayanlara göre daha küçük olduğundan, karın boşluğunda gebe uterusun yerleşebileceği ve serbestçe hareket edebileceği daha fazla alan bulunmaktadır (Frazer & ark., 1996). Laktasyonun başında, süt veriminin yüksek olduğu dönemlerde rasyonda Kaba yem/Kesif yem oranı % 40/60, diğer dönemlerde ise % 50/50'dir. Süt verimi düşük ineklerde bu oran % 60/40 olarak verilebilmektedir. Doğuma yakın dönemde kaba yem (örneğin, ot ve silaj) ile konsantre yem (örneğin, tahıllar ve protein bazlı yemler) oranı, kaba yem lehine olmalıdır. Genellikle, rasyonun %60-70'inin kaba yem, %30-40'ının konsantre yemlerden oluşması ideal kabul edilmektedir. Kaba yemlerin yüksek oranda kullanılması, rumenin

dolgunluğunu ve hareketini artırarak karın içi basıncı dengelemeye yardımcı olabilir ve uterusun stabilitesini desteklemektedir. Kurudaki ineklerde, gebe olmayan ineklerde ve düvelerde rasyonun kaba yem oranı % 80-90 olabilir, eğer kaba yem kaliteli ise bu oran % 100'e kadar çıkarılabilir; ancak buna tuz, mineral ve vitamin ilave edilmelidir (Gülsün & Miç, 2018). Kaba yem oranının artması, rumen hareketlerinin artmasına ve daha dengeli bir sindirim sürecine yol açmaktadır. Bu durum, abdominal basıncı daha dengeli hale getirerek uterusun doğal hareketlerini ve pozisyonunu desteklemektedir. Aşırı konsantre yem alımı, rumen fermentasyonunu artırarak gaz üretimini ve basıncı artırabilmekte bu durum, karın içi basıncın ani değişimlerine neden olarak uterusun stabilitesini olumsuz etkileyebilmektedir (Noakes, 2009) (Şekil 2).



Şekil 2. Bir inekte torsiyo uteri oluşumunun görüntüsü. A; Kaba/konsantre yem oranı %40/60 olduğunda normal uterus görüntüsü, B; Kaba/konsantre yem oranı %40/60'dan değiştiğinde gözlenen torsiyo uteri

Kaynak: Anonim.

Srinivas & ark., 2016 yaptıkları çalışmada serum çinko (Zn) konsantrasyonları, torsiyo uteri olan ineklerde torsiyonu olmayanlara göre önemli ölçüde daha düşük olduğunu bulmuşlardır.

Serum Zn konsantrasyonu azaldıkça bakır/çinko oranları, uterus torsiyonu olan ineklerde torsiyonu olmayanlara göre önemli ölçüde daha yüksek bildirilmiştir. Bakır/inko oranlarının yetersiz beslenme, artan oksidatif stres ve enfeksiyon ile ilişkili olduğu da ayrıca ifade edilmektedir (Abrol & ark., 2019). Bu nedenle, Cu/Zn oranı süt ineklerinde torsiyono uteri patolojisine ilişkin bilgiler verebilmektedir.

Hiperglisemi, akut torsiyono uteri vakalarında görülen bir belirtidir; çünkü stres parametrelerinin aktivasyonu, glukoneogenezin artmasına neden olurken (Ghuman, 2010) torsiyono uteri kronikleştiğinde kademeli hipoglisemi gözlenmektedir (Srinivas & ark., 2016).

İnekler yürürken, kalkarken, yatarken ve diğer hareketlerde uterus büyük ölçüde eğilmektedir. Sağlıklı bir inekte uterus, genellikle eski konumuna geri dönmektedir. Ancak, kalsiyum konsantrasyonu düşük olduğunda ve uterus kasılmaları azaldığında, uterus eski konumuna dönememektedir. Literatürde kullanılan farklı kalsiyum referans değerleri, 2,3-3,2 mmol/L ve 2,11-2,75 mmol/L arasında değişmektedir (Roelofsen, 2017). Doğuma yakın günlerde, kan kalsiyum konsantrasyonlarının literatürde belirtilen normal referans aralıklarından daha düşük olduğu belirtilmiştir (Hernndez-Castellano & ark., 2017). Bu bilgilere bakılarak kalsiyum konsantrasyonu düşüklüğünün torsiyono uteri oluşumuna predispozisyon oluşturacağı düşünülmektedir (Roelofsen, 2017).

3. Torsiyono Uteri Belirtileri

Başlangıçta, torsiyono uterinin belirtileri kolaylıkla teşhis edilemez. Burulmanın şiddeti ve lokalizasyonuna bağlı olarak belirtiler ortaya

çıkılmaktadır. İneğin doğuma hazırlık aşamasında huzursuzluk, miyometrial kasılmaların şiddeti ve sıklığı nedeniyle sancı, serviks uterideki genişlemenin başlamaması gibi belirtiler ile doğumun ikinci aşamaya geçememesi görülmektedir. Gözlenen klinik belirtiler arasında belin kamburlaşması, taşikardi, belirgin olmayan bir vücut ısısı artışı, hızlı ve yüzeysel nefes alıp verme ve iştahsızlık görülmektedir. Hafif dereceli ($<180^{\circ}$) torsiyo uteri vakalarında vaginal akıntı görülürken orta veya şiddetli vakalarda vaginal akıntı görülmemektedir (Roelofsen, 2017).

Yapılan bir çalışmada doğumdan 7 saat önce uterus torsiyonu olan mandalarda anoreksi, uzamış kapiller dolum zamanı (>2 saniye), ateş, polipne, taşikardi, sancı, azalmış rumen hareketleri, konjesyone mukoz membranlar ile konjunktiva, skleral konjesyon ve dehidrasyon gibi değişken belirtilere sahip olduğu rapor edilmiştir (Khalphallah & ark., 2023). Torsiyo uteri düzeltilip doğum gerçekleştikten 2 gün sonra bu anormal klinik belirtilerde belirgin bir iyileşme gözlemlenirken, doğumdan 4 gün sonra bu belirtilerin tamamen ortadan kalktığı görülmüştür. Şiddetli torsiyo uteri vakalarında, uterusu olan ve uterustan gelen kan akışının ciddi şekilde kısıtlandığı durumlarda, belirtiler arasında kötü kokulu ishal, normalin altındaki vücut sıcaklığı, solunum sırasında hırıltı, zayıf nabız, soğuk ekstremiteler, şok ve bazı hayvanlarda 24-72 saat içinde koma hali olabileceğini belirtilmiştir (Khalphallah & ark., 2023).

Doğum, bir hayvanın yaşamında belirli hematolojik ve biyokimyasal parametrelerdeki değişikliklerle ortaya çıkan stresli bir olaydır (Joshi & ark., 2018). Torsiyo uteri ise daha stresli bir durum olduğundan torsiyo uterusunun derecesine ve süresine bağlı olarak

hematolojik ve biyokimyasal değerlerde değişiklikler meydana gelmektedir (Tripathi & Mehta, 2016).

3.1. Hematolojik Değişiklikler

Torsiyo uteri vakalarında endotoksemik duruma bağlı lökopeni, normositik normokromik anemi ve nötropeni ile karakterize edilen hematolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır (Amer & Hashem, 2008). Normositik normokromik aneminin nedeni, büyük miktarda metabolik atık birikmesi veya torsiyo uteri sonrasında ortaya çıkan şiddetli iç kanamalar olabilmektedir (Amer & Hashem, 2008). Torsiyo oluştuktan sonrasında geçen süre hemoglobinde ve ortalama hücre hemoglobin konsantrasyonunda azalmaya ve buna bağlı olarak toplam lökosit sayısında, nötrofil ve lenfopenide bir artışa yol açmaktadır (Dhindsa, 2005). Bu değişikliklerin nedeninin strese bağlı adrenal bezin aktivasyonu sonucu (kortizol artışı) kan dolaşımında nötrofil mobilizasyonunun artmasına neden olduğu saptanmıştır (Brown & ark., 2008). Sağlıklı ileri gebelik dönemindeki sığırlarda, artan eritropoietin üretimi nedeniyle, hemoglobin konsantrasyonunun yanı sıra toplam eritrosit sayısında da (TEC) artış bulunmaktadır (Abrol & ark., 2019), ancak uterus torsiyonundan etkilenen sığırlarda, şiddetli iç kanamalar, TEC ve hemoglobinde azalma görölmektedir.

Yapılan bir çalışmada hafif torsiyon derecesine sahip hayvanlar, daha az pozitif veya kötü prognoza sahip hayvanlara (torsiyo orta veya şiddetli derece) göre hematolojik değerlerinde daha küçük değişiklikler göstermiştir. Hematokrit ve hemoglobilin değerleri doğum sırasında cerrahi olarak tedavi edilen torsiyo uteriden etkilenmektedir. Cerrahi tedaviden sonra, torsiyonun 3. aşaması

olarak sınıflandırılan hastaların hematokrit değeri belirgin şekilde azaldığı gözlenmiştir (Schönfelder & ark., 2006).

3.2. Biyokimyasal Değişiklikler

Torsiyo uteri aynı zamanda böbrek ve karaciğer fonksiyonlarını etkilemektedir. Kortizol ve serbest radikallerin artışı sonucunda katekolaminler salınmaya başlamakta ardından kreatinin birikimi gerçekleşmektedir. Ek olarak total bilirubin ve kan üre nitrojen seviyelerinde artış ile toplam protein düzeyindeki azalma prognostik bir göstergedir (Abrol & ark., 2019; Srinivas & ark., 2016).

Kandaki histamin seviyeleri, doku hasarının boyutuna ilişkin bilgi vermektedir (Singh Mehra & ark., 2018). Bunların yanı sıra, inflamatuvar süreç sonucu salınan bir akut faz proteini olan plazma haptogloblin (Ghuman, 2010) ve kas hasarının göstergesi olan kreatin kinaz gibi diğer bazı belirteçler de prognostik gösterge olarak kullanılabilir (Amin & ark., 2011). Yapılan bir çalışmada torsiyo uteri olan ineklere sezaryen operasyonu yapılmış ve C-reaktif protein (CRP) ölçümü karşılaştırıldığında uterusu oluşturan nekroz ve şiddetli hücre içi ödemin, CRP-kan plazma konsantrasyonu üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Doğum sırasında uterus torsiyonu olan ineklerde yüksek CRP konsantrasyonu ($> 90 \mu\text{g/ml}$), uterusu şiddetli hasar olduğunu göstermektedir (Schönfelder & ark., 2009). 2007’de yapılan bir çalışmada doğum sırasında torsiyo uteriye sahip ineklere sezaryen operasyonu yapıp operasyon öncesi ve sonrası 10 gün boyunca karaciğer, böbrek ve kas metabolizmasına etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre operasyon sonrası 4 gün boyunca torsiyo uteriye sahip ineklerin glutamat dehidrogenaz, aspartat aminotransferaz ve laktat dehidrogenaz aktivitelerinin arttığı gözlenmiştir. Bu sonuç karaciğerin daha çok etkilendiğini

böbrek fonksiyonun ise daha az etkilendiğini göstermiştir (Schönfelder & ark., 2007).

4. Torsiyo Uteri Tanı Yöntemleri

Torsiyo uteri vakalarının başarılı yönetiminin anahtarı, etkili teşhis yöntemini belirleyerek müdahale etmekte yatmaktadır (Abrol & ark., 2019; Ghuman, 2010).

4.1. Anamnez: Torsiyo uteri olan bir hayvanda bazı dış belirtiler gözlenmektedir. Hayvanın ağrı sonucu sık sık yatıp kalkması gibi sancı belirtilerinin eşlik ettiği doğumun gerçekleşmemesi tanıda önemli bir rol oynamaktadır (Ghuman, 2010). Torsiyo uteri sırasında ortaya çıkan diğer dış belirtiler ise vulvar komissuranın yer değiştirmesi, belde kamburlaşma ve kuyruk başının yükselmesi sayılabilmektedir (Lyons & ark., 2013). Bu şekilde gözlenebilecek dış belirtileri anamnezde fark etmek gerekmektedir.

4.2. Vaginal-Rektal Muayene: Vaginal muayene, öncelikle stenozlu anterior vaginanın palpe edilmesiyle postservikal torsiyo uteri tanısında kullanılmaktadır (Jeengar & ark., 2015), ancak rektal muayene preservikal torsiyo uteri tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir (Abrol & ark., 2019). Uterus torsiyonunun derecesinin belirlenmesi de çok kritik bir adımdır, çünkü torsiyo uteri derecesinin artması negatif prognoz ile ilişkilendirilmiştir (Srinivas & ark., 2016).

4.3. Yardımcı Yöntemler: Bu yöntemler arasında önkol giriş testi, parmak testi ve uterus arterin normal anatomik konumundan kraniyale yer değiştirmesi gibi testler yer almaktadır (Thangamani & ark., 2018). Ön kol giriş testi, ileri gebelik dönemindeki sığırlarda dörtte üçe kıyasla torssiyo uteri sırasında ön kolun yalnızca dörtte

birinin vaginadan geçtiğini belirtirken, parmak testi parmakların vaginal kıvrımlar ve sırt yüzü boyunca sol tarafa gitmesini ifade etmektedir. Ön kolun sağ tarafa dönük olması sağ taraftaki burulmayı göstermekte bunun tersi de sol taraftaki torsiyoyu göstermektedir (Abrol & ark., 2019; Thangamani & ark., 2018).

5. Torsiyoyu Uteri Prognozu

Torsiyoyu uteri vakalarında prognozun ana belirleyicileri burulmanın derecesi ve süresidir (Jeengar & ark., 2015). Torsiyoyu uteri olgularında prognoz evresi; pozitif prognoz evresi, daha az pozitif prognoz evresi ve negatif prognoz evresi olmak üzere ardışık 3 evreye ayrılmıştır (Abrol & ark., 2019; Ghuman, 2010). Tedaviye kadar geçen kısa süreli torsiyolarda prognoz daha olumludur. Ancak, torsiyoyu uteri genellikle doğum sürecinin ilerleyemediği durumda fark edilmektedir (Klaus-Halla & ark., 2018). Kan laktat seviyelerindeki artış, dokuda prognostik bir gösterge olarak kabul edilebilir ve vakanın prognozunun belirlenmesine yardımcı olabilmektedir (Abrol & ark., 2019; Murakami & ark., 2017).

Uterus torsiyonunun en ciddi komplikasyonlarından biri iskemi, yani kan akışının kesilmesi nedeniyle dokuların oksijenlenememesidir. İskemi oluşursa uterus dokusunda nekroz gelişebilmektedir. Nekroz, uterusun ciddi ve geri dönüşü olmayan hasarına yol açarak organın işlevini bozmakta ve prognozu olumsuz etkilemektedir.

Torsiyoyu uteri süresinin uzaması, buzağının prognozunu önemli ölçüde etkilemektedir. Özellikle torsiyoyu uteri gebelik sırasında meydana geldiyse, fetüs ölümü sonrası septisemi şekillenmesi ile hayvanın genel durumunu hızla kötüleşmektedir. Bu durumda tedavi ve iyileşme şansı azalmaktadır. Ek olarak iskemi meydana

geldiğinde fetüsün yaşama şansı da düşmektedir. Yapılan bir çalışmada uterus torsiyonu süresi 6-12 saat olan vakalarda canlı doğum oranı %92,2 iken, 12 saatten fazla süren vakalarda bu oranın %34,8'e düştüğü gözlenmiştir (Klaus-Halla & ark., 2018). Zaman faktörü, prognoz açısından belirleyici ve etkileyici bir unsurdur. İyi bir doğum takibi, buzağının hayatta kalma şansını arttırmaktadır.

Torsiyon sonrası başarılı bir detorsiyon veya sezaryen işlemi yapılırsa bile, özellikle iskemiye maruz kalmış ineklerde fertilite problemleri yaşanabilmektedir. İskemi ve nekroz sonrası uterus dokusu zarar görebileceğinden, bu ineklerde gebe kalma oranları düşebilir ve doğumdan gebeliğe geçen süre uzayabilmektedir. Yapılan bir çalışmada torsiyon uteri geçiren tüm ineklerin %30,9'u damızlık olarak satılmış veya kesilmiş olup, bu ineklerin sadece %10'u fertilite sorunları nedeniyle kesilmiştir (Mock ve ark., 2015). Bu oran, normal popülasyonla kıyaslandığında yüksek bulunmuştur. Ek olarak sezaryen operasyonundan önce kreatinin seviyesinin yüksek oluşunun kötü prognozu gösterdiği belirtilmiştir (Schönfelder & ark., 2007).

6. Torsiyon Uteri Tedavi Seçenekleri

Torsiyon uteri vakalarına yaklaşım iki aşamadan oluşmakta; torsiyonun düzeltilmesi ve fetüsün doğurtulmasıdır.

6.1. Elle-vaginal müdahale: Fetüsü vaginal doğum için doğru pozisyona getirmek amacıyla el ile müdahale yapılmaktadır.

6.2. Cornel Detorsiyon Çubuğu: 3/8 inç (9,5 mm) çapında, 30 inç (76,2 cm) uzunluğunda ve her iki ucunda 1-1.5 inç (3 cm) çapında bir göz bulunan çelik çubuktur (Şekil 3). Çubuk, fetüsün bacaklara tutturulur ve torsiyona zıt yönde nazikçe sallanmaktadır.

6.3. Sığırın Yuvarlanması: Sığır yan yatarken, aşağıdaki (yere bakan) taraf torsiyonun yönünü göstermektedir. Sığır, uterusun karşı yönünde yuvarlanarak uterusun diğer yöne dönmesi amaçlanmaktadır (Dzuba, 2019). Bu yöntem inek yatar durumdaysa, torsiyonun yeri veya şiddeti nedeniyle fetüse ulaşılamıyorsa veya hayvan doğum öncesi dönemdeyse uygulanmaktadır (Frazer & ark., 1996).

6.4. Schaffer's Modifiye Yuvarlanma Tekniği: Sığırın yuvarlanması sırasında uterusu desteklemek için bir tahtanın kullanılmasıdır. Tahta levha memelerin önünden karın boşluğuna bastırılarak sığır döndürülür, bu esnada yavrunun sabit kalması amaçlanmaktadır.

6.5. Laparotomi: Gerekli durumlarda sezaryen ile veya sezaryensiz yapılan bir karın açma operasyonu ile burulma düzeltilmektedir (Dzuba, 2019).

Yaygın bir düzeltme tekniği, ineğin yatırılıp yuvarlanmasıyla birlikte uygulanan el ile vaginal düzeltmedir. Daha az yaygın teknikler arasında yalnızca yatırma ve yuvarlama, karın üzerine yerleştirilen bir tahta ile yuvarlama (Schaffer yöntemi) ve detorsiyon çubuğu kullanımı bulunmaktadır. Daha zor vakalarda, laparotomi, burulmuş ve yeri değişmiş uterusun intraabdominal olarak düzeltilmesi ile sezaryen gerekebilmektedir (Lyons & ark., 2013).

Bazı çalışmalarda, torsiyo uteri teşhisinde, özellikle su mandalarında doğumun ilk belirtilerinden en fazla birkaç saat sonra hemen sezaryen ile müdahalenin, uterusu önceki normal pozisyonuna döndürmeye çalışmaktan daha iyi olduğunu belirtmişlerdir (Đuričić & Samardžija, 2023). Bazı yazarlar ise önce detorsiyon tekniğiyle devam etmeyi ve başarısız olursa hem buzağının hem de ineğin

hayatını kurtarmak için sezaryenle doğum yapmayı önermişlerdir (Erteld & ark., 2014). Preservikal torsiyo uterusün düzeltilmesi için en sık tanımlanan yöntem, hayvanı torsiyon tarafına yatırmak ve ardından modifiye Schaffer yöntemine göre detorsiyon yapmaktır (Đurić & Samardžija, 2023).

Kullanılan düzeltme yöntemi bireysel tercihe, torsiyonun şiddetine, gebelik aşamasına, fetüsün palpasyonuna ve diğer yöntemlerin başarısızlığına göre değişmektedir. Frerking & ark., (1975), vaginal manuel düzeltmede %96, yalnızca yuvarlama ile %84 ve yuvarlamayla birlikte tahta kullanıldığında %90 başarı oranları bildirmiştir. Roberts & Hillman, (1972), tahta kullanımının %100 etkili olduğunu bulurken, Aubry & ark., (2008) yaptığı çalışma ise tahta kullanımının başarılı düzeltmeye anlamlı bir katkı sağlamadığını öne sürmüştür (Frazer & ark., 1996). Frazer ve ark. (1996) ayrıca, hastaneye sevk edilen ineklerde %78 hayatta kalma oranı bildirmişlerdir. Yuvarlama yöntemleriyle ilişkili müdahale ve yatırma, ineğin stres seviyesini arttırmakta ve neonatal ölüm oranındaki artıştan kısmen sorumlu tutulabilmektedir (Lyons & ark., 2013).

Torsiyonun yönünün düzeltilmeye çalışılmadan önce doğru bir şekilde belirlenmesi zorunludur, çünkü yanlış yöne yapılan bir rotasyon problemi daha da kötüleştirmektedir. Bir çalışmada, 35 operasyon öncesi teşhis edilmiş vakalardan, laparotomi yapıldığında 5 vakada torsiyonun öngörülen yönünün yanlış olduğu bulunmuştur (Frazer & ark., 1996; Lyons & ark., 2013).

7. Torsiyo Uteri Komplikasyonları

Başarılı tedaviye rağmen torsiyo uteri sonucunda sıklıkla serviksin tam açılmaması, retensiyo sekundaryum ve uterus yırtılması gelişmektedir (Sendag & ark., 2023; Sickinger & ark., 2020). Torsiyo uteri, inekte uterus yırtılmasının en yaygın nedenlerinden biridir ve bir çalışmada yırtılma vakalarının %27' sinde teşhis edilmiştir. Fetal zarlar hızla serozal yüzeylere, özellikle mesenteriyuma yapışmaktadır. Peritonitisin şiddeti, fetüsün durumuna bağlıdır. Fibrinöz peritonitis, fetüs otolize uğrasa bile gelişecektir. Eğer clostridial veya koliform organizmalar fetüse kısmi olarak açılmış serviksten girerse, inek akut peritonitis ve endotoksemiye uğramaktadır. Torsiyonun şiddeti ve vasküler bozulmanın süresi, uterus ödemi ve iskemik nekrozun gelişimini etkilemektedir (Frazer & ark., 1996). Torsiyo uteri geçiren hayvanların yarısından fazlası, sonunda infertilite nedeniyle sürüden ayrılmaktadır. Bu hayvanlardaki infertilitenin nedeni olarak, torsiyon ve detorsiyona bağlı olarak gelişen iske mi ve reperfüzyon hasarı düşünülmektedir (Saat & ark., 2019).

Retensiyo Sekundaryum: Bir çalışmada, ineklerde torsiyo uterinin genellikle retensiyo sekundaryum, metritis ve perimetritis ile sonuçlanacağını belirtmiştir (Roberts ve ark., 1986). Ancak, diğer bir çalışmada, sezaryen ile düzeltildikten sonra 137 torsiyo uteri vakasının yalnızca %4' ünde retensiyo sekundaryum bildirilmiştir. Yavru zarları ya fetüs ile çıkarılmış ya da operasyonun ardından 12 saat içinde atılarak uterus involüsyonu hızlı olmuştur (Pearson, 1971). Bir başka çalışmada ise kaydedilen ineklerin %57' sinin (51/90) burulma düzeltildikten sonra retensiyo sekundaryum geliştiği bildirilmiştir. Yüksek retensiyo sekundaryum oranına,

vasküler bozulma tarafından tetiklenen inflamatuvar olmayan fetal kotiledon ödemi neden olmaktadır. Bu ödem, koryonik villusların uçlarına kadar uzanmakta ve bunları karunküler kriplere sıkıştırarak plasental ayrılmayı geciktirmektedir (Frazer & ark., 1996).

SONUÇ

İneklerde torsio uteri, özellikle gebelik sırasında ciddi sonuçlara yol açabilen, güç doğuma ve fertilité sorunlarına neden olan bir durumdur. Torsio gelişiminde, uterusun anatomi yapısı, buzağı pozisyonu ve çiftlikteki yönetim koşulları gibi pek çok faktör rol oynasa da, beslenmenin bu duruma etkisi bulunmaktadır. Yetersiz veya aşırı besleme, özellikle geç gebelik döneminde aşırı kondisyonlanmaya yol açarak uterus torsiyonu riskini artırabilmektedir. İneklerin enerji dengesi, mineral ve vitamin ihtiyacı, gebelik boyunca dikkatle yönetilmelidir; çünkü yanlış beslenme, kas-iskelet yapısının yanı sıra uterusun stabilitesini de olumsuz etkileyebilmektedir. Bu doğrultuda, torsio uteriye eğilimli inekler için bireysel beslenme planları ve düzenli kontroller hem güç doğumu azaltmak hem de doğum sonrası sağlıklı bir fertilité parametrelerine ulaşmak adına çiftlik yönetiminde temel stratejilerden biri olmalıdır.

KAYNAKLAR

Abrol, A., Singh, M., Sharma, A., & Kumar, P. (2019). A Review on Diagnostic and Prognostic Techniques Employed During Bovine Uterine Torsion. *Veterinary Sciences: Research and Reviews*,6(1). <https://doi.org/10.17582/journal.vsr/2020/6.1.7.13>

Amer, H., & Hashem, M. (2008). Relationship between clinical and biochemical picture of uterine torsion in Egyptian Buffaloes (*Bubalus Bubalis*). *The Internet Journal of Veterinary Medicine*, 4(1). <https://doi.org/10.5580/1157>

Amin, S. M., Amer, H. A., Hussein, A. E., & Hazzaa, A. M. (2011). Creatine phosphokinase and aspartate aminotransverase profiles and its relation to the severity of uterine torsion in Egyptian buffalo. *Animal Reproduction Science*, 123(3–4), 163–168. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2010.12.002>

Aubry, P., Warnick, L. D., DesCôteaux, L., & Bouchard, É. (2008). A study of 55 field cases of uterine torsion in dairy cattle. *The Canadian Veterinary Journal*, 49(4), 366. [/pmc/articles/PMC2275340/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1612275340/)

Bai, T., Diraviyam, T., Zhou, Z., Jiang, Z.. & Zhang, X. (2016). A comparative study of two uterine torsion correction methods in parturient cows. *Veterinarski Arhiv*, 86(6), 787–793.

Brown, A. S., Levine, J. D., & Green, P. G. (2008). Sexual dimorphism in the effect of sound stress on neutrophil function. *Journal of Neuroimmunology*, 205(1–2), 25–31. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.08.005>

Buczinski, S., Fecteau, G., Lefebvre, R. C., & Smith, L. C. (2011). Assessment of fetal well-being in cattle by ultrasonography in normal, high-risk, and cloned pregnancies. *The Canadian Veterinary Journal*, 52(2), 136. /pmc/articles/PMC3022448/

Carvalho, J. C., Lainetti, P. de F., Alonso, J. de M., Souza, F. F., & Ferreira, J. C. P. (2022). Ultrasonographic and haematology findings as an indicator of uterine torsion prognosis in cattle. *Veterinary Record Case Reports*, 10(4), e456. <https://doi.org/10.1002/vrc2.456>

Desliens, L. (1967). De la torsion de l'utérus chez la vache. Etiologie et considérations pratiques. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 120(3), 147–156. <https://doi.org/10.4267/2042/66672>

Dhindsa, S.S., Gandotra, V. K., Nanda, A. S., Singh, S. P. S., Jindal, R. & Brar P. S. (2005). Effect of duration of dystocia on haematobiochemical alterations in buffaloes. *Indian Journal Animal Reproduction*, 26, 117–119.

Đuričić, D., & Samardžija, M. (2023). Combined transrectal and vaginal manual detorsion of pre-cervical uterine torsion in cows. *Reproduction in Domestic Animals*, 58(4), 496–499. <https://doi.org/10.1111/rda.14310>

Dzuba, L. M. (2019). A complicated bovine uterine torsion. *The Bovine Practitioner*, 58–59. <https://doi.org/10.21423/bovine-vol34no1p58-59>

Erteld, E., Krohn, J., Dzhakupov, I. T., & Wehrend, A. (2014). Torsio uteri beim Rind – Therapie und Folgen für das Kalb und die Kuh. *Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Großtiere / Nutztiere*, 42(05), 297–303. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1623239>

Erteld, E., Wehrend, A., & Goericke-Pesch, S. (2012). Torsio uteri beim Rind – Häufigkeit, klinische Symptomatik und Theorien zur Pathogenese. *Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Großtiere / Nutztiere*, 40(03), 167–175. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1623110>

Faria, N., & Simões, J. (2015). Incidence of uterine torsion during veterinary-assisted dystocia and singleton live births after vaginal delivery in Holstein-Friesian cows at pasture. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 4(4), 309–312. <https://doi.org/10.1016/j.apjr.2015.07.009>

Frazer, G. S., Perkins, N. R., & Constable, P. D. (1996). Bovine uterine torsion: 164 hospital referral cases. *Theriogenology*, 46(5), 739–758. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(96\)00233-6](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(96)00233-6)

Frerking, H., Aehnelt, E., Geyer, K., Baumann, C., Feldmann, K., & Ahlers, D. (1975). Results of different correction methods for torsion of the uterus in the cow. *Tierarztliche Umschau*, 30(6), 271–276.

Ghuman, S. S. (2010). Uterine torsion in bovines: A review. *The Indian Journal of Animal Sciences*, 80(4), 289–305.

Gülsün, B., & Miç, P. (2018). Rasyon hazırlamada temel yem miktarlarının ekonomik olarak belirlenmesi için çok amaçlı programlama yaklaşımı. *Ömer Halisdemir Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 7(2), 634–648. <https://doi.org/10.28948/ngumuh.444657>

Hernández-Castellano, L. E., Hernandez, L. L., Weaver, S., & Bruckmaier, R. M. (2017). Increased serum serotonin improves parturient calcium homeostasis in dairy cows. *Journal of Dairy*

Science, 100(2), 1580–1587. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11638>

Jeengar, K., Purohit, G. N., Mehta, J. S., Choudhary, V., & Tripathi, A. (2015). Prognostic tests for uterine torsion affected buffaloes. *Theriogenology Insight - An International Journal of Reproduction in All Animals*, 5(1), 33. <https://doi.org/10.5958/2277-3371.2015.00003.0>

Joshi, K. R., Pathan, M. M., Madhira, S. P., Pande, A. M., & Dhusa, D. D. (2018). Study of Haematological Parameters of Crossbred Cows during Peripartum Period. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 7(12), 461–467. <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2018.712.057>

Khalphallah, A., Elmeligy, E., Al-Daek, T., Hussein, H. A., Mohamed, R. H., Sabra, M. S., Zakaria, A. M., Khalifa, M. I., Mohammed, H. H., Khesruf, Khaled. A., & Ghallab, R. S. (2023). Comparative study between efficacy of dexamethasone-prostaglandin-receptal combination and mechanical correction in uterine torsion cases in Egyptian buffalo-cows (*Bubalus bubalis*). *BMC Veterinary Research*, 19(1), 92. <https://doi.org/10.1186/s12917-023-03651-y>

Klaus-Halla, D., Mair, B., Sauter-Louis, C., & Zerbe, H. (2018). Torsio uteri beim Rind: Therapie sowie Verletzungsrisiko für die Kuh und Prognosestellung für das Kalb. *Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Großtiere / Nutztiere*, 46(03), 143–149. <https://doi.org/10.15653/TPG-170680>

Lyons, N. A., Knight-Jones, T. J. D., Aldridge, B., & Gordon, P. (2013). Incidence, management and outcomes of uterine torsion in UK dairy cows. *Cattle Practice*.

Mock, Th., Hehenberger, E., Steiner, A., Hüsler, J., & Hirsbrunner, G. (2015). Uterine torsion in Brown Swiss cattle: retrospective analysis from an alpine practice in Switzerland. *Veterinary Record*, 177(6), 152–152. <https://doi.org/10.1136/vr.103021>

Murakami, T., Nakao, S., Sato, Y., Nakada, S., Sato, A., Mukai, S., Kobayashi, M., Yamada, Y., & Kawakami, E. (2017). Blood lactate concentration as diagnostic predictors of uterine necrosis and its outcome in dairy cows with uterine torsion. *Journal of Veterinary Medical Science*, 79(3), 513–516. <https://doi.org/10.1292/jvms.16-0203>

Musal, B. & Köker, A. (2015). Güç doğum. Ahmet Semacan, Mustafa Kaymaz, Murat Findık, Ali Rişvanlı, Afşin Köker (Ed.), *Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji* içinde (s. 208-212). Ankara: Medipress Yayınları.

Naidu, G., Srilatha, B., & Babu, G. R. (2014). A retrospective study of factors affecting dystocia in Murrah buffaloes. *Intas Polivet*, 15(2), 279–283.

Noakes, D. E., Parkinson, T. J., & England, G. C. W. (2009). Veterinary Reproduction and Obstetrics. In *Veterinary Reproduction and Obstetrics* (9th ed., Vol. 3, pp. 207–326).

Pearson, H. (1971). Uterine torsion in cattle: a review of 168 cases. *Veterinary Reproduction*, 89, 597–603.

Prestes, N. C. & Landim-Alvarenga F. C. (2017). Distocias de causa materna. In *Obstetrícia veterinária* (2nd ed., pp. 231–233).

Roberts, S. J., & Hillman, R. B. (1972). An Improved Technique For The Relief of Bovine Uterine Torsion. *Cornell Vet*, 63, 111–116.

Roberts SJ. (1986). Disease and accidents during the gestation period. Diagnosis and treatment various types of dystocia. Injuries and diseases of the puerperal period. In: *Veterinary Obstetrics and Genital Diseases (Theriogenology)*. Woodstock, 230–359.

Roelofsen, J. M. P. (2017). *Uterine Torsion in relation to blood calcium concentration in dairy cattle*. <https://studenttheses.uu.nl/handle/20.500.12932/28657>

Saat, N., Risvanli, A., Dogan, H., Onalan, E., Akpolat, N., Seker, I., & Sahna, E. (2019). Effect of melatonin on torsion and reperfusion induced pathogenesis of rat uterus. *Biotechnic & Histochemistry*, 94(7), 533–539. <https://doi.org/10.1080/10520295.2019.1605456>

Schönfelder, A., Fürll, M., Richter, A., & Sobiraj, A. (2007). Enzymaktivitäten und Substratkonzentrationen im Blutplasma von Rindern mit operativ beendeter Torsio uteri intra partum. *Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Großtiere / Nutztiere*, 35(02), 101–110. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1624011>

Schönfelder, A., Richter, A., & Sobiraj, A. (2006). Hämatologische Verlaufsuntersuchungen bei Rindern mit chirurgisch beendeter Torsio uteri intra partum. *Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Großtiere / Nutztiere*, 34(05), 295–306. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1621083>

Schönfelder, A., Schrödl, W., Richter, A., & Litzke, L.-F. (2009). Einfluss von Torsio uteri und Sectio caesarea auf den Gehalt des C-reaktiven Proteins im Blutplasma von Rindern. *Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Großtiere / Nutztiere*, 37(05), 297–304. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1623820>

Schönfelder, A., & Sobiraj, A. (2005). Ätiologische Aspekte der Torsio uteri beim Rind: Eine Übersicht. *Schweizer Archiv Für Tierheilkunde*, 147(9), 397–402. <https://doi.org/10.1024/0036-7281.147.9.397>

Sendag, S., Sickinger, M., Arslan, T., Schuler, G., & Wehrend, A. (2023). Effect of uterine torsion intrapartum on concentrations of placental estrogens and progesterone in cattle. *Veterinary Medicine and Science*, 9(4), 1764–1770. <https://doi.org/10.1002/vms3.1145>

Sickinger, M., Erteld, E.-M., & Wehrend, A. (2020). Fertility following uterine torsion in dairy cows: A cross-sectional study. *Veterinary World*, 13(1), 92–95. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.92-95>

Sickinger, M., Roth, J., Failing, K., & Wehrend, A. (2018). Serum neuropeptide concentrations in cows with intrapartum uterine torsion. *Animal Reproduction Science*, 196, 193–196. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2018.08.007>

Singh Mehra, U., Arya, S. C., Deora, A., Diwakar, R. P., Kumar, P., & Yadav, R. (2018). Meloxicam Administration in Dystocia Affected Bovines and its Impact on Release of Histamine. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 7(05), 3341–3346. <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2018.705.390>

Srinivas, M., Rao, K., & Krishna, N. (2016). *Clinico-Biochemical Studies on Uterine Torsion in Graded Murrah Buffaloes With Special Reference to Its Prognosis*. <http://krishikosh.egranth.ac.in/handle/1/5810012968>

Srinivas, M., Sreenu, M., Rani, N., Naidu, K., & Prasad, V. (2011). Studies on Dystocia in Graded Murrah Buffaloes: A Retrospective Study. *Buffalo Bulletin*, 26.

Thangamani, A., Srinivas, M., & Chandra Prasad, B. (2018). Pathophysiological Changes Following Uterine Torsion in Bovines - A Review. *International Journal of Pure and Applied Bioscience*, 6(2), 872–876.

Tierarzt (Giessen), V. S., & Johnston, D. E. (1967). The causes and treatment of dystocia in beef cattle in western victoria. *Australian Veterinary Journal*, 43(1), 13–21. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1967.tb04757.x>

Tripathi, A., & Mehta, J. S. (2016). Studies on the Types and Prognostic Approaches for Uterine Torsion among Cattle. *Journal of Animal Research*, 6(1), 129. <https://doi.org/10.5958/2277-940X.2016.00021.8>

BÖLÜM II

Koyun ve Keçilerde Torsio Uteri

Nevzat SAAT¹
Buse ÖZTÜRK²

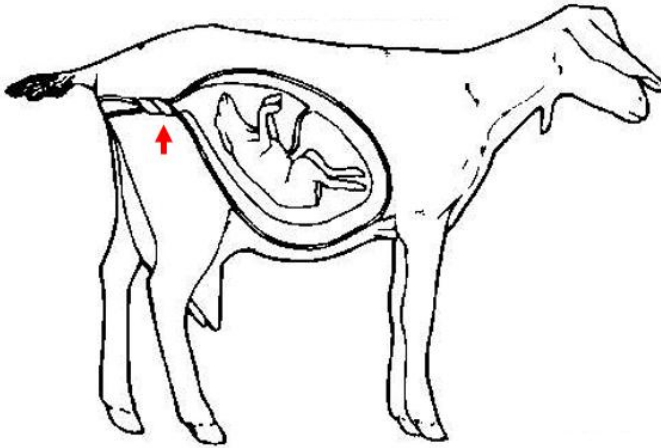
Giriş

Koyunlarda uterus torsiyonu, obstetrik acil durumlardan biri olup, genellikle doğum öncesinde veya doğum sırasında meydana gelmektedir. Bu durum, uterusun boylamasına eksenini etrafında 90 derece veya daha fazla dönmesi sonucu oluşmakta (Şekil 1) ve genellikle fetal ölümle sonuçlanmaktadır. Koyun yetiştiriciliği açısından önemli bir ekonomik kayıp nedeni olan uterus torsiyonu, erken teşhis edilmezse ve zamanında müdahale edilmezse, anne

¹ Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Balıkesir/Türkiye, Orcid: 0000-0002-8135-6142, nevzatsaat@balikesir.edu.tr

² Arş. Gör., Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Balıkesir/Türkiye, Orcid: 0000-0003-2405-3572, buse.ozturk@balikesir.edu.tr

koyunun da kaybına yol açabilmektedir. Koyunlarda bu duruma ilişkin ayrıntılı patoloji, potansiyel predispozan faktörler, tedavi olanakları ve annenin ve yavrunun hayatta kalma oranları üzerindeki etkisi hakkında yapılan çalışmalar ve raporlar sınırlı ya da eksiktir. Uterus torsiyonuna dair bilgiler ve veriler ağırlıklı olarak süt sığırları üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmektedir. Bu durum, sığırlarda çok daha sık görülmekte ve daha kolay teşhis edilmektedir. Çünkü rektal palpasyon sığırlarda teşhise yardımcı olmaktadır, ancak bu prosedür küçük ruminantlarda mümkün değildir. Bu derlemede, koyunlarda uterus torsiyonunun etiyolojisi, klinik bulguları, tanısı, tedavisi ve önlenmesi üzerine mevcut literatürün genel bir değerlendirmesi yapılacaktır.



Şekil 1. Keçide torsio uteri

Koyunlarda Güç Doğum

Güç doğum, koyunlarda yaygın bir sorundur (Jacobson & ark., 2020; Phythian & ark., 2019). Güç doğumlar, perinatal kuzu (Dwyer & Bünger, 2012; Holst & ark., 1997; Mahmoud & ark.,

2018) ve anne ölümlerinde artışa yol açarak (Scott, 2005) hem ekonomik açıdan olumsuz etkiler yaratmakta (Lane & ark., 2015) hem de hayvan refahını olumsuz yönde etkilemektedir (P. R. Scott, 2005). Koyunlarda rapor edilen güç doğum insidansı, büyük ölçüde ırka bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Fetüse bağlı nedenler (örneğin fetal malprezentasyon ya da fetomaternal orantısızlık) en yaygın güç doğum nedenleridir (Parkinson, Vermunt & Noakes, 2019a). Fetüse bağlı farklı nedenlerin ve malprezentasyon türlerinin sıklığı da ırklar arasında değişiklik gösterebilmektedir (Dwyer & Bünger, 2012). Fetüsün yanlış pozisyonu çoğu zaman el ile müdahale edilerek düzeltilebilmektedir (Scott, 1989). Koyunlarda anneye bağlı güç doğum vakaları arasında en sık bildirilen sorun eksik servikal dilatasyondur. Uterus torsiyonu gibi diğer nedenler koyunlarda nadir olarak görülmektedir (Jacobson & ark., 2020; Parkinson, Vermunt & Noakes, 2019a, b; Winter, 1999); Bu durum, diğer ruminant türlerinden farklıdır. Sığır güç doğum vakalarında, uterus torsiyonu oranı %2,7 ile %65 arasında değişiklik göstermektedir (Erteld, Wehrend, & Goericke-Pesch, 2012). Buna karşın mandalarda uterus torsiyonu güç doğumun en yaygın nedeni olup, toplam güç doğum vakalarının %75'ine kadarını oluşturmaktadır (Purohit & Mitesh Gaur, 2014; Purohit, & ark., 2011). Koyunlarda uterus torsiyonu üzerine yapılan yayınlar genellikle bireysel vakalarla sınırlı kalmaktadır ve bu durumun nadir olduğunu vurgulamaktadır (Ijaz & Talafha, 1999; Jones & ark., 2020; Scott, 2011) . Veteriner müdahalesi gerektiren koyun güç doğum vakalarını veya koyun sezaryen vakalarını tanımlayan önceki geniş çaplı çalışmalarda (Tablo 1), uterus torsiyonu görülme oranı değişiklik göstermektedir Scott (1989) tarafından incelenen 137

koyun sezaryen vakasında torsiyon vakası bildirilmemiştir (%0) ve aynı şekilde Majeed, Taha & Azawi (1993) tarafından bildirilen 130 sezaryen vakasında da torsiyon vakasına rastlanmamıştır. Mosdøl (1986) ise 57 cerrahi doğumun 15'inde (%26,3) uterus torsiyonu tespit etmiştir.

Tablo 1. Ülkelere göre güç doğum veya sezaryen sırasında teşhis edilen torsio uteri insidensi

Vaka Seçimi	Torsio Uteri Sayısı (n/n) ve Yüzdesi (%)	Ülke	Referans
Güç Doğum	%0,5 (2/429)	İngiltere	Hawkins, McDonnell, & Angell, (2021)
Güç Doğum	%2,5 (3/122)	Cezayir	Mahmoud & ark., (2018)
Güç Doğum	%4,4 (8/180)	Suudi Arabistan	Ali, (2011)
Güç Doğum	%8 (15/171)	Cezayir	Dahmani & ark., (2019)
Güç Doğum	%29,6 (60/203)	Almanya	Balasopoulou & ark., (2022)
Sezaryen	%0 (0/137)	İngiltere	Scott (1989)
Sezaryen	%0 (0/130)	Irak	Majeed, Taha & Azawi (1993)
Sezaryen	%2,4 (4/168)	Almanya	Sobiraj, (1994)
Sezaryen	%2,7 (3/110)	ABD	Brounts & ark., (2004)
Sezaryen	%23,5 (50/212)	Almanya	Voigt & ark., (2021)
Sezaryen	%26,2 (15/57)	Norveç	Mosdøl, (1986)

Etiyoloji ve Predispozan Faktörler

Uterus torsiyonu için koyunlarda olası predispozan faktörler hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Sığırlarda, genital anatomi (Aubry & ark., 2008; Erteld, Wehrend, & Goericke-Pesch, 2012), tekil gebelikler (De Amicis & ark., 2018; Parkinson, Vermunt & Noakes, 2019b; Schönfelder & Sobiraj, 2005) yaş, ırk, parite, barınma koşulları, yüksek konsantre yemlerden kaynaklanan abdominal kapasite, davranış ve fetal ağırlık (Aubry & ark., 2008; Erteld, Wehrend, & Goericke-Pesch, 2012; Klaus-Halla ve ark., 2018; Parkinson, Vermunt & Noakes, 2019b; Schönfelder & Sobiraj, 2005) gibi faktörler, uterus torsiyonunun meydana gelmesinde etkili olduğu belirlenen faktörlerdir. Sığırlara benzer olarak, koyun genital sistemi ve anatomisi, gebe uterusun son derece dengesiz hale gelmesine neden olmaktadır (Ijaz & Talafha, 1999). Bu dengesizlik, uterusun uzun eksenini etrafında dönmesine katkı sağlayabilir (De Amicis & ark., 2018; Schönfelder & Sobiraj, 2005). Birçok yazar, tekil gebeliklerin ve genel olarak uterus içinde eşit olmayan sayıda fetüs bulunmasının bu dengesizliği artırma eğiliminde olduğunu öne sürmektedir (Balamurugan, Reddy, & Jyothi, 2019), ikiz gebeliklerin ise keçilerde olduğu gibi organa daha fazla stabilite sağladığı düşünülmektedir (Jayaganthan & ark., 2020). İkiz ve çoğul gebelikler küçük ruminantlarda yaygın olmakla birlikte, Skladany, Balascak & Kiss, (1988) uterus torsiyonu teşhisi konulan tüm koyunların (n=24) sadece bir kuzu taşıdığını bildirmiştir. Benzer şekilde Balasopoulou ve ark., (2022), çoğul gebe koyunlarda torsio uteri insidensinin daha düşük olduğunu rapor etmiştir. Diğer taraftan, Mosdøl (1986) tarafından yapılan bir çalışmada, uterus torsiyonu olan 15 vakadan 7'sinde (%46,7) birden fazla kuzu olduğu

bildirilmiştir. Yaş ve doğum sayısının sığırlarda potansiyel predispoze faktörler olarak tanımlanmıştır. Aubry ve ark. (2008), ineklerin düvelere göre torsiyona yakalanma olasılığının 5,2 kat daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Ghosh ve ark. (2013) bu durumun, çok doğum yapmış hayvanlarda daha zayıf karın kaslarına ve gevşemiş uterus ligamentlerine bağlı olabileceğini bildirmiştir. Ancak koyunlarda yapılan bir araştırmada (Balasopoulou & ark., 2022), yaş ve doğum sayısının bir etkisi bulunamamıştır. Yüksek konsantre rasyonlarla beslenen sığırlar, abdomen kapasitesine göre rumen boyutunun küçülmesi nedeniyle uterus torsiyonuna yatkın görülmektedir Drost, 2007; Parkinson, Vermunt & Noakes, 2019b). Ancak koyunlarda yapılan bir çalışmada beslenme rejiminin torsiyona etkisi tespit edilmemiştir (Balasopoulou ve ark., 2022). Ayrıca etçi koyun ırklarında torsio uteri insidensinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (Balasopoulou ve ark., 2022). Entansif beslenen ineklerde, meraya çıkan ineklere uterus torsiyonu insidansı daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Aubry ve ark., 2008). Bu durumun karın kaslarının zayıflamasına yol açan egzersiz eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Erteld, Wehrend, & Goericke-Pesch, 2012). Az egzersiz durumunun keçilerde de uterus torsiyonu için yatkınlık oluşturan bir faktör olarak kabul edilmiştir (Jayaganthan ve ark., 2020). Benzer şekilde Balasopoulou ve ark., (2022) çalışmalarında meraya çıkan koyunlarda torsio uteri riskinin daha az olduğu bildirmiştir.

Klinik Bulgular

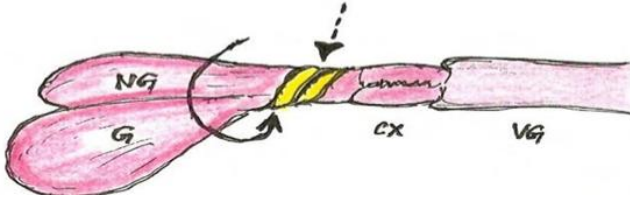
Uterus torsiyonu, durumun çeşitli yönlerine göre sınıflandırılabilir (Parkinson, Vermunt & Noakes, 2019c):

Oluş zamanı: Gebelik sırasında, yani doğumun başlamasından önce (antepartum) veya doğum sırasında (intrapartum);

Torsiyonun servikse göre lokalizasyonu: Pre-servikal (Şekil 2), intra-servikal veya post-servikal (Şekil 3);

Torsiyon derecesi: 90°, 180°, 270°, 360°, 720°

Torsiyon yönü: Sağa doğru (saat yönünde) veya sola doğru (saat yönünün tersinde)



Şekil 2. Preservikal torsio uteri



Şekil 3. Postservikal torsio uteri

Bu kriterler, uterus torsiyonunun daha iyi anlaşılmasına ve klinik yönetimine yardımcı olur.

Torsiyonun yeri ile ilgili olarak, koyunlarda bu detayları bildiren çalışmaların ve vaka raporlarının çoğu, ağırlıklı olarak post-servikal torsiyonları tanımlamıştır (Chauhan & ark., 2018; Gupta & ark., 2021; Naidu, 2012; Periyannan & ark., 2021). Bununla birlikte, Skladany, Balascak & Kiss, (1988) bazı vakalarda torsiyonun

serviksin ön tarafında meydana geldiğini rapor etmiş (28 torsiyon vakasından 4'ü). Benzer sonuçlar Gupta ve ark. (2021) tarafından da paylaşılmıştır ve hayvan hastanesinde incelenen küçük ruminantlardaki 27 uterus torsiyonunun sadece beşi pre-servikal torsiyon olarak tanımlanmıştır.

Torsiyonun yönü ile ilgili raporlar arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Norveç'te yapılan bir çalışmada, 15 koyun torsiyonu vakasının 11'inde torsiyon sola doğru gerçekleşmiştir (Mosdøl, 1986). Ancak aynı yazarın daha sonra yaptığı bir çalışmada incelenen dört ek torsiyon vakasının tamamı sağa dönüktür (Mosdøl, 1999). Çoğu bireysel vaka raporunda da sağa dönen torsiyonlar bildirilmiştir (Chauhan & ark., 2018; Naidu, 2012; Periyannan & ark., 2021). Bhattacharyya, Bhat & Buchoo, (2015) tarafından yapılan bir çalışmada, dört uterus torsiyonu vakasının ikisi pre-servikal ve saat yönünün tersine dönerken, diğer ikisi saat yönünde ve post-servikal olarak kaydedilmiştir.

Koyunlarda uterus torsiyonunun derecesi genellikle bireysel vakalarla bildirilmiş olup, vaka raporlarında 180° ile 360° arasında değişiklik göstermiştir (Chauhan & ark., 2018; Mahal, Honparkhe, Ahuja, & Anand, 2020; Naidu, 2012). Mosdøl (1986), incelenen 15 koyun torsiyonu vakasının dördünde (%26.7) 720°'lik bir torsiyon tespit etmiştir. Benzer bir vakada, Scott (2011) tarafından da 720°'lik bir torsiyon rapor edilmiştir.

Tanı

Sığırlarda uterus torsiyonu, rektal ve vajinal muayene ile teşhis edilir. Vajinal muayenede gerginleşmiş ligamentum lata uteri ve intra veya post-servikal torsiyon vakalarında vajinal kıvrımlar

palpe edilerek teşhis doğrulanmaktadır (Aubry & ark., 2008; Erteld, Wehrend, & Goericke-Pesch, 2012). Rektal palpasyon, özellikle sığırlarda pre-servikal torsiyon vakalarının teşhisinde oldukça yararlı bir yöntemdir, ancak koyunlarda türün küçük boyutu nedeniyle bu işlem yapılamamaktadır. Bu durum, koyunlarda bu tür vakaların teşhis edilmesinde zorluklara yol açmaktadır (Sharun & Erdoğan, 2019). Rektal palpasyon yapılamadığı için pre-servikal torsiyonlar, yetersiz servikal dilatasyon ile karıştırılabilmektedir (Scott, 2011). Bu tür vakalarda, uterus torsiyonu genellikle sadece sezaryen sırasında veya post-mortem incelemede teşhis edilebilmektedir (Ali, 2011; Jones & ark., 2020; Phogat & ark., 2007; Scott, 2011). Sığırlarda, uterus ve kan damarlarının kan akışını değerlendirmek için transrektal doppler ultrasonografi kullanılmaktadır (Abrol & ark., 2020), ancak yukarıda belirtildiği gibi, bu yöntemin koyunlarda uygulanması zordur. Bu tür vakalarda ve vajinal muayene ile teşhis edilemeyen durumlarda transabdominal ultrasonografi yardımcı olabilmektedir (Scott, 2011; Wehrend, Bostedt, & Burkhardt, 2002). Bu vakalarda değerlendirilen ana özellik, damarların sıkışması nedeniyle uterus duvarında meydana gelen ödemdir ve duvar kalınlığı ölçülerek bu durum tespit edilmektedir. Ayrıca, bu duruma işaret edebilecek diğer parametreler, homojen olmayan fetal sıvılar ya da ölü fetüslerin varlığı olabilir ve bu bulgular birlikte değerlendirilmelidir (Scott, 2011, 2012). Bu yöntem yardımıyla Wehrend, Bostedt, & Burkhardt, (2002) tarafından bir adet ante-partum uterus torsiyonu vakası başarılı bir şekilde teşhis edilmiştir. Küçük ruminant sektörünün sığırcılık sektörüne göre daha az gelişmiş olması (Jones & ark., 2020) ve bu türde uterus torsiyonunun teşhis edilmesindeki zorluklar

göz önüne alındığında, torsio uteri vakalarının eksik rapor edilmesi olasılığı göz ardı edilmemelidir (Skladany, Balascak & Kiss, 1988). Scott (2011), genel olarak koyun güç doğumu vakalarında veteriner hekim müdahalesinin azlığı, koyunlarda uterus torsiyonunun sıklıkla bildirilmemesinin olası bir açıklaması olabileceğini bildirmiştir.

Tedavi

Uterus torsiyonunun tedavisi, torsiyonun durumu ve şiddeti ile hayvanın muayene sırasındaki durumuna göre değişmektedir. Basit yuvarlama (Gupta & ark., 2021; Ijaz & Talafha, 1999), modifiye Schäffer yöntemi (Balamurugan, Reddy, & Jyothi, 2019; Kumar, Naidu, & Teja, 2016; Velladurai, Selvaraju, & Napoleon, 2017) ve sezaryen operasyonu (Scott, 2011) kullanılan üç ana tedavi yöntemidir. Modifiye Schäffer yöntemi, küçük bir tahta plank yardımıyla karına hafif baskı uygulanarak gerçekleştirilir (Balamurugan, Reddy, & Jyothi, 2019). İlk iki yaklaşım torsiyonu düzeltmede başarısız olursa, cerrahi müdahale ile sezaryen operasyonu yapılmalıdır.

Torsiyonun makul bir süre boyunca tedavi edilmemesi durumunda adezyonlar gelişebilir ve bu da uterusu gergin hale getirip serbest kalmasını engelleyebilir. Tedavi edilmeyen uterus torsiyonunun sonuçları arasında, vaginanın yırtılması ve ardından bağırsak prolapsusu (Mosdøl, 1999) veya kan damarlarına zarar vererek şiddetli kanamalara yol açan durumlar bildirilmiştir (Blanchard, 1981). Ayrıca, Avustralya’da nadir görülen bir vakada, uterus torsiyonuna bağlı olarak gelişen hidroureteronefroz da yakın zamanda belgelenmiştir (Jones & ark., 2020).

Sonuç

Koyunlarda uterus torsiyonu, ciddi sonuçlar doğurabilen ve acil müdahale gerektiren bir obstetrik durumdur. Erken tanı ve uygun tedavi yöntemleri ile hem annenin hem de fetüsün yağamı kurtarılabilir. Ancak, bu alandaki mevcut bilgiler hala sınırlıdır ve daha fazla arağtırma yapılması gerekmektedir. Gelecekte yapılacak alığmalar, uterus torsiyonunun etiyolojisini, risk faktörlerini ve nleme stratejilerini daha iyi anlamamıza yardımcı olacak ve koyun yetiğtiriciliğinde ciddi kayıplara neden olan bu önemli sorunun üstesinden gelinmesine katkıda bulunacaktır.

Kaynaklar

Abrol, A., Singh, M., Sharma, A., & Kumar, P. (2020). A review on diagnostic and prognostic techniques employed during bovine uterine torsion. *Veterinary Sciences: Research and Reviews*, 6(1), 7–13.

Ali, A. M. H. (2011). Causes and management of dystocia in small ruminants in Saudi Arabia. *Journal of Agricultural and Veterinary Sciences*, 4(2), 95–108.

Aubry, P., Warnick, L. D., DesCôteaux, L., & Bouchard, É. (2008). A study of 55 field cases of uterine torsion in dairy cattle. *The Canadian Veterinary Journal*, 49(4), 366.

Balamurugan, B., Reddy, Y. V. P., & Jyothi, K. (2019). Dystocia due to pre-cervical uterine torsion in a Nellore brown ewe. *Journal of Entomology and Zoology Studies* 7(3), 412-413.

Balasopoulou, V., Zablotzki, Y., Zerbe, H., & Voigt, K. (2022). Retrospective analysis of 302 ovine dystocia cases presented to a veterinary hospital with particular attention to uterine torsion. *Veterinary Medicine and Science*, 8(4), 1683–1693.

Bhattacharyya, H. K., Bhat, F. A., & Buchoo, B. A. (2015). Prevalence of dystocia in sheep and goats: a study of 70 cases (2004-2011). *Journal of Advanced Veterinary Research*, 5(1), 14-20.

Blanchard, T. L. (1981). Uterine torsion with ovarian vein rupture in a ewe. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 179(12), 1402-1403.

Brounts, S. H., Hawkins, J. F., Baird, A. N., & Glickman, L. T. (2004). Outcome and subsequent fertility of sheep and goats

undergoing cesarean section because of dystocia: 110 cases (1981–2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(2), 275–281.

Chauhan, P. M., Patelia, H. R., Patel, D. N., Suthar, B. N., & Sharma, V. K. (2018). Clinico-Obstetrical management of clockwise 180 o post cervical uterine torsion in ewe. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 7(1), 3162–3164.

Dahmani, A., Dahmani, H., Rahal, K., & Kaidi, R. (2019). Description of dystocia in ewes of the Ksar el Boukhari region (Algeria). *Agriculture*, 3, 111–112.

De Amicis, I., Veronesi, M. C., Robbe, D., Gloria, A., & Carluccio, A. (2018). Prevalence, causes, resolution and consequences of bovine dystocia in Italy. *Theriogenology*, 107, 104–108.

Drost, M. (2007). Complications during gestation in the cow. *Theriogenology*, 68(3), 487–491.

Dwyer, C. M., & Bünger, L. (2012). Factors affecting dystocia and offspring vigour in different sheep genotypes. *Preventive Veterinary Medicine*, 103(4), 257–264.

Erteld, E., Wehrend, A., & Goericke-Pesch, S. (2012). Torsio uteri beim Rind–Häufigkeit, klinische Symptomatik und Theorien zur Pathogenese. *Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Großtiere/Nutztiere*, 40(03), 167–175.

Ghosh, S., Singh, M., Prasad, J., Kumar, A., & Rajoriya, J. (2013). Uterine torsion in bovines – A review. *Intas Polivet*, 14, 16–20.

Gupta, C., Murugan, M., Ramprabhu, R., & Kumar, S. S. (2021). Uterine torsion in small ruminants-outcome and fertility following different management approaches. *Indian Journal of Small Ruminants (The)*, 27(1), 139–141.

Hawkins, E. L., McDonnell, S., & Angell, J. W. (2021). Estimation of immediate and 7-day clinical prognostic indicators for ewe and lamb survival in the UK following vaginal delivery and caesarean section at a single veterinary practice. *Small Ruminant Research*, 204, 106511.

Holst, P. J., Fogarty, N. M., Hopkins, D. L., & Stanley, D. F. (1997). Lamb survival of Texel and Poll Dorset crossbred lambs. *Proc. Assoc. Advmt. Anim. Breed. Genet.*, 12, 313-316

Ijaz, A., & Talafha, A. Q. (1999). Torsion of the uterus in an Awassi ewe. *Australian Veterinary Journal*, 77(10), 652–653.

Jacobson, C., Bruce, M., Kenyon, P. R., Lockwood, A., Miller, D., Refshauge, G., & Masters, D. G. (2020). A review of dystocia in sheep. *Small Ruminant Research*, 192, 106209.

Jayaganthan, P., Palanisamy, M., Prabakaran, V., Rajkumar, R., & Raja, S. (2020). Successful management of uterine torsion in a Kodi Aadu goat by modified Schaffer's method. *International Journal of Science, Environment and Technology*, 9(3), 485-488

Jones, E. M., Neef, A., Shearer, P. L., & Gunn, A. J. (2020). Hydroureteronephrosis and fetal mummification secondary to uterine torsion in a Merino ewe. *Australian Veterinary Journal*, 98(11), 529–532.

Klaus-Halla, D., Mair, B., Sauter-Louis, C., & Zerbe, H. (2018). Torsio uteri beim Rind: Therapie sowie Verletzungsrisiko für die Kuh und Prognosestellung für das Kalb (Uterine torsion in cattle: Treatment, risk of injury for the cow and prognosis for the calf, in German). *Tierärztliche Praxis Ausgabe G Grosstiere Nutztiere*, **46**, 143–149.

Kumar, K. P., Naidu, G. V., & Teja, A. (2016). A Case of Uterine Torsion in Ewe and its Correction by Adopting Schafer's Method. *The Indian Veterinary Journal*, **93**(9), 55–56.

Lane, J., Jubb, T., Shephard, R., Webb-Ware, J., & Fordyce, G. (2015). Priority list of endemic diseases for the red meat industries.

Mahal, J., Honparkhe, M., Ahuja, A., & Anand, I. (2020). Successful uterine detorsion with plank method and fetal delivery in a ewe. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, **8**(2), 864–865.

Mahmoud, D., Abdelhadi, F. Z., Khiati, B., Smail, N. L., & Abdelhadi, S. A. (2018). Etude des dystocies ovines et de la pertinence de la césarienne dans des élevages de la wilaya de Tiaret (Algérie). *Livestock Research for Rural Development*, **30**(11).

Majeed, A. F., Taha, M. B., & Azawi, O. I. (1993). Cesarean section in Iraqi Awassi ewes: A case study. *Theriogenology*, **40**(2), 435–439.

Mosdøl, G. (1999). Spontaneous vaginal rupture in pregnant ewes. *Veterinary Record*, **144**(2), 38–41.

Mosdøl, G. (1986). Keisersnitt på søye I alminnelig praksis. Indikasjoner og betydning for fertilitet (Indications for and fertility after cesarean section in the ewe in common practice, In Norwegian). *Norsk Veterinaertidsskrift*, **98**, 441–444.

Naidu, G. V. (2012). A case of uterine torsion in sheep. *Indian Journal of Animal Reproduction*, 33(2), 102–103.

Parkinson, T. J., Vermunt, J. J. & Noakes, D. E. (2019a). Approach to an Obstetrical Case. In D. E. Noakes, T. J. Parkinson & G. C. W. England (Eds), *Veterinary Reproduction and Obstetrics* (pp. 203-213). St Louis: W. B. Saunders.

Parkinson, T. J., Vermunt, J. J. & Noakes, D. E. (2019b). Prevalence, Causes and Consequences of Dystocia. In D. E. Noakes, T. J. Parkinson & G. C. W. England (Eds), *Veterinary Reproduction and Obstetrics* (pp. 214-235). St Louis: W. B. Saunders.

Parkinson, T. J., Vermunt, J. J. & Noakes, D. E. (2019c). Maternal Dystocia. In D. E. Noakes, T. J. Parkinson & G. C. W. England (Eds), *Veterinary Reproduction and Obstetrics* (pp. 236-249). St Louis: W. B. Saunders.

Periyannan, M., Selvaraju, M., Senthilkumar, K., Palanisamy, M., Gopikrishnan, D., & Varudharajan, V. (2021). Unusual incidence of uterine torsion in a mecheri ewe with bicornual twin pregnancy and its successful management. *The Pharma Innovation Journal*; 10(6), 1-3.

Phogat, J. B., Behl, S. M., Singh, U., & Singh, P. (2007). Uterine torsion in sheep: A case report. *Haryana Veterinarian*, 4, 110–111.

Phythian, C. J., Angell, J. W., Crilly, J. P., & Martin, A. D. (2019). Ewe Caesarean section: reviewing the evidence base and sharing cross-country experiences part one. *Livestock*, 24(2), 90-101.

Purohit, G. N., & Mitesh Gaur, M. G. (2014). Uterine torsion in buffaloes: a critical analysis. *Buffalo Bulletin*, 33 (4), 363-378.

Purohit, G. N., Barolia, Y., Shekhar, C., & Kumar, P. (2011). Maternal dystocia in cows and buffaloes: a review. *Open Journal of Animal Sciences*, 1(02), 41.

Schönfelder, A., & Sobiraj, A. (2005). ätiologische Aspekte der Torsio uteri beim Rind: Eine übersicht. *Schweizer Archiv Für Tierheilkunde*, 147(9), 397–402.

Scott, P. R. (2011). Uterine torsion in the ewe. *UK Vet Livestock*, 16(2), 37–39.

Scott, P. R. (2005). The management and welfare of some common ovine obstetrical problems in the United Kingdom. *The Veterinary Journal*, 170(1), 33–40.

Scott, P. R. (2012). Applications of diagnostic ultrasonography in small ruminant reproductive management. *Animal Reproduction Science*, 130(3–4), 184–186.

Scott, P. R. (1989). Ovine caesarean operations: A study of 137 field cases. *British Veterinary Journal*, 145(6), 558–564.

Sharun, K., & Erdoğan, G. (2019). A Review: Obstetrical Emergencies in Small Ruminants. *Alexandria Journal of Veterinary Sciences*, 62(1).

Skladany, J., Balascak, J., & Kiss, M. (1988). Uterus torsion-cause of obstruction of labor in sheep. *Monatshefte für Veterinarmedizin*, 43(6), 212–213.

Sobiraj, A. (1994). Geburtsschwierigkeiten bei Schaf und Ziege–Auswertung des Patientenaufkommens aus sieben Ablammperioden an einer geburtshilflichen Klinik. *Dtsch Tierärztl Wschr*, 101, 471–476.

Velladurai, C., Selvaraju, M., & Napoleon, R. E. (2017). Schaffer's method for the treatment of an ewe with uterine torsion. *The Indian Journal of Animal Reproduction*, 38(1), 64–65.

Voigt, K., Najm, N., Zablotzki, Y., Rieger, A., Vassiliadis, P., Steckeler, P., ... Zerbe, H. (2021). Factors associated with ewe and lamb survival, and subsequent reproductive performance of sheep undergoing emergency caesarean section. *Reproduction in Domestic Animals*, 56(1), 120–129.

Wehrend, A., Bostedt, H., & Burkhardt, E. (2002). The use of trans-abdominal B mode ultrasonography to diagnose intra-partum uterine torsion in the ewe. *The Veterinary Journal*, 164(1), 69–70.

Winter, A. (1999). Dealing with dystocia in the ewe. *In Practice*, 21(1), 2–9.

BÖLÜM III

Dişi Köpek Meme Tümörlerinde Biyobelirteçler

Buse ÖZTÜRK¹
Aleyna ÖZEL²
Barış GÜNER³

1. Giriş

Kanser, kontrolsüz anormal hücre çoğalmasıyla seyreden ve diğer dokulara metastaz yapabilen heterojen yapıli bir hastalıktır. Meme tümörleri kadınlarda dünya çapında yaygın bir insidense sahip olmakla birlikte hem insanlarda hem de köpeklerde en yaygın ölüm sebeplerindendir. (Schiffman & Breen, 2015). Dişi köpeklerde de en sık gözlenen tümör türü meme tümörleridir ve kötü huylu

¹ Arş. Gör., Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Balıkesir/Türkiye, Orcid: 0000-0003-2405-3572
buse.ozturk@balikesir.edu.tr

² Veteriner Hekim, Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Balıkesir/Türkiye, Orcid: 0009-0009-6254-0102 aleynaozel16@gmail.com

³ Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Balıkesir/Türkiye, Orcid: 0000-0001-6414-6752
baris.guner@balikesir.edu.tr

tümörlerin %40-50'sinden sorumludur (Lana, Rutteman & Withrow, 2007).

Köpeklerle insanlardaki meme yapısı birbirine karşı homolog bir yapıya ve benzer gelişim evrelerine sahiptir. İnsanlardaki meme tümörleri ile köpek meme tümörleri arasında biyolojik ve fizyopatolojik açıdan benzerlikler bulunmaktadır. Her iki canlıda da hastalığın nüksü ve akciğer başta olmak üzere çeşitli dokulara metastazı arasında da benzerlik bulunmaktadır. Bu gibi benzerlikler insanlar ve köpekler arasında karşılaştırmalı çalışma yapma imkânını ortaya çıkarmıştır. Bunlarla birlikte köpek meme tümörlerinde histolojik ve moleküler yapıdaki paralellikler köpeklerin insan meme tümörlerindeki çalışmalarda önemli bir model olmasını sağlamıştır (Abdelmegeed & Mohammed 2018; Kuppusamy & ark., 2019; Peña & ark., 2014).

Köpek meme tümörlerinde günümüze kadar genellikle etkili tedavi seçeneği cerrahi yöntem olmuştur. Malign tümör vakalarında genellikle kemoterapi veya radyoterapi uygulanmaktadır fakat hem tedavideki etkinliğin belirlenmesi sınırlıdır hem de maliyetli bir tedavidir. Bundan dolayı köpek meme tümörlerinde hastanın prognozu açısından erken tanı oldukça önemlidir. Bu noktada biyobelirteçler tümörün erken teşhisi ve tedaviye yanıtın izlenmesi açısından kilit role sahiptir (Cassali & ark., 2011; Kaszak & ark., 2018; Kristiansen & ark., 2016). Biyobelirteçler başta kan olmak üzere tümör dokusu gibi diğer dokularda ölçülebilen; hastalığın varlığı, tedavinin etkinliği ve prognozla ilgili bizlere fikir veren protein tabiatında moleküllerdir (Henry, 2010; Mobasheri & Cassidy, 2010). İnsan meme tümörlerinde tanı ve prognozda tümör biyobelirteçleri rol almaktadır ve köpek meme tümörleriyle olan

benzerlikleri sebebiyle köpek meme tümörleri de aynı maddeleri ekspre ettiği için aynı biyobelirteçlerin tespit edilmesi ve değerlendirilmesinin yapılabileceği düşünülmektedir (Peña & ark., 2014).

2. Köpeklerde Meme Tümörünün Etiyolojisi

Meme tümörünün etiyolojisinde yaş, genetik, ırk yatkınlığı, kısırlaştırma, hormonlar, çevresel etkenler, diyet, radyasyon gibi birçok faktör rol oynamaktadır (Marquardt & ark., 2003).

Hormonların vücuttaki gereksinimleri sabit değildir ve hormon seviyelerinin sürekli düzenlenmesi gerekmektedir. Hormonların sekresyonundaki düzensizlikler sonucunda homeostaz bozulmakta ve bazı değişiklikler kanserojenez etkiler gösterebilmektedir (Torres & ark., 2008). Bazı hormonlar bu durumlarda neoplastik sürecin başlamasına veya desteklenmesine neden olabilir ve hücre proliferasyonunu uyararak genetik değişikliklere yatkınlık sağlayabilmektedir (Torres & ark., 2008). Östrojen ve progesteron hormonları meme bezinin gelişiminde rol oynadıkları gibi tümör gelişiminde de etkin role sahiptir (Key & Pike, 1982; Selman & ark., 1994). Östrojenlerin bir görevi de nükleer proto-onkogenin transkripsiyonunu düzenlemektir (MacMahon, Cole & Brown, 1973; Dubik, Dembinski, & Shiu, 1987). Eksojen progesteron tedavileri ya da hormonun salınımındaki artış da tümör gelişiminde etkili olabilmektedir. Progesteron uygulaması yapılan köpeklerde; hiç progesteron uygulanmayanlara göre meme tümörü gelişme riski daha fazladır. Meme tümöründe görülen bazı enzimlerin progesteron mekanizmasında rol alması hormonun meme tümörü gelişiminde etkili olduğunun bir göstergesidir (Gobello & Corrada, 2001; Momont & Barber, 2003;

Munson & Moresco, 2007). Meme tümöründe progesteronun etkisi memedeki lokal büyüme hormonunun gen ekspresyonundaki artışa neden olmasıdır. Büyüme hormonu gerek direkt gerekse insülin benzeri büyüme faktörü I'nin (IGF-I) salınımını artırarak indirekt olarak dokudaki büyümeyi stimüle eder (Selman & ark., 1994; Mol & ark., 1997; Mol & ark., 1999). İnsülin benzeri büyüme faktörü I ise tümör gelişimini destekleyici etki gösterir (Khandwala & ark., 2000; Zumkeller, 2001). Bu sebeple östrojen ve progesteron hormonlarına maruziyet tümörün görülme sıklığını artırır ve kısır olmayan hayvanlarda meme tümörü kısırlaştırılmış hayvanlardan 3-7 kat daha fazla görülme oranına sahiptir (Alenza & ark., 2000).

Melatonin hormonu başlıca epifiz bezi olmak üzere retina, deri, kemik iliği, gastrointestinal sistem gibi pek çok dokudan sentezlenen biyokimyasal bir moleküldür (Sanchez-Barcelo & ark., 2017). Köpeklerde melatonin hormonu günlük döngüye ve mevsime bağlı olarak sentezlenerek belli seviyelerde seyrederek. Bu duruma göre hormonun seviyesi gündüzden ziyade gece daha yüksekken yine mevsimsel olarak sonbahar kış aylarında daha yüksektir ve bu faktörlerin etkisinde 2-13 pg/ml aralığında seyrederek (Thomovsky & ark., 2019; Zań & ark., 2013). Melatonin sirkadiyen ritmin düzenlenmesi ve antioksidan etkisinin yanı sıra onkostatik bir etkiye de sahiptir ve tümör hücreleri üzerinde antiproliferatif, antianjiyogenik, pro-apoptotik ve antioksidan etki gösterir (Hill & ark., 2015; Ramos & ark., 2015) Melatonin hormonunun, insanlarda meme bezi gelişimini kontrol ettiği ve hormon kaynaklı meme tümörlerinin oluşumundan sorumlu bazı hipofiz ve gonadal hormonları aşağı regüle ettiği bildirilmiştir. Ayrıca, melatoninin direkt tümör hücrelerine etki ederek, çoğalma hızlarını

etkileyebildiği görülmüştür (Cos & Sanchez-Barcelo, 2000). Melatonin hormonunun vücutta etki göstermesini sağlayan ve tüm dokularda bulunan MT1 ve MT2 olmak üzere 2 tane reseptörü bulunmaktadır (Hill & ark., 2015; Ramos & ark., 2015) Meme tümörü üzerinde melatoninin etkisi de bu reseptörlere bağlanması aracılığıyla gerçekleşmektedir (Grant & ark., 2009; Lai & ark., 2009). Melatonin ovaryumlardan üretilen östradiolün öncül moleküllerini inhibe eder ve bu yolla östrojenin meme dokusu üzerindeki mitojenik etkisini azaltır (Jablonska & ark., 2013).

Yaş meme tümörlerinin etiyolojisinde rol alan önemli faktörlerden biridir ve artan yaşla birlikte köpeklerde meme tümörünün görülme sıklığı da artmaktadır. Hastalık iki yaşından küçük köpeklerde nadiren gözlenmekle birlikte 6-7 yaşlarındaki köpeklerde tümörün görülme oranı artmaya başlar ve 8-11 yaş aralığındaki köpeklerde en yüksek insidense sahiptir (Sontas & ark., 2011). Meme tümörünün görülme sıklığı yapılan araştırmalar sonucunda 1-4 yaşındaki hayvanlarda %4, 4-8 yaş aralığındaki hayvanlarda %29, 8 yaşın üzerindeki hayvanlarda ise %67 olarak belirlenmiştir (Boldizsar & ark., 1992). Meme tümörü vakalarında hayvanlara dışarıdan hormon uygulamalarının yapılmadığı durumlarda 5 yaşın altındaki köpeklerde tümörün görülmesi oldukça nadirdir (Sorenmo & ark., 2011). Yaş ve tümör malignitesi açısından yaşı genç köpeklerde yaşlı köpeklere kıyasla bening meme tümörü gelişme olasılığı daha fazladır (Goldschmidt, Shofer & Smelstoys, 2001). Yapılan bir çalışmada bening meme tümörüne sahip olan köpeklerin yaş ortalaması 8,5 malign meme tümörüne sahip olanların yaş ortalaması 9,5 olarak bildirilmiştir (Stockhaus & ark., 1999).

Meme tümörleri bazı ırklarda daha sık gözlenirken bazı ırklarda daha nadir gözlenmektedir. Bu risk farklılıklarında genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (Haga & ark., 2001). Yapılan bazı çalışmalarda yüksek risk altındaki belli ırkların bazı soy ya da ailelerinde genetik faktörlerin daha çok etkili olduğu bildirilmiştir (Brønden & ark., 2010; Goldschmidt, Shofer & Smelstoys, 2001; Moe, 2001). Bir genelleme yapılacak olursa küçük ırk köpeklerde meme tümörü görülme sıklığı daha fazladır ama büyük ırkların bazıları da yüksek insidense sahiptir. Safkan köpek ırklarında da meme tümörü gelişme riski melez ırk köpeklerle göre daha fazladır (Sorenmo, Worley & Goldschmidt, 2013). Köpek ırklarından Cocker Spaniel, İngiliz Springer Spaniel, Labrador Retriever, Samoyed, Pointer, İngiliz Setter, İrlanda Setteri, Dachshund, Alman Çoban Köpeği, Yorkshire Terrier, Maltese, Minyatür Poodle ve Toy Poodle meme tümörü açısından yüksek risk altındaki ırklardır (Moe, 2001; Novosad, 2003). Daha düşük risk grubundaki köpek ırkları ise Collie ve Boxer ırkı köpeklerdir (Moe, 2001). Meme tümörünün gözleendiği en nadir köpek ırkı ise Chihuahua'lardır (Jitpean & ark., 2012).

Beslenme düzeni ve obezite meme tümörlerinde hazırlayıcı rol oynayan etiyolojik bir faktördür. Hayvanlarda diyet programında kırmızı etin ağırlıklı olması ve hazır mama yerine ev yapımı mamaların kullanılması hastalık açısından risk oluşturmaktadır (Sonnenschein & ark., 1991; Perez-Alenza & ark., 1998). Köpeklerde domuz ve sığır eti ağırlıklı ve tavuk etinin az olduğu beslenme düzeninde yüksek kolesterol içeren bu proteinler tümör oluşumunu hızlandıran bir etkiye sahiptir (Perez-Alenza, Tabanera & Peña, 2001). Meme tümörü gelişme riskinin yapılan bir çalışmada

9-12 aylık yaş aralığındaki zayıf köpeklerde düşük olduğu; obez olan veya yüksek yağ ağırlıklı bir diyetle beslenen köpeklerde bu riskin arttığı bildirilmiştir (Sonnenschein & ark., 1991). İnsanlarda obezitenin ve yağ oranı yüksek diyetlerin hiperinsulinemiye, insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyesinde artışa ve serum cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyesinde azalmaya neden olmasıyla serumdaki serbest östrojen seviyesi artmakta ve bunun meme kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir. Köpeklerde bu faktörlerin risk oluşturmasının aynı mekanizmalar aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (La Guardia & Giammanco, 2001).

Kısırlaştırılmamış hayvanlarda gebe kalmama ve özellikle yalancı gebelik olmak üzere seksüel siklustaki bozukluklar da meme tümörü riskini arttırmaktadır (Fidler & ark., 1966). Meme tümörüne sahip köpeklerin %51 inde yalancı gebelik olgusunun da bulunduğu ve %41'inde ise asemptomatik yalancı gebelik şekillendiği bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Gebeliğin ise tam tersine tümör oluşumunu önleyici bir etki gösterdiği ve doğum yapmamış köpeklerde meme tümörü gelişiminin %52,6 olduğu bildirilmiştir (Fidler & ark., 1966; Karayannopoulou, Kaldrimidou & Dessiris, 1990).

Genetik açıdan etiyolojide insanlarda gözlendiği gibi genellikle tümör baskılayıcı p53 geni mutasyonu ve bununla birlikte tümör gelişiminde etkili olan breast cancer A (BRCA), insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) gibi birçok gen meme tümörünün gelişiminde rol oynamaktadır (Sorenmo, 2003).

Radyasyon da meme tümörlerinin oluşumunda etkili bir diğer faktördür. Yüksek doz radyasyona maruz bırakılan köpeklerde

yapılan çalışmada memede hiperplazi ve neoplaziler şekillendiği bildirilmiştir (Book & ark., 1983).

Şehirlerde yaşayan köpeklerde meme tümörünün görülme olasılığı doğada yaşayanlara göre çok daha fazladır. Doğada yaşayan köpeklerle kıyaslandığında da evde yaşayan köpeklerde bu risk daha yüksektir (Munson & Moresco, 2007).

2.2. Köpeklerde Meme Tümörünün Yaygınlığı

Köpeklerde meme tümörleri deri tümörlerini takiben en sık gözlenen ikinci tümörlerdir (Rivera & von Euler, 2011). Diğer türlerdeki dişi evcil hayvanlarla kıyaslandığında dişi köpeklerde meme tümörü gelişme riski çok daha fazladır (Schneider, 1970; Brodey, Goldschmidt, & Roszel, 1983). Köpeklerdeki meme tümörü tümöral olguların %13,4'ünü oluştururken bu oran kısırlaştırılmamış dişi köpeklerde %41,7'dir (Dorn & ark., 1968). Dişi köpeklerdeki malign meme tümörlerinde insidens %53'tür (Moe, 2001; Santos & ark., 2013). Erkek köpeklerde ise meme tümörü insidensi yaklaşık olarak %1'dir (Saba & ark., 2007).

2.3. Köpeklerde Meme Tümörünün Sınıflandırılması

Köpeklerde gözlenen meme tümörleri heterojen bir yapıya sahiptir ve çeşitli şekillerde sınıflandırılmaları yapılabilmektedir (Sleeckx & ark., 2011). Histopatolojik olarak yapılan ilk sınıflandırma 1974 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılmış ve 1999 yeniden düzenlenmiştir (Misdorp, Else & Hellmen, 1999). Goldschmidt & ark., 2011'de bu sınıflandırmayı yeniden düzenleyerek köpek meme tümörlerini 8 ana başlık altında toplamışlardır (Tablo 1).

Tablo 1. Meme Tümörlerinin Histolojik Sınıflandırması
(Goldschmidt & ark., 2011).

A.Malign Epitelyal Tümörler 1.Karsinom- in situ 2.Karsinom- basit a)Tubuler b)Tubulopapiller c)Kistik papiller d)Kribriform 3.Karsinom- mikropapiller invaziv 4.Karsinom- solid 5.Komedokarsinom 6.Karsinom- anaplastik 7.Kompleks adenom/miks tümörün içinde gelişen karsinom 8.Karsinom- kompleks tip 9.Karsinom ve malign miyoepitelyom 10.Karsinom- miks tip 11.Duktal karsinom 12.İntraduktal papiller karsinom	E. Benign Tümörler 1. Adenom 2. İntraduktal papiller adenom 3. Duktal adenom 4. Fibroadenom 5. Miyoepitelyom 6. Kompleks adenom 7. Benign miks tümör
B. Malign Epitelyal Tümörler - Özel Tipler 1.Skuamöz (yassı) hücreli karsinom 2.Adenoskuamöz karsinom 3.Musinöz karsinom 4.Yağ hücreli (sekretörik) karsinom 5.Mekik hücreli karsinom 6.Yangısal karsinom	F. Hiperplazi/ Displazi 1.Duktal ektazi 2.Lobuler hiperplazi (Adenozis) 3.Epitelyozis 4.Papillomatozis 5.Fibroadenomatöz değişiklikler 6.Jinekomasti
C. Malign Mezenşimal Tümörler 1.Osteosarkom 2.Kondrosarkom 3.Fibrosarkom 4.Hemanjiosarkom 5.Diğer sarkomlar	G. Meme başı tümörler 1.Adenom 2.Karsinom 3.Epitel infiltrasyonlu karsinom
D. Karsinosarkomlar- Malign Miks Tümörler	H. Meme başının hiperplazisi/ displazisi 1.Meme başı derisinin melanozu

Köpeklerde görülen meme tümörlerinin çoğunluğu epitelyal kökenlidir; mezenşimal kökenli tümörlere ise nadiren

rastlanmaktadır. Bazı tümörler ise hem epitelyal hem miyoepitelyal kökenlidir (Sorenmo, 2003). Meme tümörlerinin %50'si malign karakterdeki tümörlerden oluşmaktadır (Argyle, Turek & Mac Donald, 2008). Malign tümörler içinde köpeklerde en çok gözlenen meme tümörü karsinomlardır (Misdorp, 2002; Argyle, Turek & Mac Donald, 2008). En sık gözlenen karsinom türleri adenokarsinom, solid karsinom, papiller karsinom ve karsinosarkomdur. Bening meme tümörlerinde en sok gözlenenler ise fibroadenom, basit adenomlar, duktal papillomlar ve miks bening tümörlerdir (Salas & ark., 2015; Reddy & ark., 2009).

Meme tümörleri WHO tarafından belirlenen tümör boyutu, lenf düğümlerine tutulum durumu ve metastaz varlığına bakılarak da klinik olarak evrelendirilmektedir. Klinik olarak birden daha fazla meme tümörüne sahip canlılarda derecelendirmede (Tablo 2 ve Tablo 3) en büyük malign tümör esas alınmaktadır (Owen, 1980).

Tablo 2. *Dünya Sağlık Örgütü' nün belirlediği TNM Kısaltmaları (Owen, 1980).*

T: Tümör boyutu (a: fikse değil, b: deriye fikse, c: kasa fikse)	T0: Tümör yok
	T1: < 3 cm (a,b,c)
	T2: 3-5 cm (a,b,c)
	T3: > 5 cm (a,b,c)
	T4: Her boyutta tümör, yangısal karsinom
N: Bölgesel lenf yumrusu metastazı (a: fikse değil, b: fikse)	N0: Bölgesel lenf yumrusuna yayılma yok
	N1: İpsilateral lenf yumrusu metastazı (a,b)
	N2: Bilateral lenf yumrusu metastazı (a,b)
M: Uzak organlara metastaz	M₀: Uzak metastaz yok
	M1: Uzak metastaz var

Tablo 3.*Dünya Sağlık Örgütü'nün Meme Tümörlerinde Klinik Evre Sınıflandırılması (Owen, 1980).*

Evre I	T1 (a,b,c)	N ₀	M ₀
Evre II	T ₀ T1 (a,b,c) T2 (a,b,c)	N1 N1 N ₀ veya N1 (a)	M ₀
Evre III	T2 (a,b,c) Tüm T' ler	Tüm N' ler Tüm N (b)' ler	M ₀
Evre IV	Tüm T' ler	Tüm T' ler	M1

2.4. Köpeklerde Meme Tümörünün Klinik Bulguları

Meme tümörleri köpeklerde genellikle hasta sahibinin meme lobu ya da loplarda şişkinlik ve kitle gözlemlenmesiyle tespit edilmektedir. Bu kitleler köpeklerde meme zincirindeki loplardan herhangi birinde görülebilmekle birlikte büyük çoğunlukla kaudal meme loplarda şekillenmektedir. Bu kitleler birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilen çeşitli boyutlarda olabilmektedir (Hedlund, 1997; Morrison, 1998). Tümöral kitle boyut olarak küçük ya da büyük; sabit ya da serbest, tek ya da çok sayıda ve ülserli olabilmektedir (Marconato & ark., 2009; Perez-Alenza, Tabanera & Peña, 2001). Metastaz şekillenmeyen olgularda çoğunlukla klinik bulgular normaldir. Metastaz şekillenen olgularda tümörün metastaz yaptığı organa göre değişen topallık, dispne, öksürük gibi metastaz yerine bağlı klinik bulguların yanı sıra letarji, kilo kaybı, lenf yumrularında büyüme gibi genel bulgular gözlemlenmektedir (Misdorp, 2002; Sorenmo, 2003). Köpek meme tümörlerinde genellikle lenfatik yolla metastaz şekillense de venöz yolla metastaz da görülebilmektedir. Meme tümörü vakalarının ortalama %50'si bölgesel lenf düğümlerine metastaz yapmaktadır. Lenfatik yolla yayılımda göğüse giden ince lenf damarları akciğer metastazlarına; abdomene giden damarlarda karaciğer başta olmak

üzere diğer paraneoplastik organlarda metastazlara sebep olmaktadır. Köpek meme tümörlerinde en sık akciğer metastazları gözlenmekle birlikte klinik olarak kemik metastazları da gözlenebilmektedir (Baba & Catoi, 2007; Gray & ark., 2020).

İnflamatuvar karsinomlarda ise güçlü bir yangısal yanıt söz konusudur ve bu vakalarda hastalığı akut mastitten ayırmak ilk başta güç olabilmektedir. Bu durumda lokal olarak etkilenen memede şişlik, ödem ve ağrı; hayvanda ise letarji, anoreksi ve kilo kaybı gözlenmektedir (Marconato & ark., 2009; Perez-Alenza, Tabanera & Peña, 2001).

2.5. Köpeklerde Meme Tümörü Tanısı

2.5.1. Anamnez ve Klinik Muayene

Köpeklerde meme tümöründe tanının ilk evresi hayvanın anamnezi ve klinik muayenesini içermektedir. Anamnezde hasta sahibine hastanın yaşı, kitlenin ilk fark edildiği zaman ve o zamandan sonraki gelişim süreci, herhangi bir uygulamanın yapıp yapılmadığı, köpeğin kısırlaştırılma durumu ve gebelik öyküsü gibi reproduktif durumların bilgisi, hayvana daha öncesinde eksojen hormon uygulamalarının yapılma durumu ile ilgili etiyolojik faktörleri içine alan soruların yönlendirilmesi gerekmektedir. Daha sonra yapılacak klinik muayene ile hem hayvanın genel durumu belirlenmeli hem de kitlenin bulunduğu meme lobu ya da loplari dâhil olmak üzere tüm meme loplariinin inspeksiyon ve palpasyonla değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu muayenede kitle ya da kitlelerinin boyutu belirlenmeli, yangı ve ülser belirtilerinin varlığına bakılmalı ve kitlenin deri ya da diğer dokularla bağlantısının olup olmadığı incelenmelidir. Meme tümörleri meme hattındaki herhangi bir meme

lobunda görülebilmekte fakat klinik olarak çoğu kitle caudal loplarda gözlenmektedir. Aynı zamanda tek bir meme lobunda ya da birden fazla lopta bulunabilmelerinin yanı sıra bir meme lobunda birden fazla kitle şeklinde de gözlenebilmektedir. Tümörün türüne ve teşhisin koyulduğu evreye göre bu kitleler birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilen küçük ya da büyük, sınırlı ya da invaziv, ülseratif ve bazı olgularda yangı belirtileriyle birlikte gözlenebilmektedir (Hedlund, 1997; Hellmen & ark., 1993; Misdorp & Hart, 1976; Morrison, 1998). Aynı zamanda bölgedeki lenf yumrularının da muayenesinin yapılması gerekmektedir (Gobello & Corrada, 2001; Sorenmo, 2003). Normalde herhangi bir hastalığın bulunmadığı durumlarda köpeklerde süperfisiyel ve aksiller inguinal lenf düğümleri palpasyonda ele gelmez fakat meme tümörlü köpeklerde lenf yumrularına metastaz durumunda bu lenf düğümleri palpasyonda büyümüş olarak gözlenmektedir (Romagnoli, 2005).

Meme tümörü açısından kitlenin klinik durumu malign ya da bening olma durumuyla ilgili bir fikir sağlayabilmektedir (Gobello & Corrada, 2001; Momont & Barber, 2003; Sleeckx & ark., 2011). Muayene esnasında tespit edilebilecek diğer dokulara invazyon, tümörün boyutu ve hızlı gelişimi, ülserasyon ve yangı belirtileri tümörlerde malignitenin özellikleri içerisinde yer almaktadır. Yine de bu bulgulara bakarak tümörün malignitesi ile ilgili kesin bir kanıda bulunmak doğru değildir çünkü meme dokusunda gözlenen displazi, hiperplazi, adenom ve karsinomlar çok farklı morfolojik yapılarla olabildikleri için ayrımını yapmak bazı olgularda oldukça güç olabilmektedir (Perez-Alenza & ark., 1998).

2.5.2. Patolojik Tanı

Köpeklerde meme tümörünün tanısında altın standart histopatolojik incelemedir. Histopatolojik inceleme için biyopsi örneği alınmalıdır. Bu amaçla cerrahi biyopsi veya ince iğne aspirasyon biyopsisi kullanılmaktadır. Histopatolojik tanı cerrahi tedaviyi değiştirmeyeceği için genellikle eksizyonel biyopsi tanı için iyi bir seçenektir; operasyonda alınan tümöral kitlenin operasyon sonrasında patolojik muayenesi yapılmaktadır. Birden fazla tümöral kitlenin bulunduğu olgularda ise farklı tümör tipleri birarada bulunabileceği için kitlelerin hepsinden örnek alınarak ayrı inceleme yapılmalıdır (MacEwen & Withrow, 1996; Misdorp, 2002; Momont & Barber, 2003; Sleekx & ark., 2011; Sorenmo, 2003). Histopatolojik muayenede gözlenen çekirdek/stoplazma oranının çekirdeğin büyümesine bağlı artışı, hücrelerin şekil ve büyüklüklerindeki farklılığın artması, anizositozis, çekirdek membranı ve sitoplazma membranındaki bozulmalar, dev çekirdekli hücreler, artmış mitotik aktivite malignitenin göstergesidir (Dutra & ark., 2004). Malign meme tümörlerinde önemli bir diğer kriter tümöral dokunun deri ve yumuşak dokuya infiltrasyonu ile damar invazyonudur. Aynı zamanda malign tümörlerde bening tümörlere kıyasla nekroz gözlenmektedir (Misdorp, 2002, Yamagami & ark., 1996). Köpek meme tümörlerinde bazal membranın yıkımı ya da bazal membranda meydana gelen bozulmalar da malignite için önemlidir (Benazzi & ark., 1993).

İnce iğne aspirasyon tekniği de biyopsi için kullanılabilir ve sitolojik incelemesi yapılabilir. Sitolojik muayenenin ekonomik, hızlı sonuç veren ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması gibi avantajları bulunmaktadır. Bu incelemede malignite açısından

çekirdek/sitoplazma oranının yüksek olması, nükleer dev formlar, nükleer sayı ve boyuttaki değişiklikler, nükleer şekil ve boyutta anormallikler önemli kriterlerdir (Dolka & ark., 2018; Simon & ark., 2009). Yapılan eski çalışmalarda köpeklerde meme tümörünün yapısındaki heterojenlik ve tümöral kitlenin farklı alanlarındaki hücre morfolojisinin değişken yapısı sebebiyle sitolojik tanının yetersiz olduğu dile getirilmektedir. Simon & ark., (2009) köpeklerde meme tümörünün tanısı üzerine yaptıkları bir çalışmada hem histopatolojik muayene yöntemini hem de sitolojik muayene yöntemini kullanarak meme tümörlerinin tanısını koymak için her bir tümörden en az dört örnek alarak heterojen yapıdaki bu tümörlerde farklı alanların değerlendirilmesini sağlamışlardır. Bu çalışmanın sonucunda malignite tanısı için %88 duyarlılık ve %96 özgüllük sonucuna ulaşmışlardır. Yapılan yeni çalışmalarla ise kitleden hazırlanan farklı preparatların incelenmesiyle sitolojik tanının doğruluğunun arttığı ifade edilmektedir (Simon & ark., 2009).

2.5.3. Görüntüleme Yöntemleri

Köpeklerde meme tümörü varlığında metastazların varlığını saptamak için radyografi ve tomografi; tümöral kitlenin iç yapısını görüntülemek ve özellikle abdominal metastazları saptamak için ise ultrasonografi gibi görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır (Glasspool & Evans, 2000). Köpek meme tümörlerinde uzak bölgelere metastazın en sık gözlendiği organ akciğerlerdir (Fidler & Brodey, 1967). Akciğerlerdeki metastaz varlığının değerlendirilmesi için hastanın thoraks bölgesinin 3 yönlü radyografisi alınmalıdır (Otoni & ark., 2010). Metastaz varlığında lezyonların radyografide tanımlanabilmesi için minimum 5-7 mm boyutunda olması gerekir

(Kealy & McAllister, 2005; Nemanic, London & Wisner, 2006). Bu metastazik lezyonlar çoğunlukla iyi sınırlanmış, dairesel ve radyoopaktır fakat iyi sınırlanmamış nodüler lezyonlar veya akciğerde patolojik bir bulgu göstermeksizin pleural efüzyon şeklinde de görüntülenebilmektedir (Johnston, 1993; Kealy & McAllister, 2005; Nemanic, London & Wisner, 2006; Otoni & ark., 2010). Bu boyutlardan daha küçük minimum 1mm çapa dek olan metastazik odakların belirlenmesinde ise bilgisayarlı tomografiden yararlanılabilmektedir (Nemanic, London & Wisner, 2006; Otoni & ark., 2010). Ultrasonografik muayene ise son yıllarda hastalığın tanısı, iyi ya da kötü huylu tümöre dair bulguların saptanması ve operasyon öncesi prognozun belirlenmesinde kullanılmaktadır (Marquardt & ark., 2003). Ultrasonografi muayenesinde kitlenin homojenliği, ekojenitesi ve sınırları ile birlikte kitlenin diğer dokularla bağlantısının varlığı ve lenf düğümlerinin durumu ele alınmaktadır (Marquardt & ark., 2003). Yapılan muayenede elde edilen verilere göre malign ve benign tümör ayrımının doğruluk payı yapılan çalışmalarda %45,7 olarak belirlenmiştir (Marquardt & ark., 2003). Metastaz açısından şüpheli abdominal organların muayenesi de ultrasonografi ile değerlendirilmektedir (Sorenmo & ark., 2011).

2.5.4. Köpeklerde Meme Tümörü Biyobelirteçleri

Tümör hücreleri antijen denilen tümörle ilişkili spesifik proteinleri ekspre ederler ve bu antijenler tümöre sahip hastaların serumunda, dokularında veya idrarında normalden farklı yoğunluklarda tespit edilebiliyorlarsa biyobelirteç olarak nitelendirilmektedir. Biyobelirteçler başta kan olmak üzere tümör dokusu gibi diğer dokularda ölçülebilen; hastalığın varlığı, tedavinin etkinliği ve prognozla ilgili fikir veren protein tabiatında

moleküllerdir. (Henry, 2010; Mobasheri & Cassidy, 2010). Tümör biyobelirteçleri tümör riskinin belirlenmesi, tümörün erken tanısı, hastalığın nüksü ya da ilerlemesi gibi durumlarda kullanılmaktadır (Schrohl & ark., 2003).

Biyobelirteçler insan hekimliğinde meme tümörünün teşhisi ve tedavinin takibinde önemli yere sahiptir. Köpek meme tümörlerinin de insan meme tümörlerine benzer immunhistokimyasal yapıları olması nedeniyle aynı maddeleri ekspre ettiği ve aynı biyobelirteçlerin tespit edilebileceği düşünülmektedir (Peña & ark., 2014).

2.5.4.1. Hormon Reseptörleri

Dişi canlılarda östrojen ve progesteron genital sistem ve meme bezi dâhil olmak üzere birçok dokunun büyüme ve gelişmesinde rol oynamakla birlikte karsinogenezde de rol almaktadır (Kim & ark., 2014). Östrojen ve progesteron köpek meme tümörlerinde üzerinde en sık çalışılan biyobelirteçlerden birisidir (Caceres & ark., 2016; Dolka & ark., 2011; Yip & Rhodes, 2014). Kadınlarda meme kanserinde bilinen en eski biyobelirteçlerden olan östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) en güvenilir prognostik belirteçlerden birisidir ve HER-2 ekspresyonu ile birlikte insan meme kanserinin evresini tahmin etmek için kullanılmaktadır (Timmermans-Sprang & ark., 2017; Yip & Rhodes, 2014).

Köpek meme tümörlerinin çoğunda ER ve PR ekspresyonu mevcuttur (Kim & ark., 2014). ER ve PR'ler yalnızca epitelyal tümör hücrelerinde bulunmaktadır (Spoerri & ark., 2015). Veteriner tıp alanında yapılan bazı çalışmaların sonucunda iyi huylu

tümörlerde resptörlerden biri ya da her ikisinin de ekspresyonunun kötü huylu tümörlere kıyasla daha çok olduğu ve ekspresyonun prognoz açısından olumlu olduğu belirtilmiştir (Mainenti & ark., 2014; Millanta & ark., 2005; Nieto & ark., 2000). Yapılan bir çalışma sonucunda ER- ve PR+ olan tümörlerin her iki reseptör açısından pozitif (ER+ ve PR+) olan tümörlere kıyasla daha kötü klinik sonuçları olduğu; her iki reseptör açısından negatif (ER- ve PR-) olan tümörlerin ise prognoz açısından en kötüsü olduğu bulunmuştur (Kim & ark., 2014). Başka bir çalışmada ER+ ve/veya serum östrojen konsantrasyonu yüksek olan meme tümörlü köpeklerin operatif tedavisi sırasında kısırlaştırılmalarının metastaz yapmadan daha uzun süre yaşamlarına devam etmelerine imkân sağladığı gösterilmiştir (Sorenmo & ark., 2019).

2.5.4.2. Metastazik Potansiyelle İlgili Biyobelirteçler

2.5.4.2.1. Epitelyal-Kadherin (E-kadherin)

Kadherinler asıl görevleri dokunun fizyolojik yapısını korumak olan hücre-hücre adezyonlarında rol alan transmembran glikoproteinleridir. İşlevlerini yerine getirememeleri karsinogenezde rol almalarına neden olabilmektedir (Kaszak & ark., 2020). Kadherinler arasında en sık incelenen epitelyal-kadherin (E-kadherin)'dir (Matos & ark., 2006). E-kadherin epitelyal dokudaki meme bezinde bulunmakta ve meme bezinin yapısal bütünlüğünü korumaktadır (Andrews, Kim & Hens, 2012).

İnsan meme tümörlerinde aşağı regüle olmuş E-cadherin ekspresyonu yüksek tümör histolojik derecesi, tümör boyutu ve lenf nodu tutulumuyla ilişkilidir ve prognoz açısından olumsuz olarak belirtilmektedir. Bu biyobelirtecin ekspresyonundaki kayıp ise

tümöral ilerlemede oluşan epitelyal-mezenkimal geçişin sinyali olmakla birlikte artmış hücre göçü ve invazyonla ilgilidir (Li & ark., 2017).

Veteriner tıpta ise köpek meme tümörlerinin büyük bir kısmı epitelyal kökenlidir ve E-kadherin ekspresyonundaki azalma tümörün malignitesi, tümörün gelişimi ve ilerlemesi, kısa sağkalım ve metastazların agresifliği ile ilişkilendirilmektedir (Matos & ark., 2006; Nowak, Madej & Dziegiel ., 2007; Peña & ark., 2014). Köpek meme karsinomlarında immünohistokimyasal analizler E-kadherin ekspresyonunun azaldığını göstermektedir. Bu durum köpek meme karsinomlarındaki yüksek mitotik aktivite, tümör invazyonu ve lenf nodu yayılımı ile tümöral kitlenin büyük olması gibi klinik durumla ilişkilendirilmektedir (Asproni & ark., 2015; Brunetti & ark., 2003; Gama, Alves & Schmitt, 2008; Matos & ark., 2006).

2.5.4.2.2. Karsinoembriyogenik Antijen (CEA)

Karsinoembriyogenik antijen (CEA) gastrointestinal mukoza hücreleri tarafından sentezlenen, epitelyal hücre membranlarında az miktarlarda bulunan bir glikoproteindir. CEA hücre içi adezyonda rol oynamaktadır. CEA insan meme tümörlerinde ilk tanımlanan biyobelirteçlerden olmakla birlikte günümüzde kanser antijeni (CA) 15-3 biyobelirteciyle birlikte insan meme tümörlerinde en sık kullanılan biyobelirteçtir (Ledecy & ark., 2013). CEA'nın aşırı ekspre edilmesi tümörün derecesi, kitlenin boyutu ve lenf yumrularına yayılım gibi klinik tümör özellikleriyle ilişkilendirilmektedir (Shao & ark., 2015). Metastaza sahip meme tümörlü kadınlarda CEA'nın kan seviyesindeki değişiklikleri ile tedavinin yanıtı arasında pozitif korelasyon gözlenmektedir. Bu

biyobelirteç tümörün metastaz ve nüksünün erken fark edilmesinde yararlı olmaktadır (Di Gioia & ark., 2016; Stieber & ark., 2015).

Veteriner tıpta ise CEA'nın köpeklerdeki dokularda da bulunduğunu gösteren birkaç çalışma mevcuttur (Campos & ark., 2012; Ledecy & ark., 2013). Yapılan bir çalışmada meme karsinomlu köpeklerde CEA'nın kan serumundaki yoğunluğunun sağlıklı olan köpeklerdekine kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir ve CEA yoğunluğunun tümörün derecesi, kitlenin büyüklüğü ve metastaz durumu ile pozitif korelasyon içinde olduğu belirtilmiştir (Senhorello & ark., 2019).

2.5.4.2.3. CA 15-3

CA 15-3 müsin 1 (MUC 1) geninin bir ürünü olup apikal plazma membranında ekspre edilen transmembran bir glikoproteindir (Manuali & ark., 2012). Dokulardaki malign değişimler ve ilgili hücrelerin yapısındaki değişiklikler dolaşımında bu biyobelirtecin artışına sebep olmaktadır. Bu sebeple CA 15-3 meme karsinomunda kullanılabilecek önemli bir tümör biyobelirtecidir (Kausitz & Altaner, 2003). Müsin 1 geni kitlede maligniteye dönüşüm esnasında antiadeziv bir molekül gibi davranmakta ve malign hücrelerin birbirinden ayrılmasına yol açmaktadır. Böylece tümörlerde invazyon ve metastazı arttırmış olmaktadır (Kaszak & ark., 2018).

İnsan meme tümörlerinde CA 15-3 adenokarsinomlarda genellikle çok fazla eksprese edilmektedir (Manuali & ark., 2012). Bu biyobelirteç insan meme tümörlerinde tedavinin sonuçlarını değerlendirmek ve metastaz ile nüks durumlarını tespit etmek için iyi bir biyobelirteçtir. Ekspresyonu kitlenin büyüklüğü, tümörün

derecesi ve lenf yumrularını yayılım gibi özelliklerle pozitif korelasyon göstermektedir (Pedersen & ark., 2013).

Köpeklerde CA 15-3'nın hem sağlıklı dışı köpeklerin meme dokusunda hem de köpeklerin tümörlü meme dokularında ekspresyonu tespit edilmiştir. Yapılan bir araştırmada biyobelirtecın tümörün derecesiyle pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Grade I karsinomlara kıyasla grade II ve grade III karsinomlarda CA 15-3'ün ekspresyonunun daha fazla olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda biyobelirtecın yüksek ekspresyonu kötü prognoz ve klinik evreyle ilişkilendirilirken; kitlenin boyutu, deri ülserasyonu, nekroz ve inflamasyonla biyobelirteç arasında ilişki olmadığı belirlenmiştir (Manuali & ark., 2012).

2.5.4.3. Tümör Hücresinin Proliferasyonu ve Apoptozuyla İlgili Biyobelirtçeler

2.5.4.3.1. Ki-67

Ki-67 interfaz ve mitoz bölünme sırasında hücre çekirdeğinde tespit edilebilen nükleer bir proteindir. Hücre döngüsünde G0 fazında saptanamaz fakat G1 fazında tespit edilmektedir ve G2 ve S fazlarında ekspresyonu artmaktadır; M fazında en yüksek ekspresyona sahiptir. Mitoz bölünme sonrası ekspresyonu kaybolmaktadır (Emi Tokuda & ark., 2017; Queiroga & ark., 2011).

İnsanlarda hücre proliferasyonunun yaygın kullanılan bir biyobelirteçidir. İnsan meme tümörlerinde biyobelirtecın ekspresyonu kanserin progresyonuyla pozitif korelasyon içindedir (Araújo & ark., 2016; Nowak & ark., 2015). Ki-67 ekspresyonunun tümör dokudaki yüksek ekspresyonu olumsuz prognozla

ilişkilendirilmektedir ama yüksek Ki-67 ekspresyonu olan tümörlü hastaların kemoterapi tedavisinden yüksek proliferatif aktivite nedeniyle olumlu yanıtlar alındığı belirlenmiştir (Emi Tokuda & ark., 2017).

Köpek meme tümörleri için Ki-67 proliferasyon ve apoptozun gözlenmesi için önemli ve iyi bilinen bir biyobelirteçtir (Zuccari & ark., 2004). Ki-67 sağlıklı köpeklerin serumunda bulunmazken tümörlü köpeklerin serumunda ekspresyonu tümörün derecesi ile pozitif korelasyon içindedir (Nowak, Madej & Dziegiel, 2007). Yapılan çalışmalarda immunhistokimyasal yöntemle boyama yoluyla Ki-67'nin seviyeleri belirlenmiş ve iyi huylu tümörlerde Ki-67 seviyelerinin kötü huylu tümörlere oranla oldukça düşük olduğu; yüksek seviyelerin ise olumsuz prognoz, kötü sağkalım ve metastaz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Gizinski & ark., 2003; Nowak, Madej, & Dziegiel, 2007; Queiroga & ark., 2011). Ayrıca Ki-67'nin artan ekspresyonu kitlenin büyüklüğü, ülserasyon, inflamasyon gibi klinik bulgular ile çevre dokulara invazyon ve lenf düğümlerine tutulum ile de ilişkilidir (Lohr & ark., 1997; Nowak & ark., 2015; Rodrigues & ark., 2016).

2.5.4.3.2. Çoğalan Hücre Nükleer Antijeni (PCNA)

PCNA hücre bölünmesinin DNA sentezi aşamasında hücrenin çekirdeğinde ekpre edilen DNA polimeraz δ (delta) 'nın yardımcı proteinidir. PCNA hücre düngüsünün kontrolü, DNA onarımı ve RNA transkripsiyonunda rol almaktadır (Peña & ark., 2014; Juríková & ark., 2016). Bölünmenin G1 fazında ekspresyonu artarken S fazında ekspresyonu en üst noktaya ulaşmaktadır ve G2 ve M fazlarında da ekspresyonu yüksek kalmaktadır (Pena & ark., 1998; Zacchetti & ark., 2003).

İnsanlarda ER, PR, Ki-67 ve HER-2 gibi diğer biyobelirteçlerle birlikte ele alındığında PCNA iyi bir proliferasyon belirteçidir. Fakat PCNA'nın DNA onarımında da rol alması sebebiyle sadece proliferasyona özgü olmaması biyobelirteç olarak önemli bir dezavantajdır (Juríková & ark., 2016; Zacchetti & ark., 2003).

Köpeklerde meme tümörlerinde ise PCNA sıklıkla değerlendirilmektedir. Meme tümörlü köpeklerde biyobelirtecin ekspresyonunun kitlenin büyüklüğü, malignite, ülserleşme ve lenf düğümlerine yayılım ile pozitif korelasyonda olduğu ve PCNA'nın yüksek ekspresyonunun kötü prognoz ve azalan yaşama gücü ile arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir (Carvalho & ark., 2016a). Yapılan bir çalışmada neoplastik olmayan tümöral kitleye komşu dokularda da PCNA ekspresyonunun varlığı tespit edilmiştir. Bu durum erken mikrometastazların varlığını akla getirmektedir. Bundan dolayı PCNA'nın ekspresyonu olumsuz prognoz ve azalan sağkalım ile bağlantılıdır (Zacchetti & ark., 2003).

Tüm bunlarla birlikte sitokinler tarafından da PCNA ekspresyonu uyarılabilmektedir. Bu sebeple PCNA'nın tümör olgularında spesifik tek biyobelirteç olarak kullanımı uygun olmamaktadır. PCNA ekspresyonu başka biyobelirteçler eşliğinde değerlendirilmelidir (Kaszak & ark., 2018).

2.5.4.3.3. Protein p53

Protein P53 hücre büyümesinin, neoplastik dönüşümün ve apoptozun bir belirteçidir (Dileepkumar & ark., 2016; Peña & ark., 2014; Rodo & Malicka, 2008). Bu protein tümör sürecinde tümöral dokuda birikerek p53 genindeki mutasyon sonucu onkojen olarak

görev almaya başlamaktadır ve genin mutasyonu tümörün progresyonuyla ilişkilidir (Sorenmo, 2003; Lee & ark., 2004).

İnsanlarda meme tümörlerinde özellikle de ER, PR ve HER-2 negatif (üçlü negatif) olan daha agresif tümör tiplerinde genellikle p53 mutasyonu gözlenmektedir. Yüksek p53 ekspresyonu olumsuz prognoz ve azalan yaşama gücü ile ilişkilidir (Pan & ark., 2017; Pala & ark., 2015). Aynı zamanda p53'ün insan meme tümörlerindeki ekspresyon artışı nekroz varlığıyla ilişkilidir (Dolka, Król & Sapierzyński, 2016).

Köpek meme tümörlerinde de p53 ekspresyonu çoğunlukla azalan yaşama gücü ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, p53 ekspresyonunun büyük ırk köpeklerde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Kalıtsal gen mutasyonları ile bazı ırkların yatkınlığının ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (Klopfleisch & ark., 2009).

2.5.4.4. Anjiyogenezin Biyobelirteçleri

2.5.4.4.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) anjiyogenezde görevli olan vasküler endotelyal hücrelerin çoğalmasını ve göç etmesini düzenleyen protein tabiatında bir moleküldür (Restucci & ark., 2002). Bu molekül anjiyogenezden sorumlu olan VEGF-A ve VEGF-B ile lenfanjiyogenezden sorumlu olan VEGF-C ve VEGF-D olarak adlandırılan dört gen tarafından kodlanmaktadır (Milanta & ark., 2010). Bu molekülü plazma hücreleri, makrofajlar ve tümör hücreleri sentezlemektedir ve VEGF tümöral hücrelerin büyümesini de uyarmaktadır (Liu & ark., 1995). VEGF sağlıklı bir dokuda yeni damarların oluşmasından ve bunların işlevlerinin düzenlenmesinden

sorumludur. Bunun yanı sıra endotelial proliferasyonu ve hücre göçünü uyarmaktadır ve mikrovasküler geçirgenliği arttırarak hücrelerin uzak metastazlar yapmasına olanak sağlamaktadır. Bunlarla birlikte yeni oluşmuş damarların gerilemesini önlemektedir, apoptozu baskılamaktadır ve yeni damar oluşumu için endotelial hücrelerin invazyonunu uyarmaktadır (Moschetta & ark., 2015; Milanta & ark., 2010; Santos & ark., 2010).

Bu molekül anjiyogenezin kontrolünde kullanıldığı için insan hekimliğinde en çok kullanılan tümör biyobelirtecidir (Milanta & ark., 2010). VEGF'nin tümör dokusunda ekspresyonunun artışı meme tümörleri dâhil olmak üzere akciğer, ovaryum, mide gibi çeşitli organların tümörlerinde gözlenir. Ekspresyondaki aşırı artış tümöral kitlenin büyümesi ve metastaz ile bağlantılıdır; ekspresyonunun azalması ise tümör gelişiminde baskılanma meydana getirmektedir (Ławicki & ark., 2016; Zajkowska & ark., 2016). Nekrozlu tümörlerde nekrotik alanlardaki hipoksiye bağlı olarak da VEGF ekspresyonu yüksek olmaktadır (Shweiki & ark., 1992).

Yapılan çalışmalarda köpek meme tümörlerinde de VEGF'nin artan ekspresyonunun olumsuz prognoz ve azalan yaşama gücü bağlantısı belirlenmiştir (Queiroga & ark., 2011). Tümörlü köpeklerde insanlara benzer şekilde biyobelirtecin kullanımının erken teşhis açısından önemli olduğu belirtilmektedir (Ławicki & ark., 2016; Zajkowska & ark., 2016).

2.5.4.4.2. İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü-1 (HER-1)

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-1 (HER-1) insan epidermal büyüme faktörü reseptörleri ailesinde yer alan bir transmembran tirozin kinaz reseptörüdür. Hücrelerdeki proliferasyon, adezyon, migrasyon ile morfogenezin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Masuda & ark., 2012; Yarden & Sliwkowski, 2001). HER-1 meme tümörlerinde anjiyogenezi ve metastazı artırmakla birlikte olumsuz klinik tabloyla bağlantılıdır (Carvalho & ark., 2013). Kötü huylu tümörlerde de HER-1'in tümör hücresinin invazyonu ve migrasyonunu desteklediği düşünülmektedir (Masuda & ark., 2012).

HER-1'in köpek meme tümörlerinde tümörün gelişmesi ve ilerlemesinde rol aldığı bazı çalışmalar sonucunda belirlenmiştir (Gama & ark., 2009; Carvalho & ark., 2013). Agresif meme tümörüne sahip köpeklerde HER-1 ekspresyonunun varlığı belirlenmiştir (Gama & ark., 2009). Yüksek HER-1 ekspresyonu ise kötü prognozla birlikte uyarılan anjiyogenezele, kitlenin boyutu, yüksek mitotik aktivite ve tümörün nekrozuyla bağlantılıdır (Carvalho & ark., 2013; Guimarães & ark., 2014; Queiroga & ark., 2017). Meme tümörlü köpeklerde aynı zamanda HER-1 ve COX-2'nin arasında bir ilişki olduğu ve bu iki molekülün pozitif korelasyonu olduğu belirlenmiştir (Guimarães & ark., 2014).

2.5.4.4.3. İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü-2 (HER-2)

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 önemli bir tümör biyobelirtecidir. Tümörün büyümesini ve farklılaşmasını düzenlemektedir. Köpek meme tümörlerinin %30'u HER-2

ekspresyonuna sahiptir ve insanlarda da bu oran aynıdır (Campos & ark., 2015; Singer & ark., 2012). Yapılan bir çalışmada HER-2 ekspresyonunun metastaz varlığı ve tümör nüksünün erken tanısı için faydalı bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir (Reix & ark., 2016). HER-2 ekspresyonu kemik metastazlarında yüksek seviyelerde değildir fakat akciğer, karaciğer gibi iç organların metastazında ekspresyonu yüksektir (Savci- Heijink & ark., 2015).

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 ekspresyonuyla kitlenin boyutu, tümörün mitotik aktivitesi ve histolojik derecesi arasında ilişki bulunmaktadır (Dutra & ark., 2004; Muhammadnejad & ark., 2012; Silva & ark., 2014). HER-2 kötü prognozun bir belirteci kabul edilsede yapılan bazı çalışmalar bunu desteklememektedir; iyi huylu ve kötü huylu tümörler arasında anlamlı bir ekspresyon farkı gözlenememiştir (Campos & ark., 2015; Dutra & ark., 2004; Guimarães & ark., 2014; Hsu & ark., 2009; Kim & ark., 2011; Ressel & ark., 2013). Yine yapılan bir çalışmada HER-2 ekspresyonu olan kötü huylu meme tümörlü köpeklerde HER-2 ekspresyonu olmayanlara kıyasla daha uzun bir yaşama süresi belirlenmiştir (Hsu & ark., 2009). Bu sebeplerden ötürü HER-2 tümörün gelişimine katılabilmektedir fakat malignitenin iyi bir biyobelirteci değildir (Kaszak & ark., 2018).

2.5.4.5. İnflamasyon Belirteçleri

Siklooksijenaz (COX) araşidonik asitten prostaglandin sentezini kontrol eden bir enzimdir. Prostaglandinlerin yapılan çalışmalar sonucunda kanserogeneze görev aldığı belirlenmiştir (Queiroga & ark., 2010). Bu enzimin siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) olmak üzere farklı işlevlere sahip izoformları mevcuttur (Kaszak & ark., 2018). Bu enzimlerden COX-

1 sağlıklı dokularda bulunurken COX-2 inflamasyon, büyüme faktörleri, onkogenler ve tümör promotörleri sonucunda ekspres edilir. COX-2 sağlıklı dokularda bulunmazken köpeklerde yapılan bazı çalışmalarda meme tümörlerinin yanı sıra bazı sağlıklı meme dokularında da ekspresyonu gözlemlendiği bildirilmiştir (Benavente, Bianchi & Aba, 2016; Brunelle & ark., 2006; Carvalho & ark., 2016b; Kaszak & ark., 2018; Queiroga & ark., 2011).

İnsanlarda COX-2 ekspresyonunun yüksek olması meme tümörlü hastalarda tümör nüksü, tümörün evresi ve metastazla bağlantılıdır. Aynı zamanda insan meme tümörlerinin tedavisinde COX-2 inhibitörleri kullanılmaktadır (Hugo & ark., 2015; De Pedro & ark., 2015).

COX-2 inflamasyonla birlikte artar ve köpek meme tümörleri de dâhil birçok farklı tümörde tümörün gelişimi ve ilerlemesinde rol alır (Saito, Tamura & Asano, 2014; Raposo & ark., 2015). Köpeklerde COX-2 ekspresyonunun artışı anjiyogenezin ve proliferasyonun artmasının yanı sıra makrofaj ve tümöral T-lenfositlerin infiltrasyonu ile bağlantılıdır (Carvalho & ark., 2016b; Queiroga & ark., 2011). Köpek meme tümörlerinde kötü huylu tümörlerde iyi huylulara kıyasla COX-2 ekspresyonu daha fazladır (Benavente, Bianchi & Aba, 2016; Queiroga & ark., 2010). COX-2 ekspresyonu olan meme tümörlü köpeklerde piroksikam ve meloxicam gibi COX-2 inhibitörleriyle tedavi uygulanabilmektedir (Knottenbelt & ark., 2006).

2.5.4.6. Gen Mutasyonları

BRCA1 ve BRCA2 nin meme tümörlerinin gelişiminde etkili olduğu ve görev aldığı bilinmektedir. BRCA1 ve BRCA2 DNA

hasar reaksiyonunda ve hücre döngülerinin düzenlenmesinde rol oynayan nükleer bir fosfoproteini kodlayarak tümör gelişimini baskılayan genlerdir. BRCA1'in ekspresyon kaybı anormal hücre döngüsü, hatalı DNA onarımı, apoptozun artışı ve kanserogenezle sonuçlanmaktadır (Deng & Scott, 2000; Montalban & ark., 2021; Yoshikawa & ark., 2015).

Kadınlarda meme tümörlerinin istatistiksel olarak %5-10'unun sebebi BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlardır ve BRCA1'deki mutasyonlar yüksek dereceli tümörlerle bağlantılıdır (Rivera & ark., 2009).

Köpek meme tümörlerinde kalıtım hâlâ araştırılsa da bazı köpek ırklarının meme tümörüne yatkın olduğu varsayılmaktadır. Köpek meme tümörleriyle kalıtım arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada meme tümörüyle ilişkili 10 gende meydana gelen mutasyonlar incelenmiş olup araştırmanın sonucunda yalnızca BRCA1 ve BRCA2 meme tümörünün gelişimiyle bağlantılı bulunmuştur (Rivera & ark., 2009). BRCA1 kötü huylu tümörlerde gözlenirken BRCA2 hem iyi huylu hem de kötü huylu meme tümörlerinde gözlenmektedir (Nieto & ark., 2003; Rivera & ark., 2009). Yapılan bir çalışmada iyi huylu ve kötü huylu tümörlerde BRCA2'nin ekspresyonu açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir (Lüder Ripoli & ark., 2016). Fakat başka bir çalışmada BRCA2'nin mRNA düzeylerine bakılmış ve sonucunda BRCA2'nin tümör dokusundaki ekspresyonunun sağlıklı hayvanlardaki ekspresyonuna kıyasla azalmış olduğu ortaya konmuştur (Yoshikawa & ark., 2015).

Bu genler üzerine uzun süredir çalışmalar yapılmasına karşın hem beşeri tıpta hem de veteriner tıpta meme kanserleri açısından ekspresyonlardaki azalmanın mekanizması hakkında çok kısıtlı bilgi bulunmaktadır bu yüzden daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir (Kaszak & ark., 2018).

2.5.4.7. MikroRNA (MiRNA)

MikroRNA'lar (MiRNA) kodlamayan küçük moleküllerdir ve gen ifadesinin transkripsiyonu sonrasındaki negatif düzenlemede görev almaktadır. MiRNA'lar proliferasyon, anjiyogenez, farklılaşma ve apoptozun regüle edilmesi gibi hücrel süreçlerde yer almaktadır (Boggs & ark., 2008). Bununla birlikte MiRNA'ların tümörü baskılayan genler ya da onkogenler gibi davrandığını gösteren kanıtlar da mevcuttur. Yapılan çalışmalar kanda MiRNA'nın varlığının belirlenmesinin iyi bir tanı yöntemi olabileceğini gösterirken bir yandan da tanı ve prognozla birlikte etkili kemoterapi tedavisinin seçimi için MiRNA'lar iyi bir biyobelirteç olduğu belirtilmektedir (Boggs & ark., 2008; Bulkowska & ark., 2017).

İnsanlarda meme tümöründe MiRNA üzerine çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. MiRNA alt tiplerinden miR-9 gibi bazılarının tanı için; miR-148a ve miR-335 gibi bazı alt tiplerin ise prognoz için iyi bir biyobelirteç potansiyeli olduğu belirtilmiştir (Bertoli, Cava & Castiglioni, 2015; Zhang & ark., 2017).

Köpek meme tümörlerinde de MiRNA ekspresyonunu araştıran birkaç çalışma yapılmıştır (Boggs & ark., 2008; Bulkowska & ark., 2017; Osaki & ark., 2016; Von Deetzan & ark., 2014). Köpek meme tümörlerinde MiRNA ekspresyonu malignite, tümör tipi ve

metastaz varlığına bağılı olarak değişmektedir (Bulkowska & ark., 2017). İnsan meme tümörlerinde rol alan 10 MiRNA'nın köpek meme tümörlerinde incelendiği bir çalışmada bu MiRNA'lardan dokuzunun her iki canlı türünde aynı ekspre modelinde olduğu belirlenmiştir. Çalışmada aynı zamanda duktal karsinomlarda miR-15a ve miR-16'nın aşağı regülasyon gösterirken tübüler papillar karsinomlarda miR-181b, miR-21, miR-29b ve miRlet-7f'nin yukarı regülasyon gösterdiği yani farklı tümör tiplerinde MiRNA ekspresyonlarının da farklılık gösterdiği belirlenmiştir (Boggs & ark., 2008). Son yıllardaki çalışmalarda da MiRNA'nın metastazik olan ve olmayan tümörler arasında ekspresyon farklılığının bulunduğu ve bu anlamda metastaz için iyi bir biyobelirteç olduğu belirlenmiştir (Bulkowska & ark., 2017).

2.5.4.8. Kanser Kök Hücreleri

Kanser kök hücreleri kendisini yenileme ve tümör hücresine farklılaşma özelliğine sahip tümör başlatıcı hücreler olarak da adlandırılan tümör hücrelerinin bir alt popülasyonudur (Pang & Argyl., 2010). Bu hücre popülasyonunun tümörün metastazı, nüksü ve kemoterapi ile radyoterapiye direnç gelişiminde rol aldıkları düşünülmektedir (Im & ark., 2015; Pang & Argyle, 2010). Beşeri hekimlikte bu tümör başlatıcı hücreler farklı moleküler tekniklerle iyi tanımlanmış olup hücre yüzeyi antijenlerinden CD44, CD24 ve EPCAM gibi bazılarını ekspre ettikleri bilinmektedir (Akrap & ark., 2016; Im & ark., 2015). Meme tümörlü köpeklerde de ekspre edilen tümör başlatıcı hücrelerin kadınlardaki meme kanserinde bu hücrelerde gözlenen yüzey antijenlerinin benzeri olduğu ve bunların tedavi seçeneği olan kemoterapi ve radyoterapiye dirençli oldukları belirtilmiştir (Rybicka & Kr l, 2016).

2.5.4.9. Dolaşımdaki Tümör Hücreleri

Dolaşımdaki tümör hücreleri ana tümöral kitleden ya da metastazdan köken alan ve kanda bulunan hücreler olmaları nedeniyle tümör tipinin kendine has genetik ve antijenik yapılarını bünyelerinde barındırmaktadır (Da Costra & ark., 2013). Bu hücreler metastaz gelişimi için gerekli olduklarından metastazın değerlendirilmesinde iyi bir biyobelirteç görevi görebilirler (Kaszak & ark., 2018). İnsan meme tümörlerinde hastalığın durumunun takibinde bu hücreler rol alır. Yapılan çalışmalar sonucunda dolaşımdaki tümör hücrelerinin sayısı ile metastaza sahip meme tümörlü kadınlarda kısa yaşam süresi arasında bağlantı bulunmuştur (Mu & ark., 2015; Shiomi-Mouri & ark., 2016). Veteriner tıpta bu hücrelerle ilgili birkaç çalışma bulunmaktadır. Yapılan bu çalışmalarda dolaşımdaki tümör hücreleri spesifik altı genin ekspresyonu ile tanımlanmıştır ve dolaşımdaki tümör hücreleri açısından içlerinden CRYAB'in orta seviyede bir duyarlılığı ve yüksek özgüllüğü olduğu belirtilmiştir (Da Costra & ark., 2012; Da Costra & ark., 2013).

2.5.5. Köpeklerde Meme Tümörünün Prognozu

Prognozun değerlendirilmesinde genellikle operatif tedavi sonrası 1 ya da 2 yıl boyunca hayatta kalan hayvanların sayısı ve operasyondan canlının ölümüne kadar geçen süre ele alınmaktadır. Bunun yanı sıra canlının ölümü meme tümörünün dışındaki başka etkenlerden kaynaklı da olabileceği için bazı çalışmalarda operatif tedaviden sonra hastalığın nüks ettiği ya da metastazın gözlemlendiği zamana kadar olan süre prognozun değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (Chang & ark., 2005; Gilbertson & ark., 1983; Hellmén & ark., 1993; Karayanopoulou & ark., 2005; Pena & ark.,

1998; Perez-Alenza & ark., 1997; Philibert & ark., 2003; Yamagami & ark., 1996). Klinik evrede tümörün histolojik tipi, derecesi ve metastaz varlığı standart prognoz faktörleridir (Elston & Ellis., 1998; Misdorp, 2002). Bunların dışında yaş, tümörün boyutu, tümördeki hormon reseptörlerinin ekspresyonu, Cox-2 ekspresyonu, hücre proliferasyonun belirteçleri, genetik değişiklikler prognoza etki eden faktörlerdir (Sleekx & ark., 2011).

Tümörün boyutu prognozın değerlendirilmesi için önemli bir yere sahiptir. Tümör boyutunun büyük olduğu hastalarda hastalıklı yaşam ve ortalama yaşam sürelerinin tümör boyutu küçük olan hastalardan daha kısa olduğu belirlenmiştir. Üç cm'den büyük tümöral kitlesi olan köpeklerde yaşam süresinin 14 ile 22 ay arasında azaldığı belirlenmiştir (Benavente, Bianchi & Aba, 2016; Ferreira & ark., 2009). Bir çalışmada büyük kitleye sahip köpeklerde ortalama yaşam süreleri 0-6 ay olarak bildirilmiştir (Sleekx & ark., 2011). Tümör boyutunun artması malignite ihtimalini arttırmaktadır ve çapı 5 cm'den büyük kitlelerde lenf nodu metastazı daha yaygın gözlenmektedir (Chang & ark., 2005; Sorenmo & ark., 2009). Lenf nodu veya uzak dokulara metastaz prognostik olarak önemlidir ve yapılan çalışmalarda ölüm sayısı ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir (Yamagami & ark., 1996; Karayannopoulou & ark., 2005).

Köpek meme tümörlerinde derecelendirmenin de prognoz açısından önemli bir yeri vardır. Bu sistemde çekirdek şekilleri, mitotik aktivite ve tübül yapısının değerlendirildiği 3 kriter vardır. İyi diferansiye olan tümöral kitleler Grade I olarak değerlendirilirler ve prognozları daha iyi olmaktadır. Orta diferansiye olan Grade II ve kötü diferansiye olan Grade III tümörlerde ise prognoz olumsuz

olarak değerlendirilmektedir (Goldschmidt & ark., 2011; Karayannopoulou & ark., 2005).

Köpek meme tümörlerinin heterojen yapısı gereği tek bir markıra bakarak tümörün değerlendirilmesi ve prognozun yorumlanması yetersiz olacağından tümörün metastaz varlığı, hücre büyümesi, diferensiye olma derecesi, proliferasyonu gibi birçok faktör prognozun yorumlanması noktasında birlikte ele alınmalıdır (Matos & ark., 2005).

KAYNAKLAR

Abdelmegeed, S. M., & Mohammed, S. (2018). Canine mammary tumors as a model for human disease. *Oncology letters*, 15(6), 8195-8205.

Akrap, N., Andersson, D., Bom, E., Gregersson, P., Ståhlberg, A., & Landberg, G. (2016). Identification of distinct breast cancer stem cell populations based on single-cell analyses of functionally enriched stem and progenitor pools. *Stem cell reports*, 6(1), 121-136.

Alenza, M. P., Pena, L., Castillo, N. D., & Nieto, A. I. (2000). Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. *Journal of Small Animal Practice*, 41(7), 287-291.

Andrews, J. L., Kim, A. C., & Hens, J. R. (2012). The role and function of cadherins in the mammary gland. *Breast cancer research*, 14, 1-10.

Araújo, M. R., Campos, L. C., Damasceno, K. A., Gamba, C. O., Ferreira, E., & Cassali, G. D. (2016). HER-2, EGFR, Cox-2 and Ki67 expression in lymph node metastasis of canine mammary carcinomas: Association with clinical-pathological parameters and overall survival. *Research in Veterinary Science*, 106, 121-130.

Argyle, D.J., Turek, M.M. & Mac Donald, V. (2008). Canine and Feline Mammary Tumors. Argyle D.J., Brearley M.J. & Turek M.M. (Ed), *Decision Making in Small Animal Oncology* içinde (s. 327). Iowa: Wiley-Balckwell.

Asproni, P., Ressel, L., Millanta, F., Vannozzi, I., & Poli, A. (2015). Co-localization of PTEN and E-cadherin in canine mammary

hyperplasias and benign and malignant mammary tumors. *Research in Veterinary Science*, 103, 113-118.

Baba, A. I., & Câtoi, C. (2007). *Comparative Oncology*. Bucharest-Romania: The Publishing House of the Romanian Academy.

Benavente, M. A., Bianchi, C. P., & Aba, M. A. (2016). Canine mammary tumors: risk factors, prognosis and treatments. *J Vet Adv*, 6, 1291-1300.,

Benazzi, C., Sarli, G., Galeotti, M., & Marcato, P. S. (1993). Basement membrane components in mammary tumours of the dog and cat. *Journal of comparative pathology*, 109(3), 241-252.

Bertoli, G., Cava, C., & Castiglioni, I. (2015). MicroRNAs: new biomarkers for diagnosis, prognosis, therapy prediction and therapeutic tools for breast cancer. *Theranostics*, 5(10), 1122.

Boggs, R. M., Wright, Z. M., Stickney, M. J., Porter, W. W., & Murphy, K. E. (2008). MicroRNA expression in canine mammary cancer. *Mammalian Genome*, 19(7), 561-569.

Boldizsar, H., Szenci, O., Muray, T., & Csenki, J. (1992). Studies on canine mammary tumours. I. Age, seasonal and breed distribution. *Acta Veterinaria Hungarica*, 40(1-2), 75-87.

Book, S. A., Culbertson, M. R., Goldman, M., Parks, N. J., Rosenblatt, L. S., & Spangler, W. L. (1983). *Strontium-90 and radium-226 toxicity in beagle dogs: current status* , 19(16), 472.

Brodey, R.S., Goldschmidt, M.H. & Roszel, J.R. (1983). Canine mammary gland neoplasms, *Journal of the American Animal Hospital Association*, 19, 61-90.

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.

Brunelle, M., Sartin, E. A., Wolfe, L. G., Sirois, J., & Dore, M. (2006). Cyclooxygenase-2 expression in normal and neoplastic canine mammary cell lines. *Veterinary Pathology*, 43(5), 656-666.

Brunetti, B., Sarli, G., Preziosi, R., Leprotti, S., & Benazzi, C. (2003). E-cadherin expression in canine mammary carcinomas with regional lymph node metastases. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 50(10), 496-500.

Bulkowska, M., Rybicka, A., Senses, K. M., Ulewicz, K., Witt, K., Szymanska, J., ... & Krol, M. (2017). MicroRNA expression patterns in canine mammary cancer show significant differences between metastatic and non-metastatic tumours. *BMC cancer*, 17, 1-17.

Caceres, S., Peña, L., Silvan, G., Illera, M. J., Woodward, W. A., Reuben, J. M., & Illera, J. C. (2016). Steroid tumor environment in male and female mice model of canine and human inflammatory breast cancer. *BioMed research international*, 2016(1), 8909878.

Campos, L. C., Silva, J. O., Santos, F. S., Araújo, M. R., Lavalle, G. E., Ferreira, E., & Cassali, G. D. (2015). Prognostic significance of tissue and serum HER2 and MUC1 in canine mammary cancer. *Journal of veterinary diagnostic investigation*, 27(4), 531-535.

Campos, L. C., Lavalle, G. E., Estrela-Lima, A., Melgaço de Faria, J. C., Guimarães, J. E., Dutra, A. P., ... & Cassali, G. D. (2012). CA

15.3, CEA and LDH in dogs with malignant mammary tumors. *Journal of veterinary internal medicine*, 26(6), 1383-1388.

Carvalho, M. I., Guimarães, M. J., Pires, I., Prada, J., Silva-Carvalho, R., Lopes, C., & Queiroga, F. L. (2013). EGFR and microvessel density in canine malignant mammary tumours. *Research in veterinary science*, 95(3), 1094-1099.

Carvalho, M. I., Pires, I., Prada, J., Lobo, L., & Queiroga, F. L. (2016a). Ki-67 and PCNA expression in canine mammary tumors and adjacent nonneoplastic mammary glands: prognostic impact by a multivariate survival analysis. *Veterinary pathology*, 53(6), 1138-1146.

Carvalho, M. I., Silva-Carvalho, R., Pires, I., Prada, J., Bianchini, R., Jensen-Jarolim, E., & Queiroga, F. L. (2016b). A comparative approach of tumor-associated inflammation in mammary cancer between humans and dogs. *BioMed Research International*, 2016(1), 4917387.

Cassali, G. D., Lavalle, G. E., Nardi, A. D., Ferreira, E., Bertagnolli, A. C., Estrela-Lima, A., ... & Souza, C. M. (2011). Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. *Braz J Vet Pathol*, 4, 153-180

Chang, S. C., Chang, C. C., Chang, T. J., & Wong, M. L. (2005). Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998–2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(10), 1625-1629.

Da Costa, A., Kohn, B., Gruber, A. D., & Klopfleisch, R. (2013). Multiple RT-PCR markers for the detection of circulating tumour cells of metastatic canine mammary tumours. *The Veterinary Journal*, 196(1), 34-39.

Da Costa, A., Lenze, D., Hummel, M., Kohn, B., Gruber, A. D., & Klopfleisch, R. (2012). Identification of six potential markers for the detection of circulating canine mammary tumour cells in the peripheral blood identified by microarray analysis. *Journal of comparative pathology*, 146(2-3), 143-151.

de Pedro, M., Baeza, S., Escudero, M. T., Dierssen-Sotos, T., Gómez-Acebo, I., Pollán, M., & Llorca, J. (2015). Effect of COX-2 inhibitors and other non-steroidal inflammatory drugs on breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*, 149, 525-536.

Deng, C. X., & Scott, F. (2000). Role of the tumor suppressor gene Brcal in genetic stability and mammary gland tumor formation. *Oncogene*, 19(8), 1059-1064.

Di Gioia, D., Blankenburg, I., Nagel, D., Heinemann, V., & Stieber, P. (2016). Tumor markers in the early detection of tumor recurrence in breast cancer patients: CA 125, CYFRA 21-1, HER2 shed antigen, LDH and CRP in combination with CEA and CA 15-3. *Clinica Chimica Acta*, 461, 1-7.

Dileepkumar, K. M., Maiti, S. K., Naveen, K., Ninu, A. R., & Mitra, A. (2016). Expression of p-53 and Cox-2 genes as tumour markers in spontaneous canine mammary tumours. *Adv Anim Vet Sci*, 4, 294-300.

Dolka, I., Motyl, T., Malicka, E., Sapierzynski, R., & Fabisiak, M. (2011). Relationship between receptors for insulin-like growth factor-I, steroid hormones and apoptosis-associated proteins in canine mammary tumors. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 14(2).

Dolka, I., Król, M., & Sapierzyński, R. (2016). Evaluation of apoptosis-associated protein (Bcl-2, Bax, cleaved caspase-3 and p53) expression in canine mammary tumors: An immunohistochemical and prognostic study. *Research in veterinary science*, 105, 124-133.

Dolka, I., Czopowicz, M., Gruk-Jurka, A., Wojtkowska, A., Sapierzyński, R., & Jurka, P. (2018). Diagnostic efficacy of smear cytology and Robinson's cytological grading of canine mammary tumors with respect to histopathology, cytomorphometry, metastases and overall survival. *PLoS One*, 13(1), e0191595.

Dorn, C. R., Taylor, D. O. N., Schneider, R., Hibbard, H. H., & Klauber, M. R. (1968). Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County. *Journal of the National Cancer Institute*, 40(2), 307-318.

Dubik, D., Dembinski, T. C., & Shiu, R. P. (1987). Stimulation of c-myc oncogene expression associated with estrogen-induced proliferation of human breast cancer cells. *Cancer research*, 47(24_Part_1), 6517-6521.

Dutra, A. P., Granja, N. V. M., Schmitt, F. C., & Cassali, G. D. (2004). c-erbB-2 expression and nuclear pleomorphism in canine

mammary tumors. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 37, 1673-1681.

Elston, C. W., & Ellis, I. O. (1998). Assessment of histological grade. Elston C.W, Ellis I.O. (Ed) *The breast* içinde (s. 365-384). London, UK: Churchill & Livingstone.

Tokuda, E., Horimoto, Y., Arakawa, A., Himuro, T., Senuma, K., Nakai, K., & Saito, M. (2017). Differences in Ki67 expressions between pre-and post-neoadjuvant chemotherapy specimens might predict early recurrence of breast cancer. *Human pathology*, 63, 40-45.

Ferreira, E., Bertagnolli, A. C., Cavalcanti, M. F., Schmitt, F. C., & Cassali, G. D. (2009). The relationship between tumour size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 7(4), 230-235.

Fidler, I. J., & Brodey, R. S. (1967). A necropsy study of canine malignant mammary neoplasms. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 151, 710-715.

Fidler, I. J., Brodey, R. S., Howson, A. E., & Cohen, D. (1966). Relationship of estrous irregularity, pseudopregnancy, and pregnancy to canine pyometra. *Journal of the American veterinary medical association*, 149(8), 1043-1046.

Gama, A., Gärtner, F., Alves, A., & Schmitt, F. (2009). Immunohistochemical expression of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) in canine mammary tissues. *Research in veterinary science*, 87(3), 432-437.

Gama, A., Alves, A., & Schmitt, F. J. V. A. (2008). Identification of molecular phenotypes in canine mammary carcinomas with clinical implications: application of the human classification. *Virchows Archiv*, 453, 123-132.

Gilbertson, S. R., Kurzman, I. D., Zachrau, R. E., Hurvitz, A. I., & Black, M. M. (1983). Canine mammary epithelial neoplasms: biologic implications of morphologic characteristics assessed in 232 dogs. *Veterinary pathology*, 20(2), 127-142.

Giziński, S., Boryczko, Z., Katkiewicz, M., & Bostedt, H. C. H. B. (2003). Ki-67 protein as a prognostic factor in mammary gland tumors in female dogs. *Med Weter*, 59, 888–891.

Glasspool, R. M., & Evans, T. R. J. (2000). Clinical imaging of cancer metastasis. *European Journal of Cancer*, 36(13), 1661-1670.

Gobello, C., & Corrada, Y. (2001). Canine mammary tumors: An endocrine clinical approach. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*, 23(8), 705-711.

Goldschmidt, M., Peña, L., Rasotto, R., & Zappulli, V. (2011). Classification and grading of canine mammary tumors. *Veterinary pathology*, 48(1), 117-131.

Goldschmidt, M.H., Shofer, F.S. & Smelstoys, J.A. (2001). Neoplastic lesions of the mammary gland. Mohr, U. (Ed) *Pathobiology of the aging dog* içinde (s. 168-78). Ames-IA: Iowa State University Press.

Grant SG, Melan MA, Latimer JJ and Witt-Enderby PA: Melatonin and breast cancer: cellular mechanisms, clinical studies and future perspectives. *Expert Rev Mol Med* 11: e5, 2009.

Gray, M., Meehan, J., Martínez-Pérez, C., Kay, C., Turnbull, A. K., Morrison, L. R., ... & Argyle, D. (2020). Naturally-occurring canine mammary tumors as a translational model for human breast cancer. *Frontiers in oncology*, 10, 617.

Guimarães, M. J., Carvalho, M. I., Pires, I., Prada, J., Gil, A. G., Lopes, C., & Queiroga, F. L. (2014). Concurrent expression of cyclo-oxygenase-2 and epidermal growth factor receptor in canine malignant mammary tumours. *Journal of Comparative Pathology*, 150(1), 27-34.

Haga, S., Nakayama, M., Tatsumi, K., Maeda, M., Imai, S., Umesako, S., ... & Sarkar, N. H. (2001). Overexpression of the p53 gene product in canine mammary tumors. *Oncology reports*, 8(6), 1215-1219.

Hedlund C. S. (1997). Surgery of reproductive and genital systems. Fossum T.W. (Ed) *Small Animal Surgery* içinde (s. 539-544). USA: Mosby.

Hellmén, E., Bergström, R., Holmberg, L., Spångberg, I. B., Hansson, K., & Lindgren, A. (1993). Prognostic factors in canine mammary tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases. *Veterinary Pathology*, 30(1), 20-27.

Henry, C. J. (2010). Biomarkers in veterinary cancer screening: applications, limitations and expectations. *The Veterinary Journal*, 185(1), 10-14.

Hill, S. M., Belancio, V. P., Dauchy, R. T., Xiang, S., Brimer, S., Mao, L., ... & Blasko, D. E. (2015). Melatonin: an inhibitor of breast cancer. *Endocrine-related cancer*, 22(3), R183-R204.

Hsu, W. L., Huang, H. M., Liao, J. W., Wong, M. L., & Chang, S. C. (2009). Increased survival in dogs with malignant mammary tumours overexpressing HER-2 protein and detection of a silent single nucleotide polymorphism in the canine HER-2 gene. *The Veterinary Journal*, 180(1), 116-123.

Hugo, H. J., Saunders, C., Ramsay, R. G., & Thompson, E. W. (2015). New insights on COX-2 in chronic inflammation driving breast cancer growth and metastasis. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 20, 109-119.

Im, K. S., Jang, Y. G., Shin, J. I., Kim, N. H., Lim, H. Y., Lee, S. M., ... & Sur, J. H. (2015). CD44+/CD24–cancer stem cells are associated with higher grade of canine mammary carcinomas. *Veterinary pathology*, 52(6), 1041-1044.

Jablonska, K., Pula, B., Zemla, A., Owczarek, T., Wojnar, A., Rys, J., ... & Dziegiel, P. (2013). Expression of melatonin receptor MT 1 in cells of human invasive ductal breast carcinoma. *Journal of pineal research*, 54(3), 334-345.

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, 347-350.

Johnston, S. D. (1993). Reproductive systems. Slatter, T. (Ed), *Textbook of small animal surgery* içinde (s. 2185-2190). Philadelphia: Saunders.

Juríková, M., Danihel, Ľ., Polák, Š., & Varga, I. (2016). Ki67, PCNA, and MCM proteins: Markers of proliferation in the diagnosis of breast cancer. *Acta histochemica*, 118(5), 544-552.

Karayannopoulou, M., Kaldrymidou, E., Constantinidis, T. C., & Dessiris, A. (2005). Histological grading and prognosis in dogs with mammary carcinomas: application of a human grading method. *Journal of comparative pathology*, 133(4), 246-252.

Karayannopoulou, M., Kaldrimidou, E., & Dessiris, A. (1990). Some epidemiological aspects of canine mammary tumours, treatment and prognosis.

Kaszak, I., Ruszczak, A., Kanafa, S., Kacprzak, K., Król, M., & Jurka, P. (2018). Current biomarkers of canine mammary tumors. *Acta veterinaria scandinavica*, 60, 1-13.

Kaszak, I., Witkowska-Piłaszewicz, O., Niewiadomska, Z., Dworecka-Kaszak, B., Ngosa Toka, F., & Jurka, P. (2020). Role of cadherins in cancer—a review. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7624.

Kausitz, J., & Altaner, C. (2003). Tumor Markers. *Oncology. VEDA—Slovak Academy of Science Publishing* (1st ed.) Bratislava.

Kealy, J. K. & McAllister, H. M., (2005). *Diagnostic Radiology and Ultrasonography of the Dog and the Cat* (4th edit). Missouri: Elsevier Saunders.

Key, T. J. A., & Pike, M. C. (1988). The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 24(1), 29-43.

Khandwala, H. M., McCutcheon, I. E., Flyvbjerg, A., & Friend, K. E. (2000). The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocrine reviews*, 21(3), 215-244.

Kim, J. H., Im, K. S., Kim, N. H., Yhee, J. Y., Nho, W. G., & Sur, J. H. (2011). Expression of HER-2 and nuclear localization of HER-3 protein in canine mammary tumors: histopathological and immunohistochemical study. *The Veterinary Journal*, 189(3), 318-322.

Kim, N. H., Lim, H. Y., Im, K. S., Shin, J. I., Kim, H. W., & Sur, J. H. (2014). Evaluation of clinicopathological characteristics and oestrogen receptor gene expression in oestrogen receptor-negative, progesterone receptor-positive canine mammary carcinomas. *Journal of comparative pathology*, 151(1), 42-50.

Klopfleisch, R., & Gruber, A. D. (2009). Differential expression of cell cycle regulators p21, p27 and p53 in metastasizing canine mammary adenocarcinomas versus normal mammary glands. *Research in veterinary science*, 87(1), 91-96.

Knottenbelt, C., Chambers, G., Gault, E., & Argyle, D. J. (2006). The in vitro effects of piroxicam and meloxicam on canine cell lines. *Journal of small animal practice*, 47(1), 14-20.

Kristiansen, V. M., Peña, L., Díez Córdova, L., Illera, J. C., Skjerve, E., Breen, A. M., ... & Sørenmo, K. U. (2016). Effect of ovariohysterectomy at the time of tumor removal in dogs with mammary carcinomas: a randomized controlled trial. *Journal of veterinary internal medicine*, 30(1), 230-241.

Kuppusamy, K., Rajan, A., Warriar, A., Nadhan, R., Patra, D., & Srinivas, P. (2019). Cytological grading of breast tumors—The human and canine perspective. *Frontiers in veterinary science*, 6, 283.

La Guardia, M., & Giammanco, M. (2001). Breast cancer and obesity. *Panminerva medica*, 43(2), 123-133.

Lai, L., Yuan, L., Cheng, Q., Dong, C., Mao, L., & Hill, S. M. (2009). Alteration of the MT1 melatonin receptor gene and its expression in primary human breast tumors and breast cancer cell lines. *Breast cancer research and treatment*, 118, 293-305.

Lana, S. E., Rutteman, G. R., & Withrow, S. J (2007). Tumors of the mammary gland. Withrow S.J. & Vail D. M. (Eds), *Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology* içinde (s. 619

Ławicki, S., Zajkowska, M., Głazewska, E. K., Będkowska, G. E., & Szmitkowski, M. (2017). Plasma levels and diagnostic utility of VEGF, MMP-2 and TIMP-2 in the diagnostics of breast cancer patients. *Biomarkers*, 22(2), 157-164.

Ledecky, V., Valencakova-Agyagosova, A., Lepej, J., Frischova, Z., Hornak, S., & Nagy, V. (2013). Determination of carcinoembryonic antigen and cancer antigen values with the radioimmunoassay method in healthy females dogs. *Veterinárni medicína*, 58(5).

Lee, C. H., Kim, W. H., Lim, J. H., Kang, M. S., Kim, D. Y., & Kweon, O. K. (2004). Mutation and overexpression of p53 as a prognostic factor in canine mammary tumors. *Journal of Veterinary Science*, 5(1), 63-69.

Li, Z., Yin, S., Zhang, L., Liu, W., & Chen, B. (2017). Prognostic value of reduced E-cadherin expression in breast cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*, 8(10), 16445.

Lindblad-Toh, K., Wade, C. M., Mikkelsen, T. S., Karlsson, E. K., Jaffe, D. B., Kamal, M., ... & Lander, E. S. (2005). Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature*, 438(7069), 803-819.

Liu, B., Earl, H. M., Baban, D., Shoaibi, M., Fabra, A., Kerr, D. J., & Seymour, L. W. (1995). Melanoma cell lines express VEGF receptor KDR and respond to exogenously added VEGF. *Biochemical and biophysical research communications*, 217(3), 721-727.

Lopes, J. R., Maschio, L. B., Jardim-Perassi, B. V., Moschetta, M. G., Ferreira, L. C., Martins, G. R., ... & De Campos Zuccari, D. A. P. (2015). Evaluation of melatonin treatment in primary culture of canine mammary tumors. *Oncology Reports*, 33(1), 311-319.

Löhr, C. V., Teifke, J. P., Failing, K., & Weiss, E. (1997). Characterization of the proliferation state in canine mammary tumors by the standardized AgNOR method with postfixation and immunohistologic detection of Ki-67 and PCNA. *Veterinary pathology*, 34(3), 212-221.

Lüder Ripoli, F., Conradine Hammer, S., Mohr, A., Willenbrock, S., Hewicker-Trautwein, M., Brenig, B., ... & Nolte, I. (2016). Multiplex gene expression profiling of 16 target genes in neoplastic and non-neoplastic canine mammary tissues using branched-DNA assay. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(9), 1589.

MacEwen, E. G. & Withrow, S. (1996). *Small Animal Oncology*. Philadelphia: Saunders Company.aund

MacMahon, B., Cole, P., & Brown, J. (1973). Etiology of human breast cancer: a review. *Journal of the National Cancer Institute*, 50(1), 21-42.

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(1), 62-68.

Manuali, E., De Giuseppe, A., Feliziani, F., Forti, K., Casciari, C., Marchesi, M. C., ... & Król, M. (2012). CA 15–3 cell lines and tissue expression in canine mammary cancer and the correlation between serum levels and tumour histological grade. *BMC Veterinary Research*, 8, 1-10.

Marconato, L., Romanelli, G., Stefanello, D., Giacoboni, C., Bonfanti, U., Bettini, G., ... & Zini, E. (2009). Prognostic factors for dogs with mammary inflammatory carcinoma: 43 cases (2003–2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(8), 967-972.

Marquardt, C., Burkhardt, E., Failing, K., & Wehrend, A. (2003). Sonographische Untersuchung von Mammatumoren der Hündin. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere/Heimtiere*, 31(05), 275-283.

Masuda, H., Zhang, D., Bartholomeusz, C., Doihara, H., Hortobagyi, G. N., & Ueno, N. T. (2012). Role of epidermal growth factor

receptor in breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 136, 331-345.

Matos, I., Dufloth, R., Alvarenga, M., Zeferino, L. C., & Schmitt, F. (2005). p63, cytokeratin 5, and P-cadherin: three molecular markers to distinguish basal phenotype in breast carcinomas. *Virchows Archiv*, 447, 688-694.

Matos, A. J. F., Lopes, C., Carvalheira, J., Santos, M., Rutteman, G. R., & Gärtner, F. (2006). E-cadherin expression in canine malignant mammary tumours: relationship to other clinico-pathological variables. *Journal of comparative pathology*, 134(2-3), 182-189.

Millanta, F., Caneschi, V., Ressel, L., Citi, S., & Poli, A. (2010). Expression of vascular endothelial growth factor in canine inflammatory and non-inflammatory mammary carcinoma. *Journal of Comparative Pathology*, 142(1), 36-42.

Millanta, F., Calandrella, M., Bari, G., Niccolini, M., Vannozzi, I., & Poli, A. L. E. S. S. A. N. D. R. O. (2005). Comparison of steroid receptor expression in normal, dysplastic, and neoplastic canine and feline mammary tissues. *Research in veterinary science*, 79(3), 225-232.

Misdorp, W. (2002). Tumors of the Mammary Gland. Meuten DJ (ed), *Tumors in Domestic Animals* içinde (4 th Ed., s. 575-599).Iowa: Iowa State Press.

Misdorp, W. (1999). Histological classification of the mammary tumors of the dog and the cat. *World Health Organization International histological classification of tumors of domestic animals second series*, 7, 1-59.

Mobasheri, A., & Cassidy, J. P. (2010). Biomarkers in veterinary medicine: Towards targeted, individualised therapies for companion animals. *Vet J*, 185(1), 1-3.

Moe, L. (2001). Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds. *J. Reprod. Fert. Suppl*, 57, 439-443.

Mol, J. A., Lantinga-van Leeuwen, I. S., Van Garderen, E., Selman, P. J., Oosterlaken-Dijksterhuis, M. A., Schalken, J. A., & Rijnberk, A. (1999). Mammary growth hormone and tumorigenesis—lessons from the dog. *Veterinary Quarterly*, 21(4), 111-115.

Mol, J. A., Selman, P. J., Sprang, E. P., Van Neck, J. W., & Oosterlaken-Dijksterhuis, M. A. (1997). The role of progestins, insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding proteins in the normal and neoplastic mammary gland of the bitch: a review. *Journal of Reproduction and fertility. Supplement*, 51, 339-344.

Momont, H. & Barber, J.A. (2003). Mammary Disorders. Kustritz, M. V. R. (ed), *Small Animal Theriogenology* içinde. Missouri, USA: Butterworth Heinemann.

Montalban, G., Bonache, S., Bach, V., Gisbert-Beamud, A., Tenés, A., Moles-Fernández, A., ... & Gutiérrez-Enríquez, S. (2021). BRCA1 and BRCA2 whole cDNA analysis in unsolved hereditary breast/ovarian cancer patients. *Cancer Genetics*, 258, 10-17.

Morrison, W. B. (1998). Canine and feline mammary tumors. Morrison, W.B. (Ed), *Cancer in Dogs and Cats* içinde (s. 591-598). William & Wilkins.

Moschetta, M. G., Maschio, L. B., Jardim-Perassi, B. V., Gelaleti, G. B., Lopes, J. R., Leonel, C., ... & Zuccari, D. A. P. D. C. (2015). Prognostic value of vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor 1 α in canine malignant mammary tumors. *Oncology Reports*, 33(5), 2345-2353.

Mu, Z., Wang, C., Ye, Z., Austin, L., Civan, J., Hyslop, T., ... & Cristofanilli, M. (2015). Prospective assessment of the prognostic value of circulating tumor cells and their clusters in patients with advanced-stage breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 154, 563-571.

Muhammadnejad, A., Keyhani, E., Mortazavi, P., Behjati, F., & Haghdoost, I. S. (2012). Overexpression of her-2/neu in malignant mammary tumors; translation of clinicopathological features from dog to human. *Asian Pac J Cancer Prev*, 13(12), 6415-21.

Nemanic, S., London, C. A., & Wisner, E. R. (2006). Comparison of thoracic radiographs and single breath-hold helical CT for detection of pulmonary nodules in dogs with metastatic neoplasia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(3), 508-515.

Nieto, A., Peña, L., Pérez-Alenza, M. D., Sánchez, M. A., Flores, J. M., & Castano, M. (2000). Immunohistologic detection of estrogen receptor alpha in canine mammary tumors: clinical and pathologic associations and prognostic significance. *Veterinary pathology*, 37(3), 239-247.

Nieto, A., Perez-Alenza, M. D., Del Castillo, N., Tabanera, E., Castano, M., & Pena, L. (2003). BRCA1 expression in canine mammary dysplasias and tumours: relationship with prognostic variables. *Journal of Comparative Pathology*, 128(4), 260-268.

Nowak, M., Madej, J. A., & Dziegiel, P. (2007). Expression of E-cadherin, beta-catenin and Ki-67 antigen and their reciprocal relationships in mammary adenocarcinomas in bitches. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 45(3), 233-238.

Nowak, M., Madej, J. A., Pula, B., Dziegiel, P., & Ciaputa, R. (2015). Expression of matrix metalloproteinase 2 (MMP-2), E-cadherin and Ki-67 in metastatic and non-metastatic canine mammary carcinomas. *Irish veterinary journal*, 69, 1-6.

Osaki, T., Sunden, Y., Sugiyama, A., Azuma, K., Murahata, Y., Tsuka, T., ... & Okamoto, Y. (2016). Establishment of a canine mammary gland tumor cell line and characterization of its miRNA expression. *Journal of Veterinary Science*, 17(3), 385-390.

Otoni, C. C., Rahal, S. C., Vulcano, L. C., Ribeiro, S. M., Hette, K., Giordano, T., ... & Amorim, R. L. (2010). Survey radiography and computerized tomography imaging of the thorax in female dogs with mammary tumors. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52, 1-10.

Owen, L.N., 1980, TNM Classification of tumors in Domestic Animals. *World Health Organization*, Geneva, Switzerland.

Pala, E. E., Bayol, U., Keskin, E. U., Ozguzer, A., Kucuk, U., Ozer, O., & Koc, A. (2015). Determination of HER2 and p53 mutations by sequence analysis method and EGFR/Chromosome 7 gene status by fluorescence in situ hybridization for the predilection of targeted therapy modalities in immunohistochemically triple negative breast carcinomas in Turkish population. *Pathology & Oncology Research*, 21, 1223-1227.

Pan, Y., Yuan, Y., Liu, G., & Wei, Y. (2017). P53 and Ki-67 as prognostic markers in triple-negative breast cancer patients. *PloS one*, 12(2), e0172324.

Pang, L. Y., & Argyle, D. (2010). Cancer stem cells and telomerase as potential biomarkers in veterinary oncology. *The Veterinary Journal*, 185(1), 15-22.

Pedersen, A. C., Sørensen, P. D., Jacobsen, E. H., Madsen, J. S., & Brandslund, I. (2013). Sensitivity of CA 15-3, CEA and serum HER2 in the early detection of recurrence of breast cancer. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 51(7), 1511-1519.

Peña, L., Gama, A., Goldschmidt, M. H., Abadie, J., Benazzi, C., Castagnaro, M., ... & Mulas, J. M. D. L. (2014). Canine mammary tumors: a review and consensus of standard guidelines on epithelial and myoepithelial phenotype markers, HER2, and hormone receptor assessment using immunohistochemistry. *Veterinary pathology*, 51(1), 127-145.

Pena, L. L., Nieto, A. I., Pérez-Alenza, D., Cuesta, P., & Castano, M. (1998). Immunohistochemical detection of Ki-67 and PCNA in canine mammary tumors: relationship to clinical and pathologic variables. *Journal of veterinary diagnostic investigation*, 10(3), 237-246.

Perez-Alenza, M. D. P., Tabanera, E., & Peña, L. (2001). Inflammatory mammary carcinoma in dogs: 33 cases (1995–1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(8), 1110-1114.

Perez-Alenza, D., Rutteman, G.R., Pena, L., Beynen, A.C. & Cuesta, P. (1998). Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case control study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12, 132-139.

Perez-Alenza, M. D., Peña, L., Nieto, A. I., & Castaño, M. (1997). Clinical and pathological prognostic factors in canine mammary tumors. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, 33(4), 581–585.

Philibert, J. C., Snyder, P. W., Glickman, N., Glickman, L. T., Knapp, D. W., & Waters, D. J. (2003). Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(1), 102-106.

Queiroga, F. L., Pires, I., Parente, M., Gregório, H., & Lopes, C. S. (2011). COX-2 over-expression correlates with VEGF and tumour angiogenesis in canine mammary cancer. *The Veterinary Journal*, 189(1), 77-82.

Queiroga, F. L., Pires, I., Lobo, L., & Lopes, C. S. (2010). The role of Cox-2 expression in the prognosis of dogs with malignant mammary tumours. *Research in veterinary science*, 88(3), 441-445.

Raposo, T. P., Beirão, B. C. B., Pang, L. Y., Queiroga, F. L., & Argyle, D. J. (2015). Inflammation and cancer: till death tears them apart. *The Veterinary Journal*, 205(2), 161-174.

Reddy, G. B., Kumar, P., Kumar, R., Pawaiya, R. V. S., & Ravindran, R. (2009). Histopathological classification and incidence of canine mammary tumours. *Indian J. Vet. Pathol.*, 33, 152–155.

Reix, N., Malina, C., Chenard, M. P., Bellocq, J. P., Delpous, S., Molière, S., ... & Mathelin, C. (2016). A prospective study to assess

the clinical utility of serum HER2 extracellular domain in breast cancer with HER2 overexpression. *Breast cancer research and treatment*, 160, 249-259.

Ressel, L., Puleio, R., Loria, G. R., Vannozzi, I., Millanta, F., Caracappa, S., & Poli, A. (2013). HER-2 expression in canine morphologically normal, hyperplastic and neoplastic mammary tissues and its correlation with the clinical outcome. *Research in veterinary science*, 94(2), 299-305.

Restucci, B., Papparella, S., Maiolino, P., & De Vico, G. (2002). Expression of vascular endothelial growth factor in canine mammary tumors. *Veterinary Pathology*, 39(4), 488-493.

Rivera, P., Melin, M., Biagi, T., Fall, T., Häggström, J., Lindblad-Toh, K., & von Euler, H. (2009). Mammary tumor development in dogs is associated with BRCA1 and BRCA2. *Cancer Research*, 69(22), 8770-8774.

Rivera, P., & Von Euler, H. (2011). Molecular biological aspects on canine and human mammary tumors. *Veterinary pathology*, 48(1), 132-146.

Rodo, A., & Malicka, E. (2008). Immunohistochemical expression of protein p53 in neoplasms of the mammary gland in bitches. *Polish journal of veterinary sciences*, 11(2), 89-95.

Rodrigues, H., Carvalho, M. I., Pires, I., Prada, J., & Queiroga, F. L. (2016). Clinicopathological significance of caspase-3 and ki-67 expression in canine mammary gland tumours. *Acta Veterinaria Hungarica*, 64(1), 78-89.

Romagnoli S, 2005: Mammary gland tumors. Romagnoli, S. (Ed), *Reproduction in companion, exotic and laboratory animals* içinde (chapter 18, s. 1-12). Nantes. France: ESAVS-EVSSARENVN Course.

Rybicka, A., & Król, M. (2016). Identification and characterization of cancer stem cells in canine mammary tumors. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 58, 1-7.

Saba, C. F., Rogers, K. S., Newman, S. J., Mauldin, G. E., & Vail, D. M. (2007). Mammary gland tumors in male dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(5), 1056-1059.

Saito, T., Tamura, D., & Asano, R. (2014). Usefulness of selective COX-2 inhibitors as therapeutic agents against canine mammary tumors. *Oncology reports*, 31(4), 1637-1644..

Salas, Y., Márquez, A., Diaz, D., & Romero, L. (2015). Epidemiological study of mammary tumors in female dogs diagnosed during the period 2002-2012: a growing animal health problem. *PloS one*, 10(5), e0127381.

Sanchez-Barcelo, E. J., Rueda, N., Mediavilla, M. D., Martinez-Cue, C., & Reiter, R. J. (2017). Clinical uses of melatonin in neurological diseases and mental and behavioural disorders. *Current medicinal chemistry*, 24(35), 3851-3878.

Santos, A. A. F., Oliveira, J. T., Lopes, C. C. C., Amorim, I. F., Vicente, C. M. F. B., Gärtner, F. R. M., & Matos, A. J. F. (2010). Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor in canine mammary tumours. *Journal of comparative pathology*, 143(4), 268-275.

Santos, A. A., Lopes, C. C., Ribeiro, J. R., Martins, L. R., Santos, J. C., Amorim, I. F., ... & Matos, A. J. (2013). Identification of prognostic factors in canine mammary malignant tumours: a multivariable survival study. *BMC Veterinary Research*, 9, 1-11.

Savci-Heijink, C. D., Halfwerk, H., Hooijer, G. K., Horlings, H. M., Wesseling, J., & van de Vijver, M. J. (2015). Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes. *Breast cancer research and treatment*, 150, 547-557.

Schiffman, J. D., & Breen, M. (2015). Comparative oncology: what dogs and other species can teach us about humans with cancer. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1673), 20140231.

Schneider, R. (1970). Comparison of age, sex, and incidence rates in human and canine breast cancer. *Cancer*, 26(2), 419-426.

Schrohl, A. S., Holten-Andersen, M., Sweep, F., Schmitt, M., Harbeck, N., Foekens, J., & Brunner, N. (2003). Tumor markers: from laboratory to clinical utility. *Molecular & Cellular Proteomics*, 2(6), 378-387..

Selman, P. J., Mol, J. A., Rutteman, G. R., van Garderen, E. V. E. R. T., & Rijnberk, A. (1994). Progestin-induced growth hormone excess in the dog originates in the mammary gland. *Endocrinology*, 134(1), 287-292.

Senhorello, I. L., Terra, E. M., Sueiro, F. A., Firmo, B. F., Anai, L. A., Goloni, C., ... & Tinucci-Costa, M. (2020). Clinical value of carcinoembryonic antigen in mammary neoplasms of bitches. *Veterinary and Comparative Oncology*, 18(3), 315-323.

Shao, Y., Sun, X., He, Y., Liu, C., & Liu, H. (2015). Elevated levels of serum tumor markers CEA and CA15-3 are prognostic parameters for different molecular subtypes of breast cancer. *PloS one*, 10(7), e0133830.

Shweiki, D., Itin, A., Soffer, D., & Keshet, E. (1992). Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*, 359(6398), 843-845.

Shiomi-Mouri, Y., Kousaka, J., Ando, T., Tetsuka, R., Nakano, S., Yoshida, M., ... & Kobayashi, K. (2016). Clinical significance of circulating tumor cells (CTCs) with respect to optimal cut-off value and tumor markers in advanced/metastatic breast cancer. *Breast Cancer*, 23, 120-127.

Silva, I. L. D., Dias, A. P. M., Bertagnolli, A. C., Cassali, G. D., & Ferreira, E. (2014). Analysis of EGFR and HER-2 expressions in ductal carcinomas in situ in canine mammary glands. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 66(3), 763-768.

Simon, D., Schoenrock, D., Nolte, I., Baumgärtner, W., Barron, R., & Mischke, R. (2009). Cytologic examination of fine-needle aspirates from mammary gland tumors in the dog: diagnostic accuracy with comparison to histopathology and association with postoperative outcome. *Veterinary clinical pathology*, 38(4), 521-528.

Singer, J., Weichselbaumer, M., Stockner, T., Mechtcheriakova, D., Sobanov, Y., Bajna, E., ... & Jensen-Jarolim, E. (2012). Comparative oncology: ErbB-1 and ErbB-2 homologues in canine cancer are susceptible to cetuximab and trastuzumab targeting. *Molecular Immunology*, 50(4), 200-209.

Sleeckx, N., De Rooster, H. E. J. V. K., EJ, V. K., Van Ginneken, C., & Van Brantegem, L. (2011). Canine mammary tumours, an overview. *Reproduction in Domestic Animals*, 46(6), 1112-1131.

Sonnenschein, E. G., Glickman, L. T., Goldschmidt, M. H., & McKee, L. J. (1991). Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: a case-control study. *American journal of epidemiology*, 133(7), 694-703.

Sontas, B. H., Yüzbaşıoğlu Öztürk, G., Toydemir, T. F. S., Arun, S. S., & Ekici, H. (2012). Fine-needle aspiration biopsy of canine mammary gland tumours: a comparison between cytology and histopathology. *Reproduction in domestic animals*, 47(1), 125-130.

Sorenmo, K. (2003). Canine mammary gland tumors. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 33(3), 573-596.

Sorenmo, K. U., Rasotto, R., Zappulli, V., & Goldschmidt, M. H. (2011). Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. *Veterinary pathology*, 48(1), 85-97.

Sorenmo, K. U., Kristiansen, V. M., Cofone, M. A., Shofer, F. S., Breen, A. M., Langeland, M., ... & Goldschmidt, M. H. (2009). Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Veterinary and comparative oncology*, 7(3), 162-172.

Sorenmo, K. U., Worley, D. R., & Goldschmidt, M. H. (2013). Tumors of the Mammary Gland. Withrow, S. J., Vail, D. M. & Page, R. L. (Eds.), *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* içinde (s. 538-556). Philadelphia: Saunders

Sorenmo, K. U., Durham, A. C., Kristiansen, V., Pena, L., Goldschmidt, M. H., & Stefanovski, D. (2019). Developing and testing prognostic bio-scoring systems for canine mammary gland carcinomas. *Veterinary and comparative oncology*, 17(4), 479-488.

Spoerri, M., Guscetti, F., Hartnack, S., Boos, A., Oei, C., Balogh, O., ... & Kowalewski, M. P. (2015). Endocrine control of canine mammary neoplasms: serum reproductive hormone levels and tissue expression of steroid hormone, prolactin and growth hormone receptors. *BMC veterinary research*, 11, 1-10.

Stieber, P., Nagel, D., Blankenburg, I., Heinemann, V., Untch, M., Bauerfeind, I., & Di Gioia, D. (2015). Diagnostic efficacy of CA 15-3 and CEA in the early detection of metastatic breast cancer—A retrospective analysis of kinetics on 743 breast cancer patients. *Clinica Chimica Acta*, 448, 228-231.

Stockhaus, C., Kohn, B., Rudolph, R., Brunnberg, L., & Giger, U. (1999). Correlation of haemostatic abnormalities with tumour stage and characteristics in dogs with mammary carcinoma. *Journal of Small Animal Practice*, 40(7), 326-331.

Timmermans-Sprang, E. P., Gracanin, A., & Mol, J. A. (2017). Molecular signaling of progesterone, growth hormone, Wnt, and HER in mammary glands of dogs, rodents, and humans: new treatment target identification. *Frontiers in Veterinary Science*, 4, 53.

Thomovsky, S. A., Chen, A. V., Deavila, D. M., & Kiszonas, A. M. (2019). Serum melatonin values in normal dogs and dogs with seizures. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 55(2), 78-82.

Torres, C., Antileo, E., Epuñán, M. J., Pino, A. M., Valladares, L. E., & Sierralta, W. D. (2008). A cyclic peptide derived from α -fetoprotein inhibits the proliferative effects of the epidermal growth factor and estradiol in MCF7 cells. *Oncology Reports*, 19(6), 1597-1603.

von Deetzen, M. C., Schmeck, B. T., Gruber, A. D., & Klopffleisch, R. (2014). Malignancy associated microRNA expression changes in canine mammary cancer of different malignancies. *International Scholarly Research Notices*, 2014(1), 148597.

Yamagami, T., Kobayashi, T., Takahashi, K., & Sugiyama, M. (1996). Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. *Journal of Veterinary Medical Science*, 58(11), 1079-1083.

Yarden, Y., & Sliwkowski, M. X. (2001). Untangling the ErbB signalling network. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2(2), 127-137.

Yip, C. H., & Rhodes, A. (2014). Estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Future oncology*, 10(14), 2293-2301.

Yoshikawa, Y., Morimatsu, M., Ochiai, K., Ishiguro-Oonuma, T., Wada, S., Orino, K., & Watanabe, K. (2015). Reduced canine BRCA2 expression levels in mammary gland tumors. *BMC Veterinary Research*, 11, 1-8.

Zacchetti, A., Van Garderen, E., Teske, E., Nederbragt, H., Dierendonck, J. H., & Rutteman, G. R. (2003). Validation of the use of proliferation markers in canine neoplastic and non-neoplastic tissues: Comparison of KI-67 and proliferating cell nuclear antigen

(PCNA) expression versus in vivo bromodeoxyuridine labelling by immunohistochemistry. *Apmis*, 111(3), 430-438.

Zajkowska, M., Głażewska, E. K., Będkowska, G. E., Chorąży, P., Szmitkowski, M., & Ławicki, S. (2016). Diagnostic Power of Vascular Endothelial Growth Factor and Macrophage Colony-Stimulating Factor in Breast Cancer Patients Based on ROC Analysis. *Mediators of Inflammation*, 2016(1), 5962946.

Zan, R. S., Rolinski, Z., Kowalski, C. J., Bojarska-Junak, A., & Madany, J. (2013). Diurnal and seasonal changes in endogenous melatonin levels in the blood plasma in dogs. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 16(4).

Zhang, K., Wang, Y. W., Wang, Y. Y., Song, Y., Zhu, J., Si, P. C., & Ma, R. (2017). Identification of microRNA biomarkers in the blood of breast cancer patients based on microRNA profiling. *Gene*, 619, 10-20.

Zuccari, D. A., Santana, A. E., Cury, P. M., & Cordeiro, J. A. (2004). Immunocytochemical study of Ki-67 as a prognostic marker in canine mammary neoplasia. *Veterinary clinical pathology*, 33(1), 23-28.

Zumkeller, W. (2001). IGFs and IGFBPs: surrogate markers for diagnosis and surveillance of tumour growth?. *Molecular Pathology*, 54(5), 285.

BÖLÜM IV

Serotonin and Serotonin Effects on Estrus

Volkan KOŞAL¹
Çağlar OKULMUŞ²

History of Serotonin

History in the 1930s, when Erspamer analysed the distribution of enterochromaffin cells with indole stain, he named this unknown indole ‘enteramine’, which was found in high concentrations in the gastrointestinal mucosa, platelets and central nervous system (CNS). Later in 1948, at the Cleveland Clinic, Page et al. isolated a vasoconstrictor substance released from platelets and named it ‘serotonin’. Later, it was understood that these two substances were chemically and pharmacologically identical. In the mid-1950s, the

¹ Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama ABD, Van/Türkiye, Orcid: 0000-0001-5268-5046 , volkan_kosal@hotmail.com , volkankosal@yyu.edu.tr

² Dr., Bornova Veteriner Kontrol Enstitü Müdürlüğü, İzmir/Türkiye, Orcid: 0000-0003-3563-3716 , okulmuscaglar@gmail.com

role of 5-HT as a neurotransmitter in the CNS was demonstrated (Candura et al., 1996). In the following years, serotonin was named 5-hydroxytryptamine (5-HT) according to chemical classification rules (Mohammad-Zadeh et al., 2008; Watts et al., 2012).

Serotonin

Serotonin, (5-hydroxytryptamine) is a neurotransmitter biogenic monoamine with variable effects on many different target organs (Mohammad-Zadeh et al., 2008; Papadimas et al., 2012).



Figure 1. Serotonin (Nichols & Nichols, 2008)

Serotonin is an important molecule found in all organs of the body; brain, lungs, liver, kidney, testes, skin, blood platelets and many tissues, including the gastrointestinal tract, and acts as a regulator in the homeostasis of the organism with the external environment (Azmitia, 2020). Serotonin, beyond its role as a neurotransmitter in the brain and gastrointestinal tract, participates in various physiological functions, including the constriction of blood vessels, mood regulation, urinary retention, sleep cycles, body temperature control, appetite regulation, and the movement of the intestines. Serotonin has also been implicated in many diseases such as depression, migraine and obesity (Ni & Watts, 2006; Olivier et al.,

2019). The hormone serotonin also acts as an autocrine regulator of mammary gland metabolism, including calcium homeostasis and milk synthesis (Hernández-Castellano et al., 2017).

In mammals, Enterochromaffin cells in the intestinal mucosa contain most of the serotonin in the body. Serotonergic neurones in the CNS are mainly located in the Raphe nucleus in the brain stem. In the process of serotonin synthesis, tryptophan first undergoes hydroxylation by the enzyme tryptophan hydroxylase, resulting in the formation of 5-hydroxytryptophan (5-HTP). Following this, 5-HTP is decarboxylated, leading to the production of 5-HT, also known as serotonin (Goodwin, 2004). Tryptophan cannot be synthesised in the body, it is taken through food. It can be found bound to albumin or free in the blood. Serotonin cannot cross the blood brain barrier, tryptophan is transported to the brain with albumin in the blood and serotonin is synthesised from tryptophan in the brain. Nutrition, amino acid ratio in the body, transport of tryptophan in the blood to the brain and synthesis of serotonin in the brain are directly related pathways (Garattini, Mennini & Samanin, 1989; Bailer et al., 2007).

5-HT is widely distributed in the animal and plant kingdom, e.g. in vertebrate animals, fruits (bananas, etc.), nuts such as hazelnuts, nettle hairs, scorpion and wasp venom. The total amount of serotonin in the human body is about 10 mg. Average 4-8mg serotonin is found in enterochromaffin cells, which are specialised forms of epithelial cells in the gastric and intestinal mucosa (Garrison, 1990).

Serotonin Synthesis

Serotonin synthesis (Fig. 2) starts with the uptake of l-tryptophan, an essential amino acid, into the cell by the serotonin transporter and other amine transporters (Watts et al., 2012). Serotonin is produced in two stages. Firstly, the essential amino acid tryptophan is hydroxylated to 5-hydroxytryptophan (5-HTP) by the enzyme tryptophan hydroxylase. This reaction is the rate-limiting step of synthesis. Tryptophan hydroxylase is encoded by 2 genes; Tph1 is responsible for serotonin synthesis and effects in the periphery. Tph2 is expressed in the CNS and is responsible for the effects here (Collier, Hernandez & Horseman, 2012). In the second stage, 5-HTP is decarboxylated by amino acid decarboxylase to form serotonin that cannot cross the blood brain barrier (Mohammad-Zadeh et al., 2008).

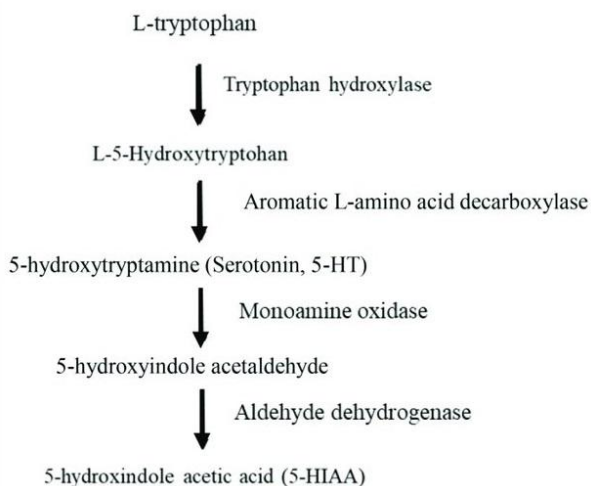


Figure 2. Serotonin synthesis (Höglund, Overli & Winberg, 2019).

More than 95% of 5-HT in the body, is synthesised from enterochromaffin cells of the intestine and is involved in the regulation of bowel movements (Ni & Watts, 2006). The remaining

5% is synthesised in the CNS (serotonergic neurons, pineal gland and catecholaminergic neurons) and platelets. Most of the synthesised hormone is stored in the CNS and platelets (Papadimas et al., 2012). Most of 5-HT is metabolised by the enzyme monoamine oxidase (MAO) in the liver, lung, kidney and brain (Mohammad-Zadeh et al., 2008) and converted to 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA) which is excreted in the urine (Bortolato, Chen & Shih, 2010; Papadimas et al., 2012).

Serotonin and Photoperiod

The different concentrations of serotonin and serotonin metabolites in various cerebral regions of the brain indicate that they are affected by seasonal rhythm (Marazziti et al., 1990). The highest concentration of serotonin (5-HT) in the CNS is found in the pineal gland (Quay, 1963). Environmental light stimulation (photoperiod), which controls neuroendocrine events associated with the reproductive cycle, also affects the serotonin cycle in the CNS (O'Steen, 1970). Serotonin neuron activity follows a circadian pattern, decreasing significantly during the dark phase and rising during the light phase (Kirsch & Zieba, 2012). Therefore, the concentration of serotonin secreted from pinealocyte cells is maximal at midday and minimal at night (Quay, 1963). In addition, Snyder et al. (1965) found that the circadian release rhythm of serotonin was eliminated in rats kept under constant light.

The levels of serotonin and melatonin in the pineal gland fluctuate in alignment with the daily rhythm. Most melatonin synthesis in the pineal gland is regulated by an enzyme that catalyzes the conversion of serotonin to N-acetylserotonin (NAT) (Moore & Klein, 1974). At sunset, the release of norepinephrine from beta- and alpha-

adrenergic receptors on the pinealocyte membrane increases cAMP production, which stimulates the circadian production of NAT, the enzyme limiting the rate of serotonin-to-melatonin conversion. This mechanism leads to elevated melatonin levels at night. At sunrise, NAT production is suppressed, resulting in reduced melatonin levels and an increase in serotonin levels during the day (Grad & Rozenzweig, 1993).

Serotonin and Estrus

Although there are inconsistencies about the role of serotonin on female sexual activity and ovulatory function, most research has shown that serotonergic activity has an inhibitory effect on sexual behaviour (Mendelson, 1992; Olivier et al, 2019). Serotonin, which acts as a neurotransmitter in the CNS, exerts this effect by inhibiting LH release for long days and suppressing ovulation by vasoconstriction in the ovaries (Terranova et al., 1990). In studies conducted in mice, it has been reported that various treatments that increase serotonergic activity suppress estrus symptoms (lordosis) in females, while treatments that decrease serotonergic activity increase the sexual behaviour reflex (Mondragon et al., 1986; Mendelson, 1992; Olivier et al., 2019).

Wilson & McDonald (1974) found that subcutaneous injection of serotonin (100 mg/kg) on the day of proestrus and the 1st and 2nd days of diestrus inhibited ovulation in adult rats. There is also evidence that serotonin inhibits LH release in ewes during anoestrus (Malpoux et al. 1996). Domanski et al. (1975) reported that the oestrus cycle was prolonged and ovulation was delayed after melatonin or serotonin infusions in healthy ewes and ewes with

anterior hypothalamic area (AHA) lesions in which serotonin and melatonin were infused into the 3rd cerebral ventricles.

References

Azmitia, E. C. (2020). Evolution of serotonin: sunlight to suicide. *Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin*, Second Edition.

Bailer, U. F., Frank, G. K., Henry, S. E., Price, J. C., Meltzer, C. C., Becker, C., & Kaye, W. H. (2007). Serotonin transporter binding after recovery from eating disorders. *Psychopharmacology*, 195, 315-324.

Bortolato, M., Chen, K., & Shih, J. C. (2010). The degradation of serotonin: Role of MAO. In Christian Müller & Barry Jacobs (Eds.), *Handbook of Behavioral Neurobiology of Serotonin*.

Candura, S. M., Messori, E., Franceschetti, G. P., D'Agostino, T. G., Vicini, D., Tagliani, M., & Tonini, M. (1996). Neural 5-HT₄ receptors in the human isolated detrusor muscle: effects of indole, benzimidazolone and substituted benzamide agonists and antagonists. *British Journal of Pharmacology*, 118(8), 1965-1970.

Collier, R. J., Hernandez, L. L., & Horseman, N. D. (2012). Serotonin as a homeostatic regulator of lactation. *Domestic Animal Endocrinology*, 43, 161–170.

Domanski, E., Przekop, F., Skubiszewski, B., & Wolinska, E. (1975). The effect and site of action of indoleamines on the hypothalamic centers involved in the control of LH release and ovulation in sheep. *Neuroendocrinology*, 17, 265-273.

Garattini, S., Mennini, T., & Samanin, R. (1989). Reduction of food intake by manipulation of central serotonin current experimental results. *The British Journal of Psychiatry*, 155(S8), 41-51.

Garrison, J. C. (1990). Histamine, Bradikinin, 5-hydroxytryptamine, and their antagonist. In Gillman, A. G., Rall, T. W., & Nies, A. S. (Eds.), *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (8th ed., pp. 592-596). USA: Pergamon Press Inc.

Goodwin, T. M. (2004). A practical approach to hyperemesis gravidarum. *Contemporary Ob Gyn*, 49, 47-62.

Grad, B. R., & Rozenzweig, R. (1993). The role of melatonin and serotonin in aging: Update. *Psychoneuroendocrinology*, 18(4), 283-295.

Hernández-Castellano, L. E., Hernandez, L. L., Sauerwein, H., & Bruckmaier, R. M. (2017). Endocrine and metabolic changes in transition dairy cows are affected by prepartum infusions of a serotonin precursor. *Journal of Dairy Science*, 100(6).

Höglund, E., Øverli, Ø., & Winberg, S. (2019). Tryptophan metabolic pathways and brain serotonergic activity: A comparative review. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 158. Doi: 10.3389/fendo.2019.00158.

Kirsch, K., & Zieba, D. A. (2012). A review on the effect of the photoperiod and melatonin on interactions between ghrelin and serotonin. *General and Comparative Endocrinology*, 179, 248–253.

Malpoux, B., Viguie, C., Skinner, D. C., Thiery, J. C., & Chemineau, P. (1997). Control of the circannual rhythm of reproduction by melatonin in the ewe. *Brain Research Bulletin*, 44(4), 431–438.

Marazziti, D., Falcone, M. F., Castrogiovanni, P., & Cassano, G. B. (1990). Seasonal serotonin uptake changes in healthy subjects. *Molecular and Chemical Neuropathology*, 13.

Mendelson, S. D. (1992). A review and reevaluation of the role of serotonin in the modulation of lordosis behavior in the female rat. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 16, 309-350.

Mohammad-Zadeh, L. F., Moses, L., & Gwaltney-Brant, S. M. (2008). Serotonin: A review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31, 187–199.

Mondragon, A. M., Garverick, H. A., Moiler, T. A., & Elmore, R. G. (1986). Effect of serotonin on LH secretory patterns in ovariectomized cows. *Domestic Animal Endocrinology*, 3(3), 145-151.

Moore, R. Y., & Klein, D. C. (1974). Visual pathways and central neural control of a circadian rhythm in pineal serotonin N-acetyltransferase activity. *Brain Research*, 71, 17-33.

Ni, W., & Watts, S. W. (2006). 5-Hydroxytryptamine in the cardiovascular system: Focus on the serotonin transporter (SERT). *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 33, 575–583.

Nichols, D. E., & Nichols, C. D. (2008). Serotonin receptors. *Chemical Reviews*, 108(5), 1614-1641.

O'Steen, W. K. (1970). Retinal and optic nerve serotonin and retinal degeneration as influenced by photoperiod. *Experimental Neurology*, 27, 194-205.

Olivier, J. D. A., Esquivel-Franco, D. C., Waldinger, M. D., & Olivier, B. (2019). The serotonin system: Serotonin and sexual behavior. *Serotonin and Sexual Behavior*, 7.

Papadimas, G. K., Tzirogiannis, K. N., Mykoniatis, M. G., Grypiotis, A. D., Mantas, G. A., & Panoutsopoulos, G. I. (2012). The emerging role of serotonin in liver regeneration. *Swiss Medical Weekly*, 142, 13548.

Quay, W. B. (1963). Circadian rhythm in rat pineal serotonin and its modifications by estrous cycle and photoperiod. *General and Comparative Endocrinology*, 3, 473-479.

Snyder, S. H., Zweig, M., Axelrod, J., & Fischer, J. E. (1965). Control of the circadian rhythm in serotonin content of the rat pineal gland. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 53(2), 301-305.

Terranova, P. F., Uilenbroek, J., Saville, L., Horst, D., & Nakamura, Y. (1990). Serotonin enhances oestradiol production by hamster preovulatory follicles in vitro: Effects of experimentally induced atresia. *Journal of Endocrinology*, 125, 433-438.

Watts, S. W., Morrison, S. F., Davis, R. P., & Barman, S. M. (2012). Serotonin and blood pressure regulation. *Pharmacological Reviews*, 64, 359–388.

Wilson, C. A., & McDonald, P. G. (1974). Inhibitory effect of serotonin on ovulation in adult rats. *Journal of Endocrinology*, 60, 253-260.

BÖLÜM V

Evcil Hayvanlarda Cinsiyet Gelişim Bozuklukları

Atilla YILDIZ¹

Giriş

Bir bireyin cinsiyeti: genetik, kromozomal, gonadal, duktal ve fenotipik şeklinde birkaç farklı düzeyde tanımlanabilir. Normal memeli kromozomal cinsiyeti dişi için XX, erkek için XY'dir (McGavin, Carlton & Zachary, 2001; Padilla & ark., 2005). Cinsiyet farklılaşması insanlarda döllenmeden yaklaşık 56 ila 70 gün sonra, farelerde 12. günde, koyunlarda 32. günde ve sığırlarda 40. günde meydana gelir (Battista, 2019). Genler yumurtalık farklılaşması ve gelişiminin yollarını başlatır. Erkeklerde Y kromozomunun (SRY) cinsiyet belirleyici bölgesi (yani testis belirleyici gen) gibi yumurtalığı belirleyen bilinen bir gen yoktur. NROB1 (DAX1) ve FOXL2, yumurtalık gelişimini destekleyen ve testis gelişimini engelleyen dişiye özgü genlerdir. RSPO1/WNT4/ β -katenin sinyal

¹ Prof. Dr., Sivrice MYO, Veterinerlik Bölümü, Elazığ, Orcid: 0000-0001-9910-3250, ayildiz1@firat.edu.tr

yolu yumurtalık farklılaşmasını teşvik eder ve erkek farklılaşmasına yol açan SRY/SOX9 yolunu antagonize eder. Dişi fenotipin farklılaşması, tuba uterinayı, uterusu ve kranyal vajinayı oluşturmak için paramezonefrik (Müllerian) kanalların ve kaudal vajina ve vulvayı oluşturmak için ürogenital sinüsün gelişmesini gerektirir (Foster & Premanandan, 2022).

Cinsiyet gelişimi bozuklukları (CGB/DSD), dış ve iç genital organlar arasındaki konjenital uyumsuzluk, gonadal malformasyon-farklılaşma ve cinsiyet kromozomu anormallikleri dâhil olmak üzere geniş bir fenotipik varyasyon yelpazesini ifade eder (Hosseinirad & ark., 2021). Cinsiyet gelişim bozukluklarının sınıflandırılması, karyotipin anormal veya normal olmasına dayanır ve cinsiyet kromozomlarının, Y kromozomunun cinsiyet belirleyici bölgesi (SRY), gonadal tipi ve genital fenotip gibi genlerin varlığı veya yokluğunun değerlendirilmesini gerektirir. Gonadın doğası, genellikle bir hayvanın nihai genital fenotipini belirler (Foster & Premanandan, 2022). Anomali üretim mekanizmaları, gelişimsel durma (tamamlanmadan önce gelişimin durması), agenezis veya aplazi (normal gelişimin başarısızlığı), hiperplazi veya lokal aşırı büyüme, anormal gelişim, normal rezorpsiyonun başarısızlığı (çok fazla veya çok az) veya yanlış yerlerde rezorpsiyon ve normal olarak gelişen yapıların sekonder dejenerasyonu şekilde sınıflandırılabilir (Muckle & Feinberg, 2008). Kısırlığın doğuştan nedenleri arasında yumurtalıkların, yumurta kanallarının, uterusun, serviksin, vajinanın ve vulvanın gelişimsel anormallikleri bulunur. Bazıları ölümcüldür; ancak birkaçı morfolojik öneme sahipken diğerleri işlevsel önem kazanır. Yaygın morfolojik durumlar arasında over (gonadal) hipoplazisi ve aplazisi, tübüler genital organların anomalileri,

hermafroditizm, freemartinizm ve çift serviks yer alır (Zekarias & ark., 2019). Agenezi, atrezi ve üreme sisteminin septasyonu dahil olmak üzere bir dizi gelişimsel kusur, genetik sendromlarla ilişkilendirilmiştir (Mk, 2021). Genetik kusurların nedeni, hayati proteinlerin sentezine zarar veren ve vücut fonksiyonlarını bozan gen mutasyonlarıdır. Bu mutasyonların çoğu basit resesif kalıtım modeline sahiptir; yani, gelişim anormalliğine neden olan mutant alel resesiftir ve dolayısıyla hayvan, yalnızca her iki ebeveyninden iki resesif alelin kalıtımı durumunda hastalığın belirtilerini gösterir. Hayvan, bir ebeveyninden normal dominant aleli ve başka bir ebeveyninden mutant resesif aleli miras alırsa, hastalığın belirtilerini göstermez ancak genetik bir kusurun taşıyıcısıdır (Konovalova & ark., 2017). Bu nedenle, küçük bir genetik havuzdan büyük popülasyonlarının türetilmesi yani tek bir kan hattının yoğun kullanımına bağlı olarak gelişim anomalileri şekillenir. Zararlı bir alelin taşıyıcısı belirginse, kurucu etki yoluyla bu, sonraki nesillerde genetik kusurların görülme sıklığının artmasından sorumlu olabilir (Johnson, Leipold & Hudson, 1997).

Üreme sisteminin doğuştan hastalıkları geleneksel olarak (1) beklenen genital görünüm veya fenotipte değişiklikler (interseks, cinsiyet değişimi ve belirsiz veya değişmiş dış genital organlar), (2) gonadların ve/veya iç tübüler genital organların başarısız veya değişmiş gelişimi ve (3) sayısız kistik kalıntı ile sonuçlanan bozukluklara ayrılır (Foster & Premanandan, 2022).

Kromozomal cinsiyet bozuklukları

Kromozomal cinsiyet bozuklukları, cinsiyet kromozomlarının sayısındaki veya yapısındaki kusurlardan kaynaklanır. Bu

bozukluklar, gamet oluşumu veya erken embriyonik gelişim sırasında rastgele olaylardan kaynaklanır (Lyle, 2007). Kromozomal cinsiyetteki anormallikler, mitoz veya mayoz sırasında ayrılmama hataları nedeniyle meydana gelir. Bazen mitoz, mayoz veya döllenme sırasında sorunlar ortaya çıkar ve bir çiftten kromozomun eksik olması (monozomi) veya fazladan bir kromozom (trizomi) gibi kromozomal veya karyotip anormalliklerine neden olur. Tüm büyük hayvan türlerinde birçok karyotip anormalliği tanımlanmıştır, ancak her kromozomal anormallik belirgin bir hastalık fenotipi ile ilişkilendirilmemiştir (Troedsson & ark., 2019). Cinsiyet kromozomu anormallikleri, kromozomların anormal sayısından (aneuploidi) veya anormal yapısından (yani silinme, çoğalma/ekleme, karşılıklı değişim, füzyon, inversiyon) kaynaklanır (Peter, 2011). Yaygın kromozomal anormalliklere örnek olarak, XO Turner sendromu adı verilen ve dişi kısırlığına yol açan bir X kromozomunun yokluğu verilebilir. XXY Klinefelter sendromunda ek bir X kromozomu, zayıf gelişmiş erkek cinsel davranışına sahip az gelişmiş erkeklere neden olur. Anormal sayıda seks kromozomuna ek olarak, memelilerde nadir otozomal kromozom trizomileri gözlemlenmiştir; ancak, otozomların monozomileri genellikle memelilerde yaşamla uyumlu değildir. İki kromozomun tek bir büyük kromozoma birleşmesiyle ek bir kromozomal anormallik meydana gelebilir, buna Robertsonian translokasyonu veya sentrik füzyon translokasyonu denir ve bu da bazı türlerde üreme kapasitesinin azalmasına ve sığırlarda erken embriyonik ölüme yol açar (Hughes & Ekenstedt, 2019). Cinsiyet farklılaşması genetik, gonadal ve fenotipik olmak üzere üç düzeyde sırayla gerçekleşir. Kromozomal cinsiyet bozuklukları arasında XO

sendromu, XXY sendromu, XXX sendromu, gerçek hermafrodit kimeraları, testisli XX/XY kimeraları ve testisli XY/XY kimeraları bulunur (Lyle, 2007).

Cinsiyet Kromozomu Aneuploidileri

Aneuploidi, diploid bir hücrede tek bir kromozomun artması ($2n+1$ =trizomi) veya azalması ($2n-1$ =monozomi) ile ortaya çıkar. Genellikle oogenez ya da spermatogenezde mayoz I veya II esnasında ve nadiren postzigotik mitotik bölünme sırasında ortaya çıkan ayrılmama, gametlerdeki kromozom sayısında artışa veya azalmaya neden olur (Powell, 2013). Cinsiyet gelişiminde kısırlığa yol açan en zararlı etkiler X monozomisi ve XXY trizomisinden kaynaklanır. Cinsiyet kromozomu aneuploidilerinin görülme sıklığı türler arasında eşit değildir. X monozomisi kısıraklarda en yaygın olanıdır, köpeklerde ve kedilerde oldukça nadirdir ve sığırlarda ve domuzlarda çok nadirdir. Buna karşılık, XXY trizomisi, kaplumbağa kabuğu desenli erkek kediler hariç, oldukça nadiren teşhis edilir. Tesadüfen iki başka cinsiyet kromozomu aneuploidisi (XXX ve XYY) rapor edilmiştir (Szczerbal & Switonski 2016).

Monozomi X (XO)

Monozomi, bir kromozomun yalnızca bir kopyasının mevcut olduğu anlamına gelen bir terimdir. Normal karyotipte erkeklerdeki cinsiyet kromozomları hariç tüm kromozomların iki kopyası bulunur. Monozomi X, Turner sendromu olarak da bilinir. XO hücre dizileri, XX veya XY zigotların postzigotik bölünmelerde bir X veya Y kromozomunu kaybettiğinde ortaya çıkar (Nielsen & Wohler 1991). Bu dişilerin normal dişilerde görülen iki X kromozomu yerine

yalnızca bir X kromozomu vardır (Christensen & Meyers-Wallen, 2011). Y kromozomunun olmaması ve buna bağlı Sry geninin yokluğuna karşın, mevcut X kromozomunda DAX1 geninin bulunması nedeniyle fenotip dişidir (Hughes & Ekenstedt, 2019). X monozomisi birçok evcil hayvanda tanımlanmıştır; bunlar arasında atlar (Lear & ark., 2008; Villagómez & ark., 2009), sığırlar (Prakash & ark., 1995; Romano & ark., 2015), bufalo (Iannuzzi & ark., 2000; Di Meo & ark., 2008), domuzlar (Nes, 1968; Lojda, 1975), koyunlar (Zartman, Hinesley & Gnatkowski, 1981; Berry & ark., 2018), kediler (Norby & ark., 1974; Johnston & ark., 1983), köpekler (Smith & ark., 1989; Lofstedt & ark., 1992), lamalar (Hinrichs & ark., 1997), alpakalar (Pearson & ark., 2007). fareler (Probst & ark., 2008), keçiler (Bhatia & Shanker, 1990) ve diğer türler yer almaktadır. X kromozomu bölgesindeki kısa bir psödootozomal bölgenin (PAR), o bölgedeki az sayıda gen lokusuna bağlı olması durumunda daha yaşayabilir bir X monosomik embriyonun ortaya çıkacağı öngörülmektedir (Szczerbal & Switonski, 2020). Bu sebeple türler arasındaki vakaların görülme sıklığı farklıdır. Canlı XO bireyleri, atlar, insanlar ve fareler gibi küçük PAR'lara sahip türlerde nispeten sık bulunurken PAR'ın önemli ölçüde daha büyük olduğu sığır/geviş getiren hayvanlar, köpekler, domuzlar ve alpakalar gibi türlerde nadirdir (Raudsepp & ark., 2012). Diğer türlere kıyasla (örneğin, at, 1,8 Mb [mega baz çifti], 18 gen içerir) kedilerde ve köpeklerde PAR bölgesi daha fazla sayıda gen (sırasıyla yaklaşık 6,4 Mb, 6,7 Mb) içerdiğinden, köpeklerde ve kedilerde PAR segmentinin yetersizliği embriyonik ölüme ve dolayısıyla bu türlerde düşük bir görülme sıklığına neden olur (Marc & Otavă, 2024). Monozomi X, kısıraklarda en sık bildirilen kromozomal

anormalliktir. Bu sendroma sahip hayvanlarda genellikle düşük performans ve üreme döngüsü eksikliği veya düzensizliği öyküsü vardır. Yumurtalıklar genellikle inaktif, küçük, pürüzsüz ve sıkıdır. Rahim ve serviks genellikle hipoplaziktir. Kısırağın genital organları dışarıdan normal veya az gelişmiş görünebilir (Troedsson & ark., 2019). X monozomisinin atlarda erken embriyonik kayba ne ölçüde katkıda bulunduğu bilinmemektedir. Birincil kısırlığa ek olarak, sadece bir X kromozomu olan kısıraklarda açılı bacak deformiteleri, küçük boy ve genel olarak zayıf konformasyon olabilir. Bu kısıraklar her zaman kısırdır (Troedsson & ark., 2019). Köpeklerde anormal östrus döngüleri, küçük boyla ilişkili küçük ovaryumlar, gelişmemiş görünüm ve bazı durumlarda boynun ventral tarafında aşırı kıllanma klinik olarak gözlemlenmiştir (Szczerbal & Switonski, 2021). Genel olarak, X monozomisi taşıyan inekler gonadal disjenezi ve kısırlık göstermektedir ve vücut daha küçük olup, uterus ve uterus tüpleri olgunlaşmamış ve inaktiftir. Koyunlarda ise fenotip ve dış genital organlar normal olup, iç seks organları üzerindeki etkiler daha az hasar verici olabilmektedir (Iannuzzi, Parma & Iannuzzi, 2021). Farelerde XO sendromu özeldir, çünkü örnekler normal şekilde gelişir, doğurgandır ancak daha küçük bir foliküler yapıya sahiptir. Bu nedenle erken dönemde kısırdır ve doğuştan gelen herhangi bir değişiklik göstermez, sadece belirgin nörobilişsel davranışlara sahiptirler (Marc & Otavă, 2024).

Cinsiyet Kromozomu Trizomileri

Triploid bir durumdaki ekstra kromozom seti maternal kökenli (digynic triploidler) veya paternal kökenli (diandric triploidler) olabilir. Digynic triploidler, diploid olan bir yumurtanın

döllenmesinden, birinci veya ikinci mayotik bölünmedeki bir hatadan (polar cisimcik tutulması/dışarı atılmaması) kaynaklanabilir veya yumurtlanmış bir primer oositin döllenmesinden kaynaklanabilir (Smokowska, 1995). Diandrik triploidler, normal haploid oositlerin dispermik veya diploid spermik döllenmesi sonucu şekillenebilir (Liao & ark., 2016). Üç pronükleus embriyo oluşumu, in vitro fertilizasyon sırasında yaygındır ve polispermik fertilizasyon veya oosit kaynaklı mayotik başarısızlığın triploide yol açtığına inanılmaktadır (Xu & ark., 2016). Polispermi, oosit yetmezliği sonucu çoklu sperm girişini önleyen diandrik triploidiye yol açabilir. ICSI sırasında polispermi hariç tutulur; ancak sitoplazmik yetersizlik sebebiyle ikinci kutup gövdesinin tutulması nedeniyle dijinik triploidi meydana gelebilir (Nickkho-Amiry, & ark., 2019).

XXY Sendromu

Mayotik, ayrışmayan hatalar nedeniyle, XXY karyotipli bireyler, Y taşıyan bir spermin iki X kromozomu içeren bir yumurtayı döllemesiyle veya XY taşıyan bir spermin normal, X taşıyan bir yumurtayı döllemesiyle oluşur. XXY sendromunun genotipi Klinefelter sendromunun bir parçasıdır. Bir Y kromozomunun ve buna bağlı Sry geninin varlığı nedeniyle, etkilenen bireyler fenotipik olarak erkektir, ancak muhtemelen iki X kromozomunda DAX1 geninin iki kopyasının bulunması nedeniyle, genellikle hipoplastik genital organlara ve üreme organlarına sahiptirler. X kromozomundaki bazı faktörlerin (DAX1 veya başka bir faktör) gelişimin erken döneminde (atlarda yaklaşık 7 veya 8. gün) gerçekleşen inaktivasyon sürecinden kaçması gerektiği

düşünülmektedir. Testis gelişimi ve spermatogenez engellenir, bunun sonucunda küçük, gevşek testisler ve azoospermi oluşur. Testisler yerinde kalabilir veya aşağı inebilir ancak genellikle küçük ve yumuşaktır. Penis normal veya normalden daha küçük olabilir. Etkilenen erkekler genellikle normal libido ve cinsel davranış gösterir. Düşük testosteron konsantrasyonları görülebilir. Kısırlık her zaman bu sendroma eşlik eder (Troedsson & ark., 2019). XXY karyotipli erkek sığırlarda testis hipoplazisi, oligospermi (düşük sperm sayısı) ve hatta azoospermi (ejakülatta sperm olmaması) sıklıkla görülür ve bu durum kısırlığa yol açar (Ryan & ark., 2024). XXY atların skrotal veya kriptorşid testisleri olabilir, ancak hepsi kısırdır. Fiziksel muayenede genellikle testislerin yumuşak olduğu ve penisin genellikle o boyuttaki aygır için beklenenle karşılaştırıldığında nispeten küçük olduğu görülür. Libido normal olabilir, ancak ejakülatlar her zaman azoospermiktir. Testislerin histolojisinde genellikle spermatogenezden yoksun hipoplastik seminifer tübüllerin sayısının azaldığı gözlenir (Christensen & Meyers-Wallen, 2011). Mozaik olmayan XXY karyotipinin ortaya çıkması tüm evcil türlerde çok nadirdir ve sığırlarda (Molteni & ark., 1999), nehir mandalarında (Valera & ark., 2024), atlarda (Demyda-Peyrás & ark., 2023), domuz (Pinton & ark., 2011), kedi (Szczerbal & Switonski, 2020) ve köpekler (Szczerbal & Switonski, 2021) de dahil olmak üzere çok sayıda türde raporlar yapılmıştır. Etkilenen kedilerin çoğu, hem siyah hem de turuncu renkte kürke sahip (kaplumbağa kabuğu veya alaca kürk rengi) fenotipik erkeklerdir (Meyers-Wallen, 2012). Ancak fenotipik olarak dişi gibi görünen XXY melez etçi bir sığırdan bildirilmiştir (Ryan & ark., 2024). İnsanlarda gözlemlenen nadir XXY dişi fenotipi durumunda, ana

neden olarak androjen duyarsızlığı sendromu tanımlanmıştır. Testis feminizasyonu olarak da bilinen androjen duyarsızlığı sendromu, bir Y kromozomunun varlığıyla karakterize edilen genetik bir durumdur, ancak bireyler fenotipik olarak dişi görünür. Bunun nedeni, vücudun androjenlere yanıt vermesini engelleyen androjen reseptör genindeki mutasyonlardır. Sonuç olarak, bu, dış genital organların erkekleşmesinin olmamasına ve dişi ikincil cinsel özelliklerinin gelişmesine yol açar. Bu mutasyonlar kendiliğinden (de novo) ortaya çıkabilir veya kalıtsal olabilir. Kalıtım vakalarında, anneler mutasyonun taşıyıcıları olarak görev yapar ve tipik olarak X bağlantılı bir bozukluk olarak aktarılan durumun semptomlarını göstermezler (Ryan& ark., 2024).

X kromozomu trizomisi (XXX)

Sığırlarda (Citek & ark., 2009), atlarda (Bugno & ark., 2003) ve köpeklerde (Raudsepp & Chowdhary, 2016) X trizomi vakaları bildirilmiştir. Genellikle, X-trizomi dişileri normal vücut konformasyonuna ve dış genital organlara sahiptir. Bu dişilerde gen dozaj denegelenmesi olarak mayoz sırasında iki X kromozomundan biri rastgele inaktif hale gelir. Aynı inaktivasyon, bir X kromozomunun aktif ve diğer ikisinin inaktif olduğu X-trizomi vakalarında da meydana gelir. Yine de, X inaktivasyonundan önce veya inaktivasyon sürecinden kaçan X bağlantılı genler nedeniyle erken embriyonik gelişimde üç aktif X kromozomunun varlığından anormallikler meydana gelebilir. Taşıyıcılar genellikle yumurtalık hipoplazisi, daha küçük uterus gövdesi ve östrus eksikliği dahil olmak üzere iç cinsiyet yapılarındaki hasar nedeniyle kısırlıktan etkilenirler (Iannuzzi, Parma & Iannuzzi, 2021). Bazı XXX

vakalarında gözlemlenen bu doğurganlık sorunları, potansiyel olarak inaktivasyondan önce erken embriyonik gelişimdeki üç aktif X kromozomunun veya inaktivasyondan kaçan PAR genlerinin veya diğer X kromozomu genlerinin aşırı dozunun bir sonucudur. Bugüne kadar, birkaç adet XXX doğurgan inek vakası rapor bildirilmiştir. Karyotip analizinin genellikle kısırlık vakalarında yapıldığı göz önüne alındığında, doğurgan XXX dişilerin daha az sıklıkta raporlanması beklenmedik bir durum değildir (Ryan & ark., 2024). Atlarda birkaç X kromozomu duplikasyonu veya trizomi vakası tanımlanmıştır. Bu kısırakların karyotipi 65,XXX'tir ve fenotipik olarak normal görünürler ancak kısırdırlar (Samper, Pycock & McKinnon, 2007).

Robertsonian Translokasyonu (Sentrik Füzyon)

Robertsonian yani sentrik-füzyon translokasyonları, sığırlarda en sık görülen kromozom anomalileridir ve sentromerik bölgedeki iki akrosentrik kromozomun sentromerik bölgede kırılıp kaynaşması sonucu oluşur (Iannuzzi & ark., 2024). Robertsonian translokasyonları, kromozom canlılığını korumak için çift sarmal kırılmalarına ek olarak onarım mekanizmaları, olası ek sentromerik dizilerin susturulması ve CH/satDNA miktarının zaman içinde ayarlanmasını gerektiren karmaşık yeniden düzenlemelerdir (Escudeiro, 2019). Robertsonian Translokasyonu 1/29 büyükbaş hayvan erkek ve dişilerinde doğurganlık sorunlarına neden olur. Bu kromozomal problemler, hücre döngüsünde mayoz bölünme sırasında oluşan hasar nedeniyle ortaya çıkar (Tarazona Ceballos, 2018). Dengeli mutasyonlar (karşılıklı olarak, Robertsonian ve tandem translokasyonlar ve para ve perisentrik inversiyonlar),

anormalliğe dahil olan kromozomlar tarafından oluşturulan atipik eşleşme konfigürasyonlarının (dört değerlik, üç değerlikli, dönüşüm döngüsü) spesifik ayrışma modellerine bağlı olarak, mayoz I'de genetik olarak dengeli ve dengesiz gametlere yol açar ve genellikle üreme verimliliğinin azalmasına neden olur (Danielak-Czech, Kozubska-Sobocińska & Rejduch, 2016). Translokasyon meydana geldiğinde normal kromozom sayısı ($2n=60$) etkilenir, bu durum 1 ve 29 numaralı iki kromozomun birleşmesinde görülür, bu da o genomu toplamda 59/58 kromozomla bırakır ve ayrıca şu şekilde karakterize edilir: C-Bantlarının ardışık heterokromatinin sentromerik bir bloğunu sunar (Millán, 1985). Sayısal kromozomal anomaliler, bireysel kromozomların sayısındaki değişikliği (anöploidiler) veya 29'un sentromerinin ve p kolunun silinmesinden sonra kromozom 1 ve 29 arasında sentromerik bir füzyon olan Translokasyon 1/29'da olduğu gibi tüm kromozom setindeki değişikliği (euploidiler) ifade eder (Corredor & Jimenez, 2005). Normalde, çift kollu kromozom ve onun akrosentrik karşılığı eşleşmeli ve bir kiazma oluşturmalıdır. Daha sonra dengeli bir polimorfizmde beklenen şekilde alternatif bir şekilde yönlenir ve ayrılırlar. Translokasyon 1/29'un heterozigot taşıyıcısının mitozunda, homologlar bir heterotrivalan oluşturur ve bunların ayrılması, kromozomal olarak dengeli gametlerin üretimi ile düzenli olarak ilerler (Tarazona Ceballos, 2018). Mayoz I sırasında anormal ayrılmaların meydana gelmesi durumunda, normal kromozomlardan biri kaynaşmış kromozomlarla birlikte hücrenin bir kutbuna göç ettiğinden dengesiz gametler oluşturulur ve “1 veya 29” merkezli füzyonda ilgili kromozomlardan biri için disomik veya nullozomal gamet oluşumuna neden olur. Bu kromozomal olarak dengesiz

gametler, döllenebilen veya dölleyebilen canlı gametlere olgunlaşır. Otozomal segmentlerdeki sinaptik problemlerin, cinsiyet kromozomlarında sinapsın bulunmadığı bölgelerle ilişkisi ve ayrıca birincil presinaptik durumları etkileyen diğer faktörler, heterozigot translokasyon 1/29 taşıyan hayvanlarda doğurganlığın azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu kromozomal anomalinin, mayoz bölünme sırasında kromozomların dengesiz dağılımı yoluyla anöplid gametlerin üretilmesi nedeniyle üreme üzerinde güçlü bir etkisi vardır; bu, trizomik ve monozomik hücrelerin oluşumu ve dolayısıyla embriyonik ölümle sonuçlanır. Ayrıca, bu translokasyonun neden olduğu değişiklikler her zaman kiazmanın sıklığını ve dağılım modellerini değiştirir ve bu da birlikte adapte olmuş gen gruplarını bozabilir. Sentrik füzyonun bir sonucu olarak translokasyona uğramış kromozomda mevcut olan genetik materyal, ayrılmış kromozomlardakiyle hemen hemen aynıdır, çünkü kromozomal materyal kaybı minimum düzeydedir, bu tip kromozomal anomalide, taşıyıcı hayvanlarda anomaliler fenotipik olarak belirlenebilen genetik dengesizlik oluşturmaz (Sánchez, Jiménez & Bueno, 2006).

Cinsiyet Kromozomu Mozaïği

Mozaiklik, hücre dizilerinin bir embriyodan türetildiği ve mitotik anafaz sırasında dengesiz kardeş kromozom ayrılmasıyla üretildiği bir durumdur (Szczerbal & Switonski, 2016). Mozaikler, aynı zigottan kaynaklanan farklı karyotiplere sahip en az iki hücre hattına sahip bireylerdir. Fenotipler mozaikliğin derecesine göre değişir. Mozaiklik, mitotik ayrılmama (nondisjunction) olayı sırasında meydana gelir. Ayrılmama cinsiyet kromozomlarını

içerdiğinde, progenitor hücre hatlarını etkileyebilir ve anormal gonadal veya fenotipik cinsel gelişimle sonuçlanabilir. Mozaiklerin çeşitli kombinasyonları mümkündür. Bazıları ölümcüldür, ancak diğerleri belirsiz cinsellikle sonuçlanır. Gözlemlenen fenotipler vakaya göre değişecektir ve ayrımsal olmayan hatanın derecesine bağlı olacaktır (Troedsson & ark., 2019). Mozaiklik vakası cinsiyet kromozomu anöploidileri olan hayvanlarda sık görülür. Dölllenmiş yumurtanın bölünmesinde bir hata, yavru hücrelerden birinin üç cinsiyet kromozomu almasına, diğerinin ise yalnızca bir tane almasına yol açabilir ve bu da örneğin $n-1$, $X/n+1$, XXX mozaği verir (Szczerbal & Switonski, 2016). Bu hücrelerin her birinden türetilen tüm hücreler aynı anormal karyotipe sahip olacaktır. X monozomisine sahip kısır kısrakların çoğunluğu normal (64,XX) ve monosomik (63,X) olmak üzere iki hücre hattına sahip mozaiklerdir (Troedsson & ark., 2019). X (cinsiyet) kromozom mozaığının bir örneği kaplumbağa kabuğu ve alaca (üç renkli) kedilerde görülür. Tüm dişi memeli hücrelerinde, bir X kromozomunun işlevi X kromozomu inaktivasyonu adı verilen rastgele bir süreçle inaktive edilir. Üç renkli kedilerin hücrelerinin yaklaşık %50'sinde inaktive edilmiş paternal X kromozomları bulunur; diğer %50'si inaktif maternal X kromozomlarına sahiptir. Bu nedenle, dişi üç renkli kediler genetik olarak farklı iki hücre tipinden oluşan kabaca eşit popülasyonlara sahiptir ve bu nedenle tüy rengi (turuncu, siyah ve beyaz) modelleriyle ifade edilen bir mozaik türüdür (Miller & Zachary, 2017). X monozomisine sahip kısır kısrakların çoğunluğu normal (64,XX) ve monosomik (63,X) olmak üzere iki hücre hattına sahip mozaiklerdir (Szczerbal & Switonski, 2016). Mozaikler genellikle cinsiyet kromozomu mozaik hücre dizileri nedeniyle bir

yumurtalık ve bir testis veya ovotestes ile karışık gonadal disgeneziye sahiptir. Bunlar gerçek hermafroditlerdir.

Kimeralar

Kimeralar, iki farklı embriyonik kaynaktan (zigottan türemiş) hücre hatlarına sahip olan diğer bir ifadeyle iki genetik olarak farklı hücre tipinden oluşan bireylerdir. Bu, deneysel olarak veya rahimde blastosistlerin doğal füzyonuyla ya da yumurta ve kutup hücresinin döllenmesinin sonucu olan zigotların erken füzyonu sonucu meydana gelebilir (Bugno-Poniewierska & Raudsepp, 2021). Bir kimera, iki yavru veya ikizin rahimde genetik materyali paylaşmasıyla doğal olarak oluşur ve bu da bir dereceye kadar diğer bireyi yansıtan bir genomla sonuçlanır. Bir oositin iki ayrı sperm hücresi tarafından döllenmesi de bazı kimera vakalarında rol oynar (Christensen & Meyers-Wallen, 2011). Embriyogenezin çok erken bir aşamasından itibaren farklı hücre popülasyonlarının bir arada bulunmasına embriyonik veya birincil kimera denir. Kimeralar, iki veya daha fazla kesilmiş embriyonun bir araya getirilmesi, en az iki farklı embriyonun blastomerlerinin karıştırılması veya genellikle blastosist aşamasında donör hücrelerinin bir konak embriyosuna enjekte edilmesiyle oluşturulabilir. Kimerik embriyolar, donör hücrenin pluripotens durumuna ve konağın gelişim aşamasına bağlı olarak çok çeşitli donör hücre doku dağılımı ve kimerizmle sonuçlanabilir (Ledesma, Mueller & Van Eenennaam, 2023). Bu olay, memeliler de dahil olmak üzere çok çeşitli organizmalarda tespit edilmiştir (Grasso & ark., 2016). Atlarda şüpheli çift yumurtlama ve döllenme ve ardından blastomer füzyonu (bildirilen 64,XX/64,XY ve 63,XO/64,XY genotipleri) olasılığı bildirilmiştir.

Freemartinizm ruminantlarda yaygın görülen bir durumdur ve kimerik ikizlerle sonuçlanır.

Freemartinizm (Kan Kimeraları)

Freemartinizm, farklı cinsiyetten (heteroseksüel) fetüsler taşıyan ikizlerden veya çoklu gebeliklerden doğan dişilerde görülür (Kozubská-Sobocińska, Smołucha & Danielak-Czech, 2019). Kan kimeraları, genetik olarak farklı kan hücresi hatları içeren bireylerdir. Genetik kimerizm, tek bir organizmanın farklı zigotlardan kaynaklanan genetik olarak farklı hücrelerin iki veya daha fazla farklı popülasyonundan oluştuğu bir durumdur. Sığırlarda en yaygın kimerizm biçimi kan kimerizmidir. Bu olgu, implantasyondan kısa bir süre sonra, fetüslerin cinsiyet farklılaşmasından önce, genellikle ikiz fetüs arasında plasenta vasküler anastomozlarının meydana geldiği ikiz doğumlu sığırlarda görülür (vakaların yaklaşık %92'sinde). Bu, fetüsler arasında hemopoietik kök hücre değişimine olanak sağlar. Hücreler kemik iliğine yerleşir ve hayvanın yaşamı boyunca genetik olarak farklı kan hücreleri üreterek periferik kanda genetik kimerizme neden olur; bu da ikiz doğan her bir hayvanın kanında iki DNA profili olarak gözlemlenebilir (Lindtke & ark., 2023). Her iki cinsiyetten dizigotik ikizler için, erkek ikiz eşinin testisleri tarafından üretilen maskülenizasyon moleküllerinin gebeliğin erken dönemlerinde anastomozlar yoluyla iletilmesi, dişi ikiz eşinin dış genital organlarının anormal gelişimine yol açabilir (Gurgul, Rubiś & Bugno-Poniewierska, 2014). Her iki birey de XX/XY kimeralarıdır. Erkek ikizin Sry geni, freemartin gonadlarının en azından kısmen erkek testisine doğru gelişmesine neden olur. Farklılaşma derecesi

her freemartinde değişir ve birçok freemartin gonadı farklılaşmadan kalır. Paylaşılan dolaşım, erkek ikizden ve muhtemelen kimerik freemartin'den gelen testosteron ve AMH'nin freemartin genital organlarını etkilemesine izin verir ve bu nedenle serviks, uterus, uterus tübülleri ve kranial vajinadan yoksundur. Vulva oldukça normaldir. Veziküler bezler her zaman mevcuttur; diğer mezonefrik (Wolffian) yapılar çeşitli derecelerde mevcuttur (Foster & Premanandan, 2022; Kozubska-Sobocińska, Danielak-Czech & Rejduch, 2016). Bir freemartinin dış görünümü, görünüşte normal bir dişiden biraz erkeksileşmiş bir bireye kadar değişebilir. Vulva küçük olabilir ve ventral komissürden uzanan uzun, kaba tüylerle ventral olarak yer değiştirmiş olabilir. Klitoris sıklıkla, ancak her zaman değil, büyüktür ve çok büyük olduğunda hayvan idrar yaparken idrarın yukarı doğru fişkırmasına neden olabilir (McEntee, 2012). Bir yaşındaki freemartin östrus göstermez, meme ve meme uçları küçük kalır. Klinik tanı, vajinanın kr bir ucunun belirlenmesiyle (kranial vajina yok, serviks yok) yapılır. Fenotipik bir dişide tanısı esas olarak XX/XY lökosit kimerizminin sitogenetik veya moleküler tespitine dayanır (Szczerbal & ark., 2022). Freemartin durumu, yeni doğan buzağılarda vajinaya uygun bir alet yerleştirilerek teşhis edilebilir. Uygun nlemler alınırsa steril plastik bir tohumlama kateteri veya 16 mm x 125 mm'lik bir test tüpü kullanılabilir (Kozubska-Sobocińska, Danielak-Czech & Rejduch, 2016). Normal bir dvenin vajinası 12 cm ila 15 cm uzunluğundayken, freemartinin vajinası yalnızca 5 cm veya 6 cm uzunluğundadır (Bearden & Fuquay, 2000). Bir erkekten ikiz olarak doğan düvelerin %92'si freemartin olacaktır. Buna karşılık, erkek ikiz eşleri için üreme performansı üzerindeki etkiler daha az açıktır

çünkü bazı çalışmalar kimerik boğalarda azalmış fertilite parametrelerini gösterirken, diğerleri kontrol hayvanlarından hiçbir fark bulamamıştır (Kozubska-Sobocińska, Danielak-Czech & Rejduch, 2016). Freemartinizm koyunlarda sığırlara göre daha az yaygındır, ancak görülür. Keçilerde ve domuzlarda da bildirilmiştir. Modern hayvanlarda artan doğurganlıkla birlikte, yazarlar bu fenomeni geçmişte bildirilenden daha sık gözlemlemektedir. Bunun nedeni, koyun freemartinizminin ikizlerde veya üçüzlerde nadir, dörtüzlerde veya beşizlerde çok daha yaygın olmasıdır. Koyun ve sığır freemartinizmi arasındaki dikkate değer bir fark, koyun freemartininin belirgin erkekliğidir. Kasık kanalındaki gonadlar normal prepubertal testislere benzer ve karın içindekiler normal XY gonadal cinsiyetine sahip koçların kriptorşid testislerine benzer. Birçok koyun freemartininde ayrıca epididim, vasa deferentia, veziküler bezler ve hatta cremaster kasları bulunur (Troedsson, & ark., 2019). Atlarda, başarılı ikizlenmenin son derece düşük insidansı ve atlarda fetal gelişim zamanlaması ve plasantasyon tipindeki temel farklar nedeniyle kimerizm nadirdir (Christensen & Meyers-Wallen, 2011). At ikiz gebeliklerinde, plasenta arası vasküler anastomozlar, vakaların yaklaşık %25'inde makroskobik olarak görülebiliş doğurganlığa müdahale etmeden kan kimerizmine yol açmaktadır ve kimerizmin kanıtlarına rağmen hiçbir freemartin gözlemlenmemektedir. Bu, atlarda allantokoryonun vasküler anastomozlarının nispeten geç kurulmasıyla (gonad farklılaşması meydana geldikten sonra) açıklanmıştır (Vandeplasseche, 1993). 13 XX/XY lökosit kimerizmi olan dişi veya erkek köpekler nadirdir, belirsiz fenotip ile görülebilir ve bireyin kısırlılığı yaygındır (Wright & ark., 2024). 2017 yılında aynı plasenta ile başvuru alan iki fetüste

hücrel kimerizm ile birlikte köpek freemartinizm vakası rapor edilmiştir. Diseksiyon sırasında, erkekte testislerin kasık kanallarına doğru inişinde bir gecikme olduğu ve dışide hipoplastik bir iç genital aparatın bulunduğu görülmüştür (Joonè, De Cramer & Nöthling, 2017).

Cinsiyet organlarının farklılaşmasından sonra çift yumurtlama ve döllemeden bir embriyonun kaybindan kaynaklanabilen tek doğum freemartinismi de bildirilmiştir (Bearden & Fuquay, 2000).

Gonadal Cinsiyet Anormallikleri: Cinsiyet Dönüşüm Bozukluğu

Cinsiyet dönüşüm bozukluğu, fenotipik ve genetik cinsiyet arasında bir tutarsızlık olan bir gelişimsel bozukluktur (Koopman & ark., 1991). Kromozomal cinsiyet ve gonadal cinsiyet birbiriyle uyumlu olmadığında cinsiyete dönüşüm bozukluğu meydana gelir (Troedsson & ark., 2019). Cinsiyete dönüşüm bozukluğu terimi, cinsiyet kromozomları tarafından belirlenen genetik cinsiyetin gonadal ve/veya dış fenotipik cinsiyetle uyuşmadığı durumları tanımlamak için kullanılmıştır (Bugno-Poniewierska & Raudsepp, 2021). Kısaca cinsiyet dönüşüm bozukluğu, embriyonik gelişim sırasında cinsel fenotipin yeniden yönlendirilmesidir. Cinsiyet dönüşüm bozukluğunun iki ana grubu tanımlanmıştır: Dişi veya hermafrodit olarak gelişen XY bireyleri ve belirsiz veya erkek fenotipi gösteren XX bireyleri. Bu bireyler ya XX erkekler (testis dokusu), XY dişiler (yumurtalık dokusu) ya da gerçek hermafroditlerdir (hem yumurtalık hem de testis dokusu ayrı gonadlarda veya aynı gonadda [ovotestes]) (Pailhoux & ark., 2001). Cinsiyet belirlemesi, bir başlatma aşaması (yumurtalık veya testisin

farklılaşmasını tetikleyen moleküler yol aktive edildiğinde), bir bakım aşaması (yumurtalık veya testis yolunun sürdürüldüğü ve güçlendirildiği, zıt yolun ise baskılandığı) ve daha sonraki bir stabilizasyon aşaması (yumurtalıklar veya testisler işlevsel hale geldiğinde) şeklinde üç ayrı aşamada gerçekleşir. Başlatma ve bakım aşamaları sırasında gonad hala esnektir ve cinsel kader zıt yola çevrilebilir. Cinsiyetin dönüşümü (farklılaşması), sıklıkla başlatılan yolun sürdürülmesindeki başarısızlık veya karşıt yolun baskılanmaması nedeniyle meydana gelir (Weber & Capel, 2018). Bu bireylerden bazıları SRY genindeki mutasyonlardan veya SRY'nin X kromozomuna veya otozomlara taşınmasından kaynaklanır. Bu arada, cinsiyet dönüşüm bozukluklu bireylerin çoğu X'e bağlı veya otozomal genlerdeki değişikliklerden kaynaklanır. Bazıları, DAX-1, WT1 ve SOX9 genleri gibi açıkça tanımlanmıştır ve diğerleri yalnızca genetik bölgeler olarak bilinmektedir veya bilinmemektedir. Bu alandaki ana sonuçlar XY cinsiyete dönüşüm bozukluğu için elde edilmiştir ancak XX cinsiyete dönüşüm bozukluğundan sorumlu olan hiçbir otozomal gen tanımlanmamıştır. Memelilerde cinsiyet değişimi insan, domuz, koyun, keçi, at, köpek, sığır, fare, keseli hayvan ve köstebek gibi çok sayıda türde tanımlanmıştır (Pailhoux & ark., 2001; Bresciani & ark., 2015; Heidari & ark., 2023). Cinsiyet değişimleri atlarda nispeten yaygındır ve hem sporadik olarak hem de ailevi kalıtımla meydana geldiği düşünülmektedir (Bugno-Poniewierska & Raudsepp, 2021).

XY Cinsiyet Dönüşüm Bozukluklu Dişiler (Gonadal Disgenezi)

Y'deki SRY geninin erkeklerde cinsiyet belirlemesini başlattığı bilinmektedir. SRY tüm embriyoları karakterize eden bir gonadal primordium olan farklılaşmamış ürogenital sırtı, SOX9 yolunu tetikleyen bir moleküler olaylar dizisi başlatır; böylece embriyonik gonadlar bir testise dönüşür. Fetal testis Sertoli hücreleri, Müllerian kanallarının, uterusun ve fallop tüplerinin türevlerinin involüsyonundan sorumlu olan anti-Müllerian hormonu (AMH/Müllerian İnhibitör maddesi) üretir. Fetal testis Leydig hücreleri, bir dizi enzimin ardışık etkisiyle kolesterolden testosteron üretir ve erkek dış genital organlarının daha sonra farklılaşması da testosterondan dihidrotestosteronun etkisini gerektirir. Spesifik testis hücrelerinin hormonal ürünleri embriyonun erkek fenotipinin gelişmesine yol açar. SRY'nin olmadığı XX bireylerde, spesifik bir dişi moleküler dizisi olan β -katenin yolu, yumurtalık gelişimini yönlendirir ve böylece dişi fenotipinin farklılaşmasını sağlar (Parma, Veyrunes & Pailhoux, 2016). Klasik yoldaki veya testis androjen biyosentezinin alternatif bir yolundaki enzimlerdeki bozukluklar, düzensiz cinsel gelişime ve eksik gelişmiş ('belirsiz') dış genital organlara sahip genetik erkeklerle sonuçlanabilir (Flück & ark., 2011). XY dönüşüm bozukluklu dişilerin, eksik veya mutasyona uğramış ve işlevsiz bir Sry geni nedeniyle ortaya çıktığı bildirilmiştir. Sry kromozomunun, X kromozomuyla anormal bir mayotik değişim nedeniyle eksik olduğuna inanılmaktadır. Babada, spermatogenez sırasında X ve Y kromozomları arasında iki geçiş olayının meydana geldiği düşünülmektedir. Yavrular daha sonra kısırlaşır ve dış genital organları normal dişi görünümüne sahiptir. Yumurtalıklar ve uterus hipoplazik veya hatta tamamen farklılaşmamış olma eğilimindedir ("çizgi gonadlar"). Bu hayvanlar

gerçek hermafroditler (ovotestisler) veya XY dişiler (sadece yumurtalık dokusu) olabilir (Troedsson & ark., 2019). Etkilenen dişiler tipik olarak normal dişi dış genital organlarına sahiptir ve somatik veya davranışsal anormallikleri yoktur ancak yumurtalık ve rahim disjenezi nedeniyle kısırdırlar (Martinez, Costa & Ratti, 2020). Genetik (XY) erkeğin cinsiyet dönüşüm bozukluğu nispeten yaygın olduğu atlarda görülür. XY kısraklar genellikle küçük karın gonatları (yumurtalık pozisyonunda) taşır ve küçük bir uterusu sahiptir. Etkilenen atlar fenotipik olarak dişi görünür ve genellikle cinsiyet dönüşüm bozukluklu "kısraklar" olarak statülerine dair tek ipuçları erkeklerle karşı tamamen ilgisizlikleri ve üreme mevsimi boyunca östrusun diğer belirtilerinin olmaması, XY karyotipleri, düşük plazma testosteron konsantrasyonu ve gonadal disjenezi belirtileridir (Kent & Wachtel, (1987).

Sry-Pozitif XX Cinsiyet Dönüşüm Bozukluklu Erkekler

Erkek fenotipi ve XX cinsel gelişim bozuklukları olan hayvanlar XX cinsiyet kromozomlarına sahiptir ancak testisleri veya ovotestisleri vardır (Foster & Premanandan, 2022). Genel bir bakış açısına göre, XX cinsiyet dönüşümü genetik olarak programlanmış XX dişi bireyde testis dokusunun gelişiminden kaynaklanır. Genetik bir bakış açısına göre, bu durum ya önemli bir erkek gonadal farklılaştırıcı genin yukarı regülasyonuna yol açan işlev kazanımı (GoF) mutasyonlarından ya da önemli dişi genlerin işlev kaybı (LoF) mutasyonlarından kaynaklanabilir. (Parma, Veyrunes & Pailhoux, 2016). XX cinsiyet dönüşüm bozukluklu erkekler ise Sry geninin X kromozomuna translokasyonundan kaynaklanabilir. Bu hayvanlar gerçek hermafroditler veya XX erkekler (sadece testis dokusu)

olabilir. Bu durum geviş getirenlerde bildirilmiştir ancak atlarda bildirilmemiştir ((Hughes & Ekenstedt, 2020). XX cinsiyet dönüşüm bozukluğu, etkilenen bireylerde dişi karyotipi ve Y kromozomu yoktur, ancak bir veya her iki gonadda testis dokusu gelişir. İki taraflı testisleri olanlar XX erkeklerdir ve ovotestisleri olanlar XX gerçek hermafroditlerdir. (Basrur & Basrur, 2018). SRY pozitif atlarda XY cinsiyet değişimi, fenotipin dişi fenotipiyle sonuçlanan androjen duyarsızlığından kaynaklanabileceği bildirilmektedir (Christensen & Meyers-Wallen, 2011). XX SRY pozitif cinsiyet gelişim bozukluğu nadirdir. XX ovotestiküler cinsiyet gelişim bozukluğu belirsiz genital organlara sahip olabilir ve gelişim sırasında testosteron ve anti-Müllerian hormonu dahil olmak üzere hormonların konsantrasyonlarına bağlı olarak fenotipik olarak erkek, dişi veya ikisinin çeşitli kombinasyonları olabilir. Çoğu ovotestiste, çevresinde yumurtalık yapıları bulunan merkezi testiküler doku bulunur. Nadiren, ovotestiste, ikisi arasında belirgin bir sınırla uçtan uca bir yumurtalık ve testiküler doku düzenlemesi bulunur (Foster & Premanandan, 2022).

Sry-Negatif XX Cinsiyet Dönüşüm Bozukluklu Erkekler

XX SRY negatif testiküler cinsiyet gelişim bozukluğu birçok köpek ırkında, keçilerde ve atlarda bildirilmiştir. Başka bir kromozomda testis belirleyen bir bölgeye sahip oldukları varsayılır (Foster & Premanandan, 2022). Erkekleşmenin kesin mekanizması hala belirsizdir. Olasılıklar arasında Sry dışındaki Y'ye özgü diziler (bu, inaktif veya eksik bir Sry genine sahip bir XY bireyi gerektirir), testis dokusunda XX/XY kimerizmi ve cinsiyet belirlemeden

sorumlu genler kademesinde daha aşağıda otozomal veya X'e bağlı bir gende mutasyon bulunur (Hughes & Ekenstedt, 2020).

Keçiler (özellikle Alpine, Saanen ve Toggenburg) "Boynuzsuz" gen, hem boynuzsuz hem de interseks özelliklerini kontrol eder. Cinsiyet dönüşüm bozukluğunun kısmi bir nedeni, kodlamayan bir RNA'yı (Pisrt1) ve bir transkripsiyon faktörünü (FoxL2) etkileyen delesyondur. Testis indüksiyonunun mekanizması henüz keşfedilmemiştir. İnterseks geninin şu anda Sry genini taklit ederek çalıştığı ve HY antijenini kodladığı düşünülmektedir. Boynuzsuz gen, baskın bir otozomal kalıtım örüntüsü gösterirken, interseks özelliği otozomal resesif bir kalıtım örüntüsü gösterir. Boynuzsuz genin XX bireylerde interseksüaliteye neden olmak için çift dozu (PP) gerekir. İnterseks bireyler her zaman kısırdır ve kısa bir vajinaya, büyük klitorise, geyik benzeri baş ve boyuna, geyik kokusuna ve geyik davranışına sahiptir. Gonadlar testis veya ovotestistir ve skrotal, inguinal veya abdominal olabilir. Skrotal testislere sahip çok erkeksi interseksler bile azoospermiktir (Hughes & Ekenstedt, 2020). XX gerçek köpek hermafroditinde dış genital organ olarak tam os klitorisli büyük bir klitoris bulunur (Buergerlt, 1997).

Fenotipik Cinsiyet Anormallikleri

Fenotipik cinsiyet anormallikleri, kromozomal ve gonadal cinsiyetin uyumlu olması (yumurtalıklarda XX veya testislerde XY) ancak dış ve/veya iç genital organların korelasyon göstermemesi veya belirsiz olması durumunda ortaya çıkar (Hughes & Ekenstedt, 2020). Etkilenen hayvanlar bir cinsiyetin gonadlarına sahiptir (buna

göre erkek veya dişi psödohermafroditler olarak sınıflandırılırlar) ancak karşı cinsin ikincil cinsiyet özelliklerine ve dış genital organlarına sahiptirler (Bigliardi & ark., 2011). Durum, androjen reseptörlerinin duyarsızlığı veya 5 α -redüktazın dihidrotestosterona dönüşümü gibi müdahale eden hormonları etkileyebilecek yol boyunca herhangi bir anormallik nedeniyle ortaya çıkabilir (Hughes & Ekenstedt, 2020).

Erkek pseudohermafroditizm

Erkek psödohermafroditler, dış genital organlarında karma veya dişi görünüm mevcutken testislere sahiptirler. (Alam & ark., 2007). Kromozomal cinsiyet XY'dir ve sağlam ve işlevsel bir SRY geni vardır (Bigliardi & ark., 2011). Erkek pseudohermafroditizmi evcil hayvanlarda, özellikle sığır, domuz ve keçide gözlenen en yaygın interseks biçimidir. Bu tür hayvanların gonatları genellikle karın boşluğunda tutulan testislerdir. Tübüler bileşenler dışıdır ve genellikle hipoplaziktir. Dış genital organlar çoğunlukla dışıdır. Kromozomal desen genellikle XX'dir ancak XY olabilir (Buergerlt, 1997). Testosteron biyosentezindeki testiküler enzim defektleri (kolesterol yan zincir ayırma eksikliği P450scc); 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz; 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz; periferik enzim defektleri (testosteronu DHT'ye dönüştüren 5 α -redüktaz enzimindeki herhangi bir defekt) veya androjen reseptöründeki anormallikler (600'den fazla mutasyon bilinmektedir) gibi çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir (Sant'Anna Monteiro da Silva & ark., 2020). Erkek psödohermafrodit hastaların testisleri eksik maskülenizasyona sahiptir. Androjen hormonlarının yokluğu epididim, vas deferens ve seminal vezikül oluşumunda başarısızlığa

yol açar ve vajinal, servikal ve uterus gelişimi de yoktur (de Almeida & ark., 2021). Köpeklerde gözlenen bazı vakalarda körelmiş yumurta kanalları ve uterus vardır. Testisler karın içinde, skrotumda veya vulvanın lateralinde yer alabilir. Bir penis mevcut olabilir veya daha sıklıkla genişlemiş bir klitoristir. Penis ve testisler mevcutsa tanı daha zordur ve körelmiş dişi organları bulmak için karın ameliyatı gereklidir (Bigliardi & ark., 2011).

Dişi pseudohermafroditizm

Dişi psödohermafroditler XX kromozomlarına (SRY geninin varlığına dair bir belirti olmadan) ve yumurtalıklara sahiptir ancak fenotipik olarak erkeksi bir görünüme sahiptirler (Bigliardi & ark., 2011). Bu durum kendiliğinden nadiren ortaya çıkar ancak bazı türlerde gebe dişi hayvanlara testosteron enjeksiyonu ile deneysel olarak yeniden üretilebilir (Buergerlt, 1997). Dişi pseudohermafroditizm büyümiş bir klitorisi ve hatta bir prostatı bulunan dişi bir köpekte bildirilmiştir. Sebebi, bu anormal testosteron içeriğinin gerçek kaynağı genellikle bilinmese bile, gebelik sırasında testosteronun fazlalığıdır. Normalde bu dişiler bir belirti olmadan kısırdır ve yumurtalıklara sahiptir ancak fenotipik olarak erkeksi bir görünüme sahiptirler. Ovariohisterektomi önerilir. (Bigliardi & ark., 2011).

Testis Feminizasyonu (Androjen Duyarsızlığı)

Testis feminizasyonu (bir endokrin anormalliği), at da dahil olmak üzere evcil türlerde bildirilmiştir. Hastaların dış genital organları ya dişidir ya da görünüm olarak belirsizdir. Vajina kör uçlu olabilir veya uterus hipoplastik olabilir. Gonadlar testislerdir, ancak

genellikle abdominal veya inguinaldır. Atlarda erkek davranışı gözlenebilir. Sorun, anneden alınan X kromozomunda bulunan androjen reseptörü geninde yatmaktadır. Bu X bağlantılı çekinik kalıtım hem insanlarda hem de atlarda gösterilmiştir. Etkilenen bireyler erkek pseudohermafroditlerdir. (Hughes & Ekenstedt, 2020). Distal mezonefrik (wolffian) sistemin tam gelişimi, o bölgedeki androjenin bağlanması için 5α -redüktaz veya sitozol reseptörlerindeki bir eksiklik nedeniyle elde edilemez. Erkekte dış genital organların dönüşümü, testosteronun 5α -indirgenmiş bir metaboliti olan DHT tarafından aracılık edilir. Bu durum sığırlarda ve atlarda cinsiyet kromozomal modelinin XY olduğu tanımlanmıştır (Burgerlt, 1997). Serum testosteron konsantrasyonu genellikle negatif geri bildirimin kaybı nedeniyle artar; hCG testine karşı normalin altında bir testosteron tepkisi beklenir (Hughes & Ekenstedt, 2020).

KAYNAKLAR

Acland, H. M. (2001) Reproductive system: female. In M. D. McGavin, W. W. Carlton, & J. F. Zachary, (Eds.), *Thomson's Special Veterinary Pathology* (3rd., pp. 601-634) Mosby Inc., St. Louis, Missouri.

Alam, M. R., Cho, Y. G., Cho, S. J., Lee, J. I., Lee, H. B., Tae, H. J., Kim, I.S. & Kim, N. S. (2007). Male pseudohermaphroditism in dogs: three case reports. *Veterinarni Medicina (Praha)*, 52 (2), 74. Doi: 10.17221/2056-VETMED.

Basrur, P. K., & Basrur, V. R. (2018). Genes in genital malformations and male reproductive health. *Animal Reproduction*, 1 (1), 64-85.

Battista, S. (2019) *Associations between morphometric characteristics of the reproductive tract and fertility in beef cattle*. MSc Thesis. Department of Animal Science, Ohio State University, Columbus, OH.

Bearden, H. J., & Fuquay, J. W. (2000). *Applied Animal Reproduction*. (5th ed. pp. 319-327) Prentice Hall, Upper Saddle River, New Jersey.

Berry, D. P., O'Brien. A., O'Donovan, J., McHugh, N., Wall, E., Randles, S., McDermott, K., O'Connor, R. E., Patil. M. A., Ho, J., Kennedy, A., Byrne N. & Purfield, D. C. (2018) Aneuploidy in dizygotic twin sheep detected using genome-wide single nucleotide polymorphism data from two commonly used commercial vendors. *Animal*, 12 (12), 2462-2469. Doi: 10.1017/S1751731118000204.

Bhatia, S. & Shanker, V. A (1990) case report on XO/XX/XXX mixoploidy in a goat. *Veterinary Record*, 126 (13), 312-313.

Bigliardi, E., Parma, P., Peressotti, P., De Lorenzi, L., Wohlsein, P., Passeri, B., Jottini, S. & Cantoni, A. M. (2011). Clinical, genetic, and pathological features of male pseudohermaphroditism in dog. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 9, 1-7. Doi: 10.1186/1477-7827-9-12.

Bresciani, C., Parma, P., De Lorenzi, L., Di Ianni, F., Bertocchi, M., Bertani, V., Cantoni, A. M. & Parmigiani, E. (2015). A clinical case of an SRY-positive intersex/hermaphrodite holstein cattle. *Sexual Development*, 9 (4), 229-238. Doi: 10.1159/000440691.

Buergerlt, C. D. (1997). *Color Atlas of Reproductive Pathology of Domestic Animals*. Mosby-Year Book. Inc. St. Louis.

Bugno, M., Slota, E., Wieczorek, M., Yang, F., Buczynski, J., & Switonski, M. (2003). Nonmosaic X trisomy, detected by chromosome painting, in an infertile mare. *Equine Veterinary Journal*, 35 (2), 209-10. Doi: 10.2746/042516403776114207.

Bugno-Poniewierska, M., & Raudsepp, T. (2021). Horse clinical cytogenetics: recurrent themes and novel findings. *Animals (Basel)*, 11 (3), 831. Doi: 10.3390/ani11030831.

Christensen B. W. & Meyers-Wallen V. N. (2011). Sex Determination and Differentiation In A. O., McKinnon, E. L., Squires, W. E., Vaala, & D. D. Varner, (Eds.). *Equine Reproduction* (2nd ed., pp. 2211-2221.) John Wiley & Sons, Wiley-Blackwell, UK.

Citek, J., Rubes, J., & Hajkova, J. (2009). Robertsonian translocations, chimerism, and aneuploidy in cattle. *Journal of Dairy Science*, 92 (7), 3481-3483. Doi: 10.3168/jds.2009-2099.

Corredor, E. & Jimenez, L. Camargo, E. C., & Robayo, L. J. (2005) Efecto de las anomalías cromosómicas sobre la fertilidad en bovinos : Effect of chromosomal anomalies on bovine fertility. *Revista Orinoquia*, 9 (1), 56–63.

Danielak-Czech, B., Kozubska-Sobocińska, A., & Rejduch, B. (2016). Molecular Cytogenetics in the Diagnostics of Balanced Chromosome Mutations in the Pig (*Sus Scroea*)—A Review. *Annals of Animal Science*, 16 (3), 679-699. Doi: 10.1515/aoas-2016-0008.

de Almeida, M., Cornelli, G. F., Fávero, J. F., Baldo, W. G., & Zardo, N. L. (2021). Hermafroditismo em bovino: Relato de caso. *PUBVET*, 15 (11), 1–7. Doi:10.31533/pubvet.v15n11a958.1-7.

Demyda-Peyrás, S., Laseca, N., Anaya, G., Kij-Mitka, B., Molina, A., Karlau, A. & Valera, M. (2023). Prevalence of sex-related chromosomal abnormalities in a large cohort of Spanish purebred horses. *Animals*, 13 (3), 539. Doi: 10.3390/ani13030539.

Di Meo, G.P., Perucatti, A., Di Palo, R., Iannuzzi, A., Ciotola, F., Peretti, V., Negli, a G., Campanile, G., Zicarelli, L. & Iannuzzi, L. (2008) Sex chromosome abnormalities and sterility in river buffalo. *Cytogenetic and Genome Research*, 120 (1-2), 127-131. doi: 10.1159/000118751.

Escudeiro, A. C. B. G. P. (2019). *The Bovinae rob (1; 29) as a model to study the translocation mechanism underlying the most frequent Robertsonian Centric Fusions*. PhD Thesis in Comparative

and Molecular Genetics, University of Trás-os-Montes and Alto Douro, Vila Real.

Flück, C. E., Meyer-Böni, M., Pandey, A. V., Kempná, P., Miller, W. L., Schoenle, E. J., & Biason-Lauber, A. (2011). Why boys will be boys: two pathways of fetal testicular androgen biosynthesis are needed for male sexual differentiation. *The American Journal of Human Genetics*, 89 (2), 201-218. Doi: 10.1016/j.ajhg.2011.06.009.

Foster RA. & Premanandan. C. (2022) Female reproductive system and mammae. In: J. F., Zachary (Eds.), *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. (7th ed., pp. 1263-1307) Elsevier Inc.: Riverport Lane, St. Louis, Missouri.

Género, E. R., & Moreno-Millán, M. (2001). La translocación cromosómica 1/29 en el ganado vacuno y sus efectos. *Federrcion Española de Asociaciones de Ganrdo Selecto*, 87–88.

Grasso, C., Bonuglia, M., Dobosz, M., & Chiofalo, V. (2016). Hematopoietic chimerism in Italian horses. *Journal of Animal Science*, 94, 92-92. Doi:10.2527/jas2016.94supplement492a.

Gurgul, A., Rubiś, D. & Bugno-Poniewierska, M. (2014). The effect of using DNA obtained from blood of cattle with genetic chimerism on Illumina's Beadchip assay performance. *Annals of Animal Science*, 14 (2), 279-286. Doi: 10.2478/aoas-2014-0011.

Heidari, F., Rahbaran, M., Mirzaei, A., Tabatabaei, M. M., Shokrpoor, S., Mahjoubi, F., Ara, M. S., Akbarinejad, V. & Gharagozloo, F. (2023). The study of a hermaphroditic sheep caused

by a mutation in the promoter of SRY gene. *Veterinary and Animal Science*, 21, 100308. Doi: 10.1016/j.vas.2023.100308.

Hinrichs, K., Horin, S. E., Buoen, L. C., Zhang, T. Q. & Ruth, G. R. (1997). X-Chromosome monosomy in an infertile female llama. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 210 (10), 1503-1504.

Hosseini-rad, H., Yadegari, P., Mohanazadeh Falahieh, F., Nouraei, S., Paktinat, S., Afsharzadeh, N. & Sadeghi, Y. (2021) Disorders of sex development and female reproductive capacity: A literature review. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 67 (5), 323-336. Doi: 10.1080/19396368.2021.1937376.

Hughes, A.M. & Ekenstedt, K.J. (2019) Genetic Disorders In B. P., Smith, D. C., Van Metre, N. Pusterla (Eds.), *Large Animal Internal Medicine* (6th ed., pp. 1704-1708.) St. Louis: Mosby-Elsevier, Doi:10.1016/B978-0-323-55445-9.00043-4.

Iannuzzi, A., Demyda-Peyrás, S., Pistucci, R., Morales, R., Zannotti, M., Sbarra, F., Quaglia, A. & Parma, P. (2024). A genomic biomarker for the rapid identification of the rob (1; 29) translocation in beef cattle breeds. *Scientific Reports*, 14 (1), 2951. Doi: 10.1038/s41598-024-53232-8.

Iannuzzi, A., Parma, P., & Iannuzzi, L. (2021). Chromosome abnormalities and fertility in domestic bovids: A review. *Animals*, 11 (3), 802. Doi: 10.3390/ani11030802.

Iannuzzi, L., Di Meo, G. P., Perucatti, A. & Zicarelli, L. (2000) Sex chromosome monosomy (2n= 49, X) in a river buffalo (*Bubalus bubalis*). *Veterinary Record*, 147 (24), 690-691.

Iannuzzi, L., Di Meo, G. P., Perucatti, A., Incarnato, D., Di Palo, R., & Zicarelli, L. (2004). Reproductive disturbances and sex chromosome abnormalities in two female river buffaloes. *The Veterinary Record*, 154 (26), 823-824. Doi: 10.1136/vr.154.26.823.

Johnson, J. L., Leipold, H. W., & Hudson, D. B. (1997). *Prominent congenital defects in Nebraska beef cattle*. Cooperative Extension, Institute of Agriculture and Natural Resources, University of Nebraska--Lincoln.

Johnston, S. D., Buoen, L. C., Madl, J. E., Weber, A. F. & Smith, F. O. (1983) X-Chromosome monosomy (37, XO) in a Burmese cat with gonadal dysgenesis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 182 (9), 986-989.

Joonè, C. J., De Cramer, K. G. & Nöthling, J. O. (2017). Dizygotic monochorionic canine fetuses with blood chimaerism and suspected freemartinism. *Reproduction, Fertility and Development*, 29 (2), 368-373. Doi: 10.1071/RD15174.

Kent M, Wachtel S. 1987. Genetics of the XY female: A comparative study. In Wachtel SS. (Ed.). *Evolutionary Mechanisms in Sex Determination*. (pp.189-198) Boca Raton, FL, USA, CRC Press Inc.

Konovalova, E., Gladyr, E., Kostyunina, O. G. & Zinovieva, N. (2017) Congenital defects of beef cattle breeds and general principles of their prevention. *Journal of Agriculture and Environment*, 2 (3). Doi: 10.23649/jae.2017.2.3.1.

Koopman P., Gubbay J., Vivian N., Goodfellow P. & Lovell-Badge R. (1991) Male development of chromosomally female mice

transgenic for Sry. *Nature*, 351(6322),117-121. Doi: 10.1038/351117a0.

Kozubska-Sobocińska, A., Danielak-Czech, B. & Rejduch, B. (2016). Cytogenetic and molecular diagnostics of XX/XY chimerism in cattle, sheep, and goats—a review. *Annals of Animal Science*, 16(4), 989-1005. Doi: 10.1515/aoas-2016-0028.

Kozubska-Sobocińska, A., Smołucha, G. & Danielak-Czech, B. (2019). Early diagnostics of freemartinism in Polish Holstein-Friesian female calves. *Animals*, 9 (11), 971. doi: 10.3390/ani9110971.

Lear, T. L., Lundquist, J., Zent, W. W., Fishback Jr, W. D. & Clark, A. (2008) Three autosomal chromosome translocations associated with repeated early embryonic loss (REEL) in the domestic horse (*Equus caballus*). *Cytogenetic and Genome Research*, 120 (1-2), 117-122. Doi: 10.1159/000118749.

Ledesma, A. V., Mueller, M. L., & Van Eenennaam, A. L. (2023). Progress in producing chimeric ungulate livestock for agricultural applications. *Animal*, Suppl 1:100803. Doi: 10.1016/j.animal.2023.100803.

Liao, H. Q., OuYang, Q., Zhang, S. P., Cheng, D. H., Lu, G. X., & Lin, G. (2016). Pronuclear removal of tripronuclear zygotes can establish heteroparental normal karyotypic human embryonic stem cells. *Journal of Assisted Reproduction And Genetics*, 33 (2), 255-63. Doi: 10.1007/s10815-015-0634-8.

Lindtke, D., Seefried, F. R., Drögemüller, C. & Neuditschko, M. (2023). Increased heterozygosity in low-pass sequencing data

allows identification of blood chimeras in cattle. *Animal Genetics*, 54 (5), 613-618. Doi: 10.1111/age.13334.

Lojda, L. (1975) The cytogenetic pattern in pigs with hereditary intersexuality similar to the syndrome of testicular feminization in man. *Documenta Veterinaria*, 8 (1) 71–82.

Löfstedt, R. M., Buoën, L. C., Weber, A. F., Johnston, S. D., Huntington, A. & Concannon, P. W. (1992). Prolonged proestrus in a bitch with X chromosomal monosomy (77, XO). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200 (8), 1104-1106.

Lyle, S. K. (2007) Disorders of sexual development in the dog and cat. *Theriogenology*, 68 (3), 338-343. Doi: 10.1016/j.theriogenology.2007.04.015.

Marc, S., & Otavă, G. (2024). The Main Disorders of Sex Development in Animals. In Pusta DL., (Ed.) *Exploring the World of Animal Genetics*, Intechopen. Doi: 10.5772/intechopen.1007387

Martinez, M. M., Costa, M., & Ratti, C. (2020). Molecular screening of XY SRY-negative sex reversal cases in horses revealed anomalies in amelogenin testing. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 32(6), 938-941. Doi: 10.1177/1040638720952380.

McEntee, M. (2012). *Reproductive Pathology of Domestic Mammals*. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands.

Meyers-Wallen, V. N. (2012). Gonadal and sex differentiation abnormalities of dogs and cats. *Sexual Development*, 6 (1-3), 46-60. Doi: 10.1159/000332740.

Miller, M. A., & Zachary, J. F. (2017). Mechanisms and morphology of cellular injury, adaptation, and death. *Pathologic*

Basis of Veterinary Disease, 2–43.e19. Doi: 10.1016/B978-0-323-35775-3.00001-1.

Mk, L. (2021). Infertility in dairy cows—anatomical causes. *Journal of Indian Veterinary Association*, 19 (1) 7-14.

Molteni, L., Macchi, A. D. G., Meggiolaro, D., Sironi, G., Enice, F., & Popescu, P. (1999). New cases of XXY constitution in cattle. *Animal Reproduction Science*, 55 (2), 107-113. doi: 10.1016/s0378-4320(99)00010-x.

Muckle, C. & Feinberg, E. (2008) Developmental abnormalities of the female reproductive organs. *The Global Library of Women's Medicine*, Doi:10.3843/GLOWM.10002.

Nes, N. (1968). Betydningen av kromosomaberrasjoner hos dyr. *Forsku Fors Landbruket*, 19, 393-410.

Nickkho-Amiry, M., Horne, G., Akhtar, M., Mathur, R., & Brison, D. R. (2019). Hydatidiform molar pregnancy following assisted reproduction. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 36 (4), 667-671. Doi: 10.1007/s10815-018-1389-9.

Nielsen, J. & Wohler, M. (1991) Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Århus, Denmark. *Human Genetics*, 87, (1) 81-83.

Norby, D. E., Hegreberg, G. A., Thuline, H. C. & Findley, D. (1974) An XO cat. *Cytogenetic and Genome Research*, 13 (5), 448-453. doi: 10.1159/000130298.

Padilla, L. R., Dutton, C. J., Bauman, J. & Duncan, M. (2005) XY male pseudohermaphroditism in a captive Arabian oryx (*Oryx*

leucoryx). *Journal of zoo and wildlife medicine*, 36 (3), 498-503.
Doi: 10.1638/04-006.1

Pailhoux, E., Vigier, B., Vaiman, D., Schibler, L., Vaiman, A., Cribiu, E., Nezer, C., Georges, M., Sundström, J., Pelliniemi, L. J., Fellous, M. & Cotinot, C. (2001). Contribution of domestic animals to the identification of new genes involved in sex determination. *Journal of Experimental Zoology*, 290 (7), 700-708. Doi: 10.1002/jez.1120.

Parma, P., Veyrunes, F., & Pailhoux, E. (2016). Sex reversal in non-human placental mammals. *Sexual Development*, 10 (5-6), 326-344. Doi: 10.1159/000448361.

Pearson, L., Cargen, K., Sandoval, S. & Tibary, A. (2007) Retrospective clinical and cytogenetic study on ovarian hypoplasia in alpacas. *Theriogenology*, 3 (68), 509-510. Doi: 10.1016/j.theriogenology.2007.05.028.

Peter, R. M. (2011) Disorders of Sexual Development In C. L. Carleton (Eds.). *Disorders of Sexual Development Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion: Equine Theriogenology*. (1th ed., pp. 918-924) Blackwell Publishing Ltd, John Wiley & Sons.

Pinton, A., Barasc, H., Raymond Letron, I., Bordedebat, M., Mary, N., Massip, K., Bonnet, N., Calgaro, A., Dudez, A. M., Feve, K., Riquet, J., Yerle, M. & Ducos, A. (2011). Meiotic studies of a 38, XY/39, XXY mosaic boar. *Cytogenetic and Genome Research*, 133 (2-4), 202-208 Doi: 10.1159/000321794.

Powell, C.M. (2013). Sex Chromosomes, Sex Chromosome Disorders, and Disorders of Sex Development. In: S., Gersen & M. Keagle, (Eds) *The Principles of Clinical Cytogenetics* (3rd ed., pp. 175-211.) Springer, New York, NY. Doi: 10.1007/978-1-4419-1688-4.

Prakash, B., Balain, D. S., Lathwal, S. S. & Malik, R. K. (1995) Infertility associated with monosomy-X in a crossbred cattle heifer. *Veterinary Record*, 137 (17): 436-437. Doi: 10.1136/vr.137.17.436.

Probst, F. J., Cooper, M. L., Cheung, S. W. & Justice, M. J. (2008) Genotype, phenotype, and karyotype correlation in the XO mouse model of Turner Syndrome. *Journal of Heredity*, 99 (5), 512-517. Doi: 10.1093/jhered/esn027

Raudsepp, T., & Chowdhary, B. P. (2016). Chromosome aberrations and fertility disorders in domestic animals. *Annual Review of Animal Biosciences*, 4 (1), 15-43.. Doi: 10.1146/annurev-animal-021815-111239.

Raudsepp, T., Das, P. J., Avila, F., & Chowdhary, B. P. (2012). The pseudoautosomal region and sex chromosome aneuploidies in domestic species. *Sexual Development*, 6(1-3), 72-83.

Romano, J. E., Raussdepp, T., Mulon, P. Y. & Villadóniga, G. B. (2015) Non-mosaic monosomy 59, X in cattle: a case report. *Animal Reproduction Science*, 156, 83-90. Doi: 10.1016/j.anireprosci.2015.03.004.

Ryan, C. A., Purfield, D. C., Matthews, D., Canedo-Ribeiro, C., Valldecabres, A. & Berry, D. P. (2024). Prevalence of sex-

chromosome aneuploidy estimated using SNP genotype intensity information in a large population of juvenile dairy and beef cattle. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. 141(5), 571-585. Doi: 10.1111/jbg.12866.

Samper JC, Pycock JF, McKinnon AO (2007). *Current therapy in equine reproduction*. Saunders Elsevier, Philadelphia

Sánchez, C. A., Jiménez, L. M. & Bueno, M. L. (2006). Transnslocación robertsoniana (1; 29) en bovinos criollos colombianos. *Revista de la Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia*, 53(2), 75-85.

Sant'Anna Monteiro da Silva, E., Zanzarini Delfiol, D. J., Fabris, V. H., Mendonça Santos, B, Nogueira, G. M., Oliveira Guimarães, G. B., Paulo de Oliveira Nogueira, P. & Lima Silveira da Mota, L. S. (2020). Teratoma Associated With Testicular Tissue in a Female-Like Horse With 64, XY (SRY-Positive) Disorder of Sex Development. *Journal of Equine Veterinary Science*, 92, 103177. Doi: 10.1016/j.jevs.2020.103177.

Smith, Jr F.W., Buoen, L.C., Weber, A.F., Johnston, S.D., Randolph, J.F. & Waters, D. J. (1989) X-chromosomal monosomy (77,X0) in a Doberman Pinscher with gonadal dysgenesis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 3 (2), 90–95. Doi: 10.1111/j.1939-1676.1989.tb03085.x.

Smokowska, D. (1995). *Study Of Triploidy In Humans With A Particular Emphasis On Recurring Triploidy* (Doctoral dissertation), The Department of Biology and Chemistry at Carroll College, Helena, Montana

Szczerbal, I. & Switonski, M. (2016) Chromosome abnormalities in domestic animals as causes of disorders of sex development or impaired fertility. *Insights from Animal Reproduction*, 9, 207-225. Doi: 10.5772/62053.

Szczerbal, I. & Switonski, M. (2020). Genetic disorders of sex development in cats: An update. *Animal Reproduction Science*, 216, 106353. Doi: 10.1016/j.anireprosci.2020.106353.

Szczerbal, I. & Switonski, M. (2021). Clinical Cytogenetics of the Dog: A Review. *Animals* 11 (4), 947. Doi: 10.3390/ani11040947.

Szczerbal, I., & Switonski, M. (2021). Clinical cytogenetics of the dog: a review. *Animals*, 11 (4), 947. Doi:10.3390/ani11040947

Szczerbal, I., Nowacka-Woszek, J., Stachowiak, M., Lukomska, A., Konieczny, K., Tarnogrodzka, N., Wozniak, J. & Switonski, M. (2022). XX/XY chimerism in internal genitalia of a virilized heifer. *Animals*, 12 (21), 2932. Doi: 10.3390/ani12212932.

Tarazona Ceballos, L. C. (2018). *Problema reproductivo de origen genético en ganado bovino y su fisiopatología: translocación Robertsoniana 1/129*. Estudiante de Medicina Veterinaria, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales.

Troedsson, M. H. T., Christensen, B. W., Varner, D. D., Brinsko, S. P., Woodward, E. M., McNabb, B. R. & Romano, J. E. (2019) Diseases of the reproductive system. In B. P., Smith, D. C., Van Metre, N. Pusterla (Eds.), *Large Animal Internal Medicine* (6th ed., pp. 1456-1519.e10) St. Louis: Mosby-Elsevier, Doi:10.1016/B978-0-323-55445-9.00043-4.

Valera, M., Karlau, A., Anaya, G., Bugno-Poniewierska, M., Molina, A., Encina, A., Azor, P.J. & Demyda-Peyrás, S. (2024). The Use of Genomic Screening for the Detection of Chromosomal Abnormalities in the Domestic Horse: Five New Cases of 65, XXY Syndrome in the Pura Raza Español Breed. *Animals*, 14 (17), 2560. Doi: 10.3390/ani14172560.

Vandeplassche, M.M. (1993). Special features of twin gestation in the mare. *Vlaams Diergeneesk Tijdschr*, 62 (5) 151–154.

Villagómez, D. A. F., Parma, P., Radi, O., Di Meo, G., Pinton, A., Iannuzzi, L. & King, W. A. (2009) Classical and molecular cytogenetics of disorders of sex development in domestic animals. *Cytogenetic and Genome Research*, 126 (1-2), 110-131. Doi: 10.1159/000245911.

Weber, C. & Capel, B. (2018). Sex reversal. *Current Biology*, 28 (21), R1234-R1236. Doi: 10.1016/j.cub.2018.09.043.

Wijeratne, W. V., Munro, I. B., & Wilkes, P. R. (1977). Heifer sterility associated with single-birth freemartinism. *The Veterinary Record*, 100 (16), 333-336. Doi: 10.1136/vr.100.16.333.

Wright, S., Lago-Alvarez, Y., Champion, C., Folk, C., Rivard, B., Back, B., de Aguiar, L.H. & de Amorim, M. D. (2024). Sexual development disorder in a dog. *Clinical Theriogenology*, 16, 10439, Doi: 10.58292/CT.v16.10439.

Xu, J., Niu, W., Peng, Z., Bao, X., Zhang, M., Wang, L., Du, L., Zhang, N. & Sun, Y. (2016). Comparative study of single-nucleotide polymorphism array and next generation sequencing based strategies on triploid identification in preimplantation genetic

diagnosis and screen. *Oncotarget*, 7 (49), 81839-81848. Doi: 10.18632/oncotarget.13247.

Zartman, D. L., Hinesley, L. L. & Gnatkowski, M. W. (1981) A 53, X female sheep (*Ovis aries*). *Cytogenetic and Genome Research*, 30 (1), 54-58. Doi: 10.1159/000131589.

Zekarias, T., Demissie, E., Ahmed, W. A., Dema, T., & Amsalu, A. (2019). Non-infectious causes of infertility in dairy cows: A Review. *Journal of Reproduction and Infertility*, 10 (3), 51-57. Doi: 10.5829/idosi.jri.2019.51.57

BÖLÜM VI

Keçilerde Mastitisten Korunma ve Kontrol Stratejileri

Ayşe Merve KÖSE¹
Sakine Ülküm ÇİZMECİ²

Giriş

Küçük ruminantları etkileyen en yaygın sağlık sorunlarından birisi olan mastitis, genellikle hayvanların performansını, üretkenliğini ve çiftlik karlılığını azaltmaktadır. Mastitis süt kalitesini düşürmekte ve süt endüstrisinin uluslararası pazarlarda rekabet etme kabiliyetini de azaltmaktadır. Mastitis, koyunlarda, keçilerde, ineklerde veya süt üreten diğer hayvanlarda ortaya çıkabilen meme bezinin veya memenin iltihabı veya enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Stres, fiziksel yaralanma veya

¹ Doç. Dr. Ayşe Merve KÖSE, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Bilimler Bölümü, Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalı, Hatay/Türkiye, Orcid: 0000-0003-1863-5955, aysemervekose@mku.edu.tr

² Doç. Dr. Sakine Ülküm ÇİZMECİ, Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Bilimler Bölümü, Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalı, Konya/Türkiye, Orcid: 0000-0003-2939-8019, ulkum@selcuk.edu.tr

mikroorganizlar gibi farklı faktörlerden kaynaklanabilir. Risk faktörleri arasında meme ve meme başı şekli (yapısı), yanlış sağıım prosedürleri, yüksek süt üretimi, birden fazla kuzu veya oğlak yetiştirme, ıslak ve kirli altlık veya kalabalık barınaklar yer alır. Çoğu mastitis vakası doğumdan sonraki ilk haftalarda veya süttten kesmeden hemen önce ortaya çıkar. Küçük ruminantlarda mastitise neden olabilecek en yaygın türler *Streptococcus sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Pasteurella sp.* ve *E. coli* gibi koliformlardır. Mastitise neden olan kesin bakteri türü ancak laboratuvar analizi ile belirlenebilir. Çeşitli patojenler bulaşıcı ya da çevresel mastitise neden olabilir. Bulaşıcı enfeksiyonlar hayvanlar arasındaki veya insan-hayvan etkileşimlerinden kaynaklanan bulaşmayla ilişkiliyken, çevresel mastitis doğrudan hayvanların tutulduğu ortamın temizliğiyle ilgilidir (Contreras & ark., 2007; Toledo & Dacey, 2021).

Mastitis, nedeni ne olursa olsun meme bezinin iltihaplanmasını ifade eden genel bir terimdir. Mastitis klinik veya subklinik, akut veya kronik ve bazen de kangrenli olabilir (Toledo & Dacey, 2021). Klinik mastitis vakalarının oranı genellikle %5'in altındadır (Olechnowicz & Jaśkowski, 2014). Subklinik mastitisler genellikle sürünün genelini etkilemekte ve %5 ile %30 arasında değişmektedir (Manning, Vasileiou & Crilly, 2021). Klinik mastitis sütte fiziksel, kimyasal ve genellikle bakteriyolojik değişiklikler ve memede patolojik değişiklikler ile karakterizedir subklinik mastitis ise büyük ölçüde fark edilmez. Fakat düşük süt üretimine neden olduğu için hastalığın en maliyetli şeklidir ve genellikle klinik mastitisin öncüsüdür (Shearer & Harris, 2003). Mastitis, küçük ruminantların en maliyetli hastalıklarından birisidir. Doğrudan maliyetler arasında süt üretimindeki düşüşler ve süt bileşenlerinin

konsantrasyonlarında düşüş, erken süttten kesme, tedavi maliyetleri ve yönetim maliyetlerindeki artışlar yer alır. En büyük dolaylı maliyet ise erken sürüden çıkarma ve yenileme maliyetinin artmasından kaynaklanmaktadır. Mastitiste erken teşhis ve hızlı tedavi, doku hasarını ve üretim kayıplarını azaltmak için önemlidir. Ancak asıl önemli olan mastitisin kontrolü ve önlenmesi üzerinde durulması gerekmektedir (Shearer & Harris, 2003; Toledo & Dacey, 2021).

Mastitis komplike ve maliyetli bir hastalıktır. Genellikle kötü hijyen, yönetsel aksaklıklar ve uygunsuz sağım prosedürleri gibi çevresel faktörlerin sonucudur. İyi barınak hijyeni uygulamaları ve düzgün sağım prosedürleri, hastalığın olumsuz etkilerini kontrol etmek ve en aza indirmek için çok önemlidir (Toledo & Dacey, 2021). İdeal olan, sorun ortaya çıkmadan önce mastitisi önlemektir (Richardson, 2021). Domingues & Langoni (2001), mastitisi önlemeye dayalı geniş bir mastitis kontrol programı ile mastitisle ilişkili kayıpların azalacağını, süt kalitesinin iyileşeceğini ve süt veriminin artacağını ifade etmiştir.

Mastitis kontrolünün temelini yönetsel detaylar oluşturmaktadır ve aşağıda belirtilen önlemlerin alınması gerekmektedir:

1. Tesislerin, ekipmanın ve sağımçıların ellerinin iyi dezenfekte edilmesi

- Önce sağlıklı keçilerin sağılması, bir sağım hattı oluşturulması
- Ön daldırma (her sağımdan önce memelerin dezenfektan solüsyonla yıkanması ve tek kullanımlık kağıt havlularla silinmesi) işleminin yapılması

- Akut klinik mastiti tespit etmek için her sağımdan önce strip-cup testi ile sütte topaklanma, irin veya kan gibi makroskopik değişikliklerin tespiti
- 2. Son daldırma (teat dipping; sağımdan sonra memelerin tercihen gliserin eklenmiş iyot bazlı veya klorheksidin gibi dezenfektan solüsyonuna daldırılması) işleminin yapılması
- 3. Subklinik mastitis vakalarını izlemek amacıyla aylık CMT testinin yapılması
- 4. Kuru dönem tedavisi
- 5. Seleksiyon
- 6. Aşılama

Hijyen Tedbirleri

Temiz barınak ve hijyenik sağım uygulamaları, küçükbaş hayvanlarda mastitisin önlenmesinin kilit noktalarıdır. Kirli ortamlarda mastitis riski büyük ölçüde artar. Süt keçileri yattıklarında memeleri zeminle doğrudan temas halindedir; bu nedenle barınma alanlarının yanı sıra yaşam ve doğum alanları da her zaman temiz ve kuru olmalıdır. Çamurlu alanları ortadan kaldırmaya yardımcı olmak için barınak, gezinti alanları ve sağım alanlarının çevresinde iyi bir sıvı drenajı olmalıdır. Ayrıca, hayvanlar aşırı kalabalık barındırılmamalı ve havalandırma iyi yapılmalıdır (Toledo & Dacey, 2021). Keçi sürüsü için temiz ve rahat bir ortam sağlanmalıdır. Mera alanlarında çöp ve dikenli tel vb. bulunmamalıdır. Meme başlarında ve memede travmatik yaralanma olasılığını azaltmak için tüm keçilerin boynuzları kesilmeli ve düzenli ayak bakımı yapılmalıdır. Açık, prulent akıntılı apsesi olan keçiler izole edilmeli veya tercihen sürüden çıkarılmalıdır (Shearer & Harris, 2003).

Sığırlarla karşılaştırıldığında, keçiler ve koyunlar alveollerden ziyade süt sarnıçlarında daha fazla süt taşırlar. Bu, sağım öncesi meme başı hazırlığının meme başı temizliği için süt sağımından daha önemli olduğu anlamına gelir (Costa & Reinemann, 2004; Manning, Vasileiou & Crilly, 2021). Sağım sırasındaki hijyen, küçük ruminantlarda mastitisi kontrol etme programının başarısının temelini oluşturur (Machado, 2018). Kaba kontaminasyon, çevresel mastitise veya yüksek tank sütü bakteri sayısına neden olma potansiyeline sahip olduğundan mutlaka uzaklaştırılmalıdır. Kir ve aşırı nem birikimini önlemek için memelerdeki ve memeye yakın alanlardaki kıllar kesilmelidir. Meme tabanı ile meme başları ılık dezenfektanlı solüsyon ile yıkanarak tek kullanımlık kağıt havlu yardımıyla kurulanmalıdır. Bu işlem kaba kir ve kalıntıları ortadan kaldırmanın yanında süt salınımını uyarmak için de faydalıdır (Shearer & Harris, 2003). Temiz, kuru ve uygun şekilde uyarılmış memelerin sağılması, sütün en verimli şekilde toplanmasını sağlar ve meme enfeksiyonu riskini azaltır. Bu yönetim önlemleri, özellikle kontamine olma riski daha yüksek olan hayvanlar (örn., erken veya geç laktasyonda olanlar ve memede herhangi bir fiziksel yaralanmaya maruz kalanlar) olmak üzere, bir hayvanın zararlı bakterilerle temas etme olasılığını azaltmaya yardımcı olur (Toledo & Dacey, 2021). Tüm sütçü türlerde olduğu gibi, meme ucunun bakterilere maruz kalması mastitis gelişimi için en önemli mekanizmadır ve kontrol programları hijyeni iyileştiren ve potansiyel patojenlere maruz kalmayı azaltan ilkelere dayanmaktadır (Ruegg, 2011).

Memenin yıkanıp kurulanmasının ardından sağım başlamadan önce strip kap (siyah zemin üzerine) testi ile ön süt örneğinin

incelenmesi gereklidir (Shearer & Harris, 2003). Birçok süt çiftliğinde otomatik sağım sistemlerinde genellikle zamandan tasarruf etmek için sağım öncesinde rutin olarak n süt muayenesi yapılmamaktadır ve bu nedenle klinik vakaların gözden kaçırılması muhtemeldir (Manning, Vasileiou & Crilly, 2021). Sağımcılar ellerini mümkün olduğunca temiz ve kuru tutmaya dikkat etmelidir. Lastik eldivenlerin, temizlenmesi ve dezenfekte edilmesi ellerden çok daha kolay olduğu için tercih edilebilir (Shearer & Harris, 2003). Sağım düzeni de dahil olmak üzere süt inekleri için uygulanan rutinlerin çoğu, özellikle sürüde yüksek oranda meme içi enfeksiyon (IMI) görüldüğünde, küçük ruminantlar için de geçerlidir. Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS)'nin fırsatçı doğası nedeniyle, yaygınlığı mekanik sağım sistemlerindeki veya sağım hijyenindeki eksikliklerle artar. KNS kaynaklı IMI' yı kontrol etmek için tüm sağım rutinleri gözden geçirilmeli ve vakum seviyesi, pulsasyon oranı, sağım nitesi bağına vakum rezervi gibi doğru sağım değiğkenlerini sağlamak için sağım ekipmanları periyodik olarak kontrol edilmelidir (Contreras & ark., 2007).

Sağım makinelerinin farklı türler için doğru şekilde ayarlanması önemlidir. Sığırlarla karėılaėtırıldığında, daha dğk bir sistem vakumu seviyesi (37-38 kPa) ve daha yüksek bir pulzasyon hızı (90-120 adet/dk) nerilir (Manning, Vasileiou & Crilly, 2021). Otomatik sağım sistemi kullanan çiftlikler, süt sığırlarına göre daha dğk bir süt akığ hızına kalibre edilmelidir. Ayarlar iftlik bazında gözden geçirilmelidir, ancak keçiler için 200 g/dk + 10 saniye gecikmeli bir bağlangı oranı önerilir (Dzidic & ark., 2019).

Teat dipping

Teat dipping, meme başlarının antiseptik solüsyonuna daldırılarak dezenfekte edilmesidir. Bu uygulama sayesinde sağım sonrasında meme başı çevresinde kalan süt kalıntılarının yıkanması sağlanır ve mikroorganizmaların üremesi engellenmiş olur. Ayrıca antiseptik bir bariyer oluşturularak sağım sonrası açık olan meme başı kanalından bulaşmalar engellenir (Serin, 2005). Meme başındaki deri yaralanmalarının iyileşmesine ve memeye sineklerin yaklaşmamasına katkı sağlar (Dinç, 1995).

Özellikle bulaşıcı bir etiyolojiye sahip sürülerde sağım sonrası meme dezenfeksiyonu önerilir (Paape & ark., 2001). Küçük ruminantlarda, sağım sonrası meme başı daldırma işlemi özellikle yüksek düzeyde enfekte sürülerde kullanılmış (Paape & ark., 2001; Bergonier & Berthelot, 2003; Contreras & ark., 2003) ve yeni meme içi enfeksiyonları önlemede çok etkili bir yöntem olduğu ortaya konmuştur. Bununla birlikte, meme ucu dezenfektanının kalite kontrolü çok önemlidir, çünkü bazı sporadik salgınlar ile kuaterner amonyum bazlı meme ucu dezenfektanı kullanıldığında mastitisle karşılaşıldığı bildirilmiştir (Tzora, Fthenakis & Linde, 1998). İyodoforlar en yaygın dezenfektanlardan biri olmak üzere birçok etkili meme ucu daldırma (klorheksidin, gliserin+sulfonik asit, hidrojen vb) solüsyonu mevcuttur. Sağımdan sonra memenin yumuşatılması ve onarılması için lanolin ve gliserin (%10 oranında) gibi kimyasallar da meme başı daldırma solüsyonlarına ilave edilebilmektedir (Serin, 2005). Meme başı daldırma işlemi, meme ucunda bakteri kolonizasyonunu azaltmaktadır ve yeni meme içi enfeksiyonların görülme sıklığını azaltmanın en etkili yollarından biridir (Shearer & Harris, 2003).

Sığırlarda olduğu gibi keçilerde de mastitis; diğerk hayvanlardan yani bulaşıcı veya çevreden yani çevresel olarak edinilebilir. Bulaşıcı enfeksiyonlar, hayvandan hayvana, en yaygın olarak sağımhanede veya süt emen kuzular yoluyla gerçekleşmektedir. Bulaşıcı enfeksiyonlarda klinik mastitis oranı düşükken, enfekte veya kronik olarak enfekte hayvanların prevalansı yüksektir. Çevresel enfeksiyonlarda ise klinik mastitis oranları yüksektir. Çevresel enfeksiyonlar herhangi bir zamanda edinilebilir ancak iyileşme başarısı daha yüksektir ve daha az kalıcı enfeksiyonlara neden olur (Manning, Vasileiou & Crilly, 2021). Bulaşıcı yayılmanın küçük ruminantlarda sığırlara göre daha yaygın olduğu düşünülmektedir (Bergonier & ark., 2003). Bu nedenle, bulaşıcı yayılmanın kontrolü için Manning, Vasileiou & Crilly (2021) tarafından bazı oneriler sunulmuştur:

- Klinik vakalar mümkün olan en kısa sürede tespit edilmeli ve tedavi edilmelidir,
- Enfekte keçiler en son sağılmalıdır ve sonrasında sağım ekipmanları ile sağım hane dezenfekte edilmelidir,
- Sağım sonrası teat dipping uygulanmalıdır,
- Fomit bulaşma riskinin azaltılması için eldivenler ve sağım nitesi dezenfeksiyonuna zen gösterilmelidir,
- Yavruların annelerini emmeleri engellenmelidir,
- Kronik enfekte olan hayvanlar sürüden çıkartılmalıdır,
- Süt sağım makinesi bakımlarının düzenli yapılması gerekmektedir.

Çevresel enfeksiyonların yönetimi için ise meme başı ve meme temizliğinin iyileştirilmesine odaklanılmalıdır. Hayvanlar sağımdan önce, sağım başlığı takılmadan temizlik açısından incelenmelidir. Çevresel mastitis salgınına kontrol etmede ağıl yönetimi (altlıkların her zaman temiz ve kuru olması,

havalandırmanın iyileştirilmesi vb) ve sağım öncesi rutini ile ilgili müdahalelerin tümü çok önemlidir. Ayrıca sağımdan sonra meme sfinkterinin kapanmasını sağlamak amacıyla hayvanların 30 dakika ayakta kalmasını sağlayıcı tedbirlerin (yem ve suya erişim) alınması önemlidir. Çevresel mastitin kontrolü için bazı öneriler sunulmuştur (Bergonier & ark., 2003; Manning, Vasileiou & Crilly, 2021):

- Ağılarda hayvanlar aşırı kalabalık olmamalıdır ve havalandırma iyi yapılmalıdır,
- Altlıklar mümkünse inorganik olarak tercih edilmelidir,
- Temiz ve rahat, yeterli büyüklükte dinlenme alanları olmalıdır,
- Yeme ve suya erişimleri iyi olmalıdır,
- Ağılarda su/ıslak alanların yönetimi iyileştirilmelidir,
- Otlatma yapılan yerlerde, düzenli mera rotasyonu sağlanmalıdır
- Sağım öncesi etkili meme başı ve meme dezenfeksiyonu yapılmalıdır.

CMT Uygulamaları

California Mastitis Test (CMT), sütteki hücre sayısını indirekt saptayan süt içerisindeki somatik hücre sayısının yüksek veya düşük olduğu konusunda subjektif bir fikir veren, ucuz ve kolay bir tanı yöntemi olarak kabul edilen bir testtir. Somatik hücrelerin çekirdeklerindeki DNA ile reaksiyona giren testin içindeki deterjanlı araç DNA'ları birbirlerine yapıştırıp, jel kıvamının oluşmasına yol açmaktadır. Keçilerde de CMT'nin mastitis teşhisinde kullanılabilecek ucuz ve kolay bir tanı yöntemi olduğu belirtilmektedir (Manning, Vasileiou & Crilly, 2021). CMT, süt veren tüm keçilere aylık olarak yapılmalıdır. Bu, yüksek hücre sayımına katkıda bulunabilecek keçilerin belirlenmesine yardımcı

olacak ve ayrıca subklinik enfeksiyonları olan keçilerin daha erken tespit edilmesini sağlayacaktır (Shearer & Harris, 2003). McDougall & ark., (2010) erken laktasyondaki subklinik mastitisin CMT'ye dayalı tedavisinin bakteriyolojik iyileşmeyi artırdığını, ancak ekonomik olarak faydalı olmadığını göstermiştir.

Kuru Dönem Tedavi Uygulamaları

Keçilerde mastitis kontrolünde kuru dönem tedavisi önerilir. Ancak keçilerde kuru dönem tedavisi rutin bir uygulama değildir. Ayrıca keçilerde kuruya çıkma zamanının değişkenlik göstermesi kuru dönem tedavisinin en önemli dezavantajını oluşturmaktadır. Kuruya çıkarma sırasında son sağımdan sonra tedavi önerilir. Bu tedavinin keçilerde, sürüde subklinik mastitis prevalansını azaltmada, klinik mastitis oluşumunu azaltmada ve doğumdan sonra yeni enfeksiyonların insidansını azaltmada etkili bir araç olduğu ve üretimde kazanımlara yol açtığı belirtilmektedir (Machado, 2018).

Kuru dönemde meme içi tedavinin iki önemli işlevi; 1. mevcut enfeksiyonların ortadan kaldırılması, 2. yeni enfeksiyonların oluşmasının önlenmesidir (Shearer & Harris, 2003). İnekler için üretilmiş olan kuru dönem meme içi infüzyon ürününün yarısının kullanılması yeterlidir. Süt sığırlarında yapılan çok sayıda çalışma, laktasyon dışı dönemde tedavinin etkinliğinin laktasyon sırasında elde edilebilecek olandan daha üstün olduğunu ortaya koymuştur (Shearer & Harris, 2003).

Özellikle süt keçilerinde kuru dönem tedavisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır, ancak bu sonuçlar, tedavi edilen keçilerin, tedavi edilmeyen keçilere göre sonraki laktasyon sırasında daha az

enfeksiyona yakalandığını göstermektedir (Paape & ark., 2001). Tüm sürüye kuru dönemde kör antimikrobiyal tedavi yapılarak laktasyondaki Somatik Hücre Sayısının (SHS) azaldığı da bildirilmektedir (Paape & ark., 2001). Fakat küçük ruminantlarda, özellikle de keçilerde kullanılmak üzere özel olarak ruhsatlandırılmış çok az ilaç bulunmaktadır. İnekler için ruhsatlı antibiyotiklerin veya diğer ilaçların küçük ruminantlarda gelişigüzel kullanımı, hatta koyunlar için ruhsatlı ürünlerin keçilerde kullanımı dahi yüksek risk taşır çünkü bu ürünlerin heri için türe spesifik güvenliği ve etkinliği tam olarak bilinmemektedir (Mavrogianni & ark., 2004). Ayrıca antibiyotiklerin aşırı kullanımı, bir halk sağlığı sorunu olan ilaçlara karşı direnç riskini artırabilir (Machado, 2018). Antimikrobiyal direnç riski nedeniyle süt ineklerinde kuru dönemde kör tedavi yerine, SHS taraması yapılarak kuru dönem tedavisine alınacak hayvanların belirlenmesi ve tedavisi tercih edilmektedir. Fakat bu durum süt keçilerinde çok da mümkün değildir çünkü kuru dönemde meme içi enfeksiyonu bulunmayan keçilerde sütteki SHS değerleri 800×10^3 hücre/mL'yi aşabilmektedir (Menzies, 2021).

Antibiyotik tedavileri, yeterli ve hijyenik uygulamayı sağlamak için veteriner hekim gözetimi gerektirmektedir. *P. aeruginosa* veya *A. fumigatus* tarafından şekillenen bazı büyük mastitis salgınları enjektör kontaminasyonu yoluyla iyatrojenik bir nedenle ilişkilendirilmiştir (Bergonier & ark., 2003; Contreras & ark., 2003; Gonzalo & ark., 2004). *B. cepacia*'nın neden olduğu sporadik bir salgın da kuru dönem antibiyotik tedavisi sırasındaki kontaminasyonla ilişkilendirilmiştir (Berriatua & ark., 2001).

Keçilerde tüm mastitis tedavileri etiket dışı ilaç kullanımını içerdiği için klinik mastitis tedavisi, “veteriner-hasta sahibi-hasta”

ilişkinine sahip veteriner hekim tarafından geliştirilen protokoller kullanılarak yapılmalıdır. Sistemik olarak hasta hayvanların tedavisi destekleyici bakım ve uygun antimikrobiyal tedaviye odaklanmalıdır. Lokal klinik mastitis belirtileri olan hayvanların tedavisi ise genellikle ticari meme içi ürünlerin uygulanmasını içermektedir. Ancak mümkünse vakaların mikrobiyolojik izolasyon ve identifikasyonu sonrası belirlenen antimikrobiyel ajanlar tedavi için kullanılmalıdır (Ruegg, 2011). Koop, Nielen & van Werven, (2009) tarafından subklinik mastitisin tedavisinin çoğu çiftlik tarafından sürdürülmesinin olası olmadığı ve ancak etkilenen hayvanların agresif bir şekilde itlaf edilmesi ile tank SHS'si düşük sürüler elde edilebileceği ifade edilmektedir. Bununla birlikte, kuru dönem tedavisinin KNS enfeksiyonlarını etkili bir şekilde tedavi ettiği ve erken laktasyonda daha düşük SHS'li hayvanlar ve sürüler oluştuğu bildirilmektedir (Poutrel & ark., 1997).

Seleksiyon

Aşımlardan önce, yara dokusu veya diğer meme ve/veya meme başı anormalliklerinin varlığını belirlemek için memeler palpe edilmelidir. Sadece memeleri sağlıklı olan dişiler üreme ve sağım için sürüde tutulmalıdır. Memelerinde palpe edilebilen lezyon olan veya bir ya da daha fazla meme başında kalıcı hasar bulunan keçilerin sürüden çıkarılması önerilir, çünkü bu keçilerin süt verimleri düşecek ve bakteri rezervuarı olarak diğer hayvanlar için risk oluşturacaktır. Ayrıca, üreticiler tedaviye hemen yanıt vermeyen şiddetli mastitisli keçileri de sürüden çıkarmalıdır (Toledo & Dacey, 2021). Kronik olarak enfekte olan keçiler sürüden izole edilmelidir (Mavrogianni & ark., 2011). Çünkü önceki yapılan tedavinin

başarısız olduğu ve muhtemelen başarısız olmaya devam edeceği, dolayısıyla optimal süt veriminin düşeceği ve sürünün geri kalanı için bir enfeksiyon kaynağı olarak kalacağı ifade edilmektedir (Shearer & Harris, 2003). Özellikle *S. aureus*, hem laktasyon sırasında hem de laktasyonlar arasında memede uzun süre kalabilmektedir. Laktasyon sırasında yapılan tedavinin enfeksiyonu temizleme olasılığı sınırlıdır ancak kuru dönemdeki tedavi başarısı daha yüksek oranlara ulaşabilmektedir (Petridis & Fthenakis, 2014). Hayvanlarda bir laktasyondan diğerine geçişte somatik hücre sayısı yüksek devam ediyorsa ve enfeksiyon varsa, örneğin bir laktasyonun sonunda ve diğerinin başında kültür pozitifse, hayvanın sürüden çıkarılması düşünülmelidir (Manning, Vasileiou & Crilly, 2021).

Oğlak pnömonisine neden olan bakteri *Pasteurella haemolytica*, koyun ve keçilerde mastitisin önemli bir nedenidir. Ağız lezyonları olan kuzular veya oğlaklar da etkenleri emme yoluyla annelere bulaştırabilir. Bu tür hastalıklar tespit edildiğinde keçiler sürünün geri kalanından ayrılmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. Kontamine süt atılmalıdır. Kuzu veya oğlaklar da biberonla beslenmelidir (Toledo & Dacey, 2021). Süt üretimi yeterince azalmamış keçilerden oğlakların süttten kesilmesi meme üzerinde ciddi stres yaratır; bu nedenle mastitisi önlemek için süttten kesim sırasında uygun yönetim de gereklidir. Süttten kesimden sonraki 1-2 gün boyunca keçilerin yem ve suyunun kısıtlanması süt üretiminin hızla azalmasına katkıda bulunacaktır. Mastitis oluşumunu azaltmak için bir başka alternatif de süttten kesmeyi süt üretimi yeterince azalana kadar ertelemektir. Sürüdeki tüm keçilerin memeleri süttten kesildikten sonra ve üremeden önce mutlaka muayene edilmelidir (Toledo & Dacey, 2021).

Aşılama

Mastitiste aşılarda kullanımı veteriner hekimler ve yetiştiriciler için ekonomik bir seçenek olabilir çünkü antibiyotik ihtiyacını azaltarak maliyetleri düşürür ayrıca süt kalitesi ve halk sağlığı üzerinde olumlu etkileri vardır. Küçük ruminantlar için gangrenöz klinik mastitise karşı ticari olarak mevcut aşılarda vardır ve enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu durumlarda endikedir. *S. aureus* için mastitis aşılama programlarının etkinliği hakkında koyunlar için veri bulunurken keçiler için böyle bir veriye henüz rastlanılamamıştır (Machado, 2018).

Klinik gangrenöz mastitis insidansının yüksek olduğu durumlarda, piyasada küçükbaş hayvanlarda mevcut olan aşılarda kullanılmaktadır (Bergonier & ark., 2003; Contreras & ark., 2007). Subklinik enfeksiyonların aksine aşılama ile klinik mastitis prevalansının azaldığı bildirilmektedir (Contreras & ark., 2007; Olechnowicz & Jaśkowski, 2014). Koyun ve keçilerde kullanım için lisanslı inaktif *S. aureus* içeren bir mastitis aşısı mevcuttur (Manning, Vasileiou & Crilly, 2021). Yeşilmen & ark. (2017) *Staphylococcus aureus* kaynaklı gangrenli mastitisli koyun ve keçilerde Startvac®(Hipra) aşısının etkinliğini belirlemek için yaptıkları çalışmalarında, klasik tedavi prosedürü (parenteral ve meme içi antibiyotik tedavisi +nonsteroidal antienflamatuar ilaç) ile klasik tedavi ile birlikte 1 ml Startvac® aşısı uygulanan çalışmada; aşı uyguladıkları gruptaki hayvanlarda klinik görünümün 48. saatte normale döndüğü ve tedavinin 6. gününde hayvanların iyileştiği ifade etmişlerdir. Koyun ve keçilerde gangrenli mastitis olgularında klasik tedaviye ek olarak uygulanan Startvac® mastitis aşısının tedavi başarısını arttırabileceği belirtilmiştir.

Koruma sağlamak için, doğumdan önce aşılama programı tamamlanmalıdır. Çeşitli çalışmalarda klinik belirtilerin hafiflediği ve enfeksiyonun görülme sıklığında azalma olduğu belirtilmiştir. Aşılanmamış hayvanlar ile karşılaştırıldığında aşılanmış keçilerde somatik hücre sayısında ve enfekte hayvan oranında bir azalma olduğu rapor edilmiştir (Kautz, Nickerson & Ely, 2014; Bozkurt & Taşal, 2023). Her durumda aşılama, mastitisi kontrol altına almanın tek yolu olarak düşünülmemelidir. Enfeksiyonun kontrolünü arttırmak için diğer meme sağlığı yönetimi önlemleri de uygulanmalıdır (Vasileiou & ark., 2019; Manning, Vasileiou & Crilly, 2021; Fthenakis, 2023).

Sonuç

Küçükbaş hayvanlarda mastitisin klinik ve subklinik kontrolü konusunda yetiştiricilere iyi tavsiyelerde bulunabilmek için, küçükbaş hayvanlarla süt sığırları arasındaki farkların bilinmesi ve anlaşılmasının önemli olduğunu vurgulanmıştır (Manning, Vasileiou & Crilly, 2021).

- Klinik mastitis küçük ruminantlarda sığırlara göre daha az yaygındır, ancak semptomlar genellikle daha şiddetlidir.
- Subklinik mastitis daha yaygındır ve enfeksiyonların >%90'ına Gram-pozitif mikroorganizmalar neden olur.
- Mastitis salgınları genellikle yüksek tank sütü bakteri sayıları olarak ortaya çıkar.
- Somatik hücre sayıları genellikle sığırlardan daha yüksektir, ancak yine de sürü düzeyinde teşhis için yararlı bir araç olabilir.
- Bulaşıcı yayılma daha yaygındır, bu nedenle sağım sürecinde ayrıntılara dikkat edilmesi yeni vakaların kontrolünde önemlidir.

- Lisanslı ürün eksikliği nedeniyle tedavi zordur, ancak dar spektrumlu meme içi ürünler önerilmektedir
- Aşılama *S. aureus*'un kontrol altına alınmasında bir rol oynayabilir

Süt inekleri için çiftliklerde uygulanan programlar, küçük süt ruminantları için çiftliklere doğrudan uygulanamaz. Sürü büyüklüklerindeki farklılıklar, bazı bölgelerin küçükbaş hayvan yetiştiriciliği için marjinal olması, üreticilerin düşük geliri, özel çobanlık sistemleri, rutin bireysel kayıtların tutulmasındaki zorluklar ve diğer özellikler küçükbaş hayvan türlerini süt ineklerinden çok farklı kılmakta ve süt kalitesinin kontrolü için özel stratejilerin tasarlanmasını gerektirmektedir. Önümüzdeki birkaç yıl içinde, küçükbaş hayvan sütü hijyeni ve kalitesi için özel standartların belirlenmesi ve bu türler için iyi yönetim kılavuzlarının uygulanması öncelikli olacaktır (Contreras & ark., 2007). Sonuç olarak koyun ve keçilerde meme sağlığı açısından koruyucu önlemlerin alınması ile hem maliyetler azaltılacak hem de daha az iş gücüne ihtiyaç duyulacaktır. Bu nedenle koyun ve keçilerde tedaviden ziyade koruyucu önlemlerin alınması hayvancılıkta karlılığı arttırıcı bir yöntem olmaktadır.

Kaynaklar

Bergonier, D., & Berthelot, X. (2003). New advances in epizootiology and control of ewe mastitis. *Livestock Production Science*, 79(1), 1-16. Doi:10.1016/S0301-6226(02)00145-8.

Bergonier, D., De Crémoux, R., Rupp, R., Lagriffoul, G., & Berthelot, X. (2003). Mastitis of dairy small ruminants. *Veterinary research*, 34(5), 689-716. Doi:10.1051/vetres:2003030.

Berriatua, E., Ziluaga, I., Miguel-Virto, C., Uribarren, P., Juste, R., Laevens, S., ... & Govan, J. R. W. (2001). Outbreak of subclinical mastitis in a flock of dairy sheep associated with *Burkholderia cepacia* complex infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 39(3), 990-994. Doi:10.1128/jcm.39.3.990-994.2001

Bozkurt, G., & Tasal, I. (2023). Commercial Mastitis Vaccines-Effects on Mastitis Rates and Somatic Cell Counts in Saanen Goats. *Acta Scientiae Veterinariae*, 51. Doi:10.22456/1679-9216.131112.

Contreras, A., Luengo, C., Sanchez, A., & Corrales, J. C. (2003). The role of intramammary pathogens in dairy goats. *Livestock Production Science*, 79(2-3), 273-283. Doi: 10.1016/S0301-6226(02)00172-0.

Contreras, A., Sierra, D., Sánchez, A., Corrales, J. C., Marco, J. C., Paape, M. J., & Gonzalo, C. (2007). Mastitis in small ruminants. *Small Ruminant Research*, 68(1-2), 145-153. Doi: 10.1016/j.smallrumres.2006.09.011.

Costa, D. A., & Reinemann, D. J. (2004). The purpose of the milking routine and comparative physiology of milk removal. *Proc.*

Natl. Mastitis Council Annu. Mtg., Charlotte, NC. National Mastitis Council, Verona, WI, 189-197.

Dinç, D. A. (1995). Evcil Hayvanlarda Memenin Deri Hastalıkları, Dolaşım Bozuklukları ve Operasyonları, Ülku Matbaası, Konya.

Domingues, P. F., & Langoni, H. (2001). Manejo sanitário de Ovinos e Caprinos. In, Domingues PF, Langoni H (Ed): Manejo sanitário animal. Capítulo 8/9: 129-159.

Dzidic, A., Rovai, M., Poulet, J. L., Leclerc, M., & Marnet, P. G. (2019). Milking routines and cluster detachment levels in small ruminants. *Animal*, 13(S1), 86-93. Doi: 10.1017/S1751731118003488.

Fthenakis, G. C. (2023). Recent insights in ovine mastitis. 5. Ulusal-2. Uluslararası Koyun - Keçi Sağlığı ve Yönetimi Kongresi, 27-30 Nisan 2023, Marmaris/Türkiye, pp.61-64.

Gonzalo, C., Tardáguila, J. A., De La Fuente, L. F., & San Primitivo, F. (2004). Effects of selective and complete dry therapy on prevalence of intramammary infection and on milk yield in the subsequent lactation in dairy ewes. *Journal of Dairy Research*, 71(1), 33-38. Doi: 10.1017/S0022029903006526.

Kautz, F. M., Nickerson, S. C., & Ely, L. O. (2014). Use of a staphylococcal vaccine to reduce prevalence of mastitis and lower somatic cell counts in a registered Saanen dairy goat herd. *Research in veterinary science*, 97(1), 18-19. Doi: 10.1016/j.rvsc.2014.04.013.

Koop, G., Nielen, M., & Van Werven, T. (2009). Bulk milk somatic cell counts are related to bulk milk total bacterial counts and several herd-level risk factors in dairy goats. *Journal of dairy science*, 92(9), 4355-4364. Doi: 10.3168/jds.2009-2106.

Machado, G. P. (2018). Mastitis in small ruminants. *Animal Husbandry, Dairy and Veterinary Science*, 2(4), 1-9. Doi: 10.15761/AHDVS.1000144.

Manning, A., Vasileiou, N., & Crilly, J. P. (2021). Control of mastitis in dairy sheep and goats. *Livestock*, 26(3), 161-168. Doi: 0.12968/live.2021.26.3.161.

Mavrogianni, V. S., Menzies, P. I., Fragkou, I. A., & Fthenakis, G. C. (2011). Principles of mastitis treatment in sheep and goats. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 27(1), 115-120. Doi: 10.1016/j.cvfa.2010.10.010.

Mavrogianni, V. S., Alexopoulos, C., & Fthenakis, G. C. (2004). Field evaluation of flunixin meglumine in the supportive treatment of caprine mastitis. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 27(5), 373-375.

McDougall, S., Supré, K., De Vlieghe, S., Haesebrouck, F., Hussein, H., Clausen, L., & Prosser, C. (2010). Diagnosis and treatment of subclinical mastitis in early lactation in dairy goats. *Journal of Dairy Science*, 93(10), 4710-4721. Doi: 10.3168/jds.2010-3324.

Menzies, P. (2021). Udder health for dairy goats. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 37(1), 149-174.

Olechnowicz, J. A. N., & Jaśkowski, J. M. (2014). Mastitis in small ruminants. *Medycyna Weterynaryjna*, 70(2), 67-72.

Paape, M. J., Poutrel, B., Contreras, A., Marco, J. C., & Capuco, A. V. (2001). Milk somatic cells and lactation in small ruminants. *Journal of Dairy Science*, 84, E237-E244. Doi: 10.3168/jds.S0022-0302(01)70223-8.

Petridis, I. G., & Fthenakis, G. C. (2014). Administration of antibiotics to ewes at the beginning of the dry-period. *Journal of Dairy Research*, 81(1), 9-15. Doi:10.1017/ S0022029913000472.

Poutrel, B., De Crémoux, R., Ducelliez, M., & Verneau, D. (1997). Control of intramammary infections in goats: impact on somatic cell counts. *Journal of animal science*, 75(2), 566-570. Doi: 10.2527/1997.752566x.

Richardson, D. (2021). How to Treat Mastitis in Goats (online). Erişim tarihi: 05.11.2024. Erişim adresi: <https://vetericyn.com/blog/how-to-treat-mastitis-in-goats/>.

Ruegg, P. L. (2011). Mastitis in small ruminants. In *American Association of Bovine Practitioners Conference Proceedings*, pp. 111-119.

Serin, G. (2005). Sütçü İneklerde Teat Dipping. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 31(1), 195-201.

Shearer, J.K., & Harris, B. (2003). Mastitis in Dairy Goats; Animal Science Department, Florida Cooperative Extension Service, Institute of Food and Agricultural Sciences: Gainesville, FL, USA, pp. 1-6.

Toledo, I., & Dacey, J. (2021). Mastitis in Small Ruminants: AN367/AN367, 9/2021. EDIS, 2021(5).

Tzora, A., Fthenakis, G. C., & Linde, K. (1998). Naturally occurring or experimentally induced subclinical ovine mastitis associated with *Listeria monocytogenes*. In: Proceedings of the Sixth International Symposium on the Milking of Small Ruminants-Milking and Milk Production of Dairy Sheep and Goats, Athens, Greece, pp 144-150.

Vasileiou, N. G., Mavrogianni, V. S., Petinaki, E., & Fthenakis, G. C. (2019). Predisposing factors for bacterial mastitis in ewes. *Reproduction in domestic animals*, 54(10), 1424-1431. Doi: 10.1111/rda.13541.

Yeşilmen, S., Işık, N., Özyurtlu, N., Küçükaslan, İ., Cantekin, Z., & Ergün, Y. (2017). Investigation on the effectiveness of mastitis vaccine (Startvac®) in sheep and goat gangrenous mastitis cases caused by *Staphylococcus aureus*. *Dicle Üni Vet Fak Der*, 10(2), 107-114.

BÖLÜM VII

İneklerde Embriyonik ve Fetal Gebelik Kayıplarıyla İlişkili Faktörler

Gökhan BOZKURT¹
İbrahim TAŞAL²

1. Giriş

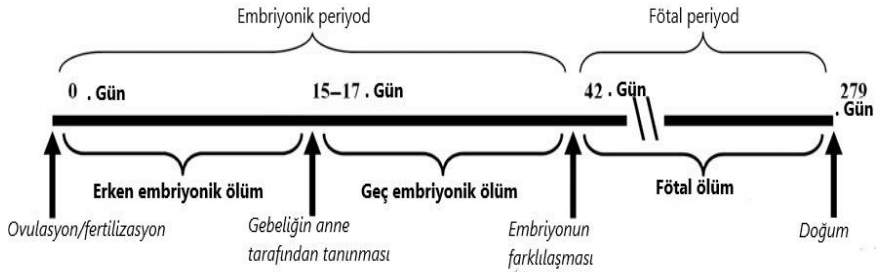
Sığırlarda embriyonik ölüm, gebeliğin 42. gününden önce konseptusun ölümünü ifade etmektedir (Goeseels & Kastelic, 2003). Erken embriyonik ölümler sığırlarda yavru kaybının başlıca nedeni olarak kabul edilmektedir (Gabor & ark., 2007). Bu kayıpların nedenleri arasında erken embriyonik dönemde embriyonun maternal tanınma proteini (interferon tau) üretimin yetersiz olması,

¹ Doç. Dr, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniveritesi Veteriner Fakültesi Doğum ve jinekoloji Anabilim Dalı Burdur /Türkiye ORCID: 0000-0003-1837-4492 mail: gokhanbozkurt325@gmail.com

² Prof. Dr, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniveritesi Veteriner Fakültesi Doğum ve jinekoloji Anabilim Dalı Burdur /Türkiye ORCID: 0000-0003-4632-3115 mail: ibrabimtasal@mehmetakif.edu.tr

implantasyon, plasantasyon gibi aşamalarda meydana gelen bozukluklar ve stres yaratan durumlar gösterilebilir. İneklerde plasantasyon gebeliğin 60. gününde sonlanmaktadır. Bu dönemden sonra gebeliğin sonlanma olasılığı erken embriyonik döneme göre daha düşüktür (Lopez-Gaitus, 2012).

Embriyonik ölümler, erken embriyonik ölüm (fertilizasyondan 27. güne kadar) ve geç embriyonik ölüm (28-42 günler arası) olarak sınıflandırılmaktadır. Diğer bir ifadeyle embriyonik ölüm, fertilizasyondan gebeliğin 42. gününe kadar olan bölümde meydana gelen ölümler olarak ifade edilmekteyken; 42. günden sonraki kayıplar ise fetal kayıp olarak tanımlanmaktadır (Tom, 2005). Bazı kaynaklarda ise erken embriyonik ölümler ilk 15-17 günlük dönemi kapsarken, geç embriyonik ölümler 42. güne kadar olan zaman dilimini kapsar (Gabor & ark., 2016; Zobel & ark., 2011) (Şekil 1).



Şekil 1. Embriyonik ve fetal periyod aralıkları

(Gabor & ark., 2016)

Embriyonik ölüm ve fetal ölüm her zaman aynı şekilde sonuçlanmamaktadır. Etkilenen hayvanın gebelik dönemi, fetus sayısı, hayvan türü ve neden olan etkene göre gebelik farklı şekilde sonuçlanabilmektedir. Erken embriyonik ölüm görülen hayvanlarda

genellikle seksüel siklusu geciktirmeden östrus görülebilmekteyken, geç embriyonik ölümlerde seksüel siklus aksayabilmektedir. Fetal ölümlerde ise amfizem, fetal mumifikasyon, maserasyon veya ölü doğumlara rastlanabilmektedir (Zachary ve Mcgavin, 2012).

2. Embriyonik Kayıplar

Gebelik kaybı embriyonik gelişim sırasında oldukça yüksektir. Fakat gebelik ilerledikçe özellikle 45. günden sonra azalmaktadır (Diskin ve Sreenan, 1980; Santos & ark., 2004). Holstein-Friesian süt ineklerinde erken gebelik kayıplarına ortalama %35-45 oranında rastlanırken, geç dönem gebelik kayıplarının %10'dan az olduğu tahmin edilmektedir (Santos & ark., 2004; Walsh & ark., 2011). Embriyonik ölümler farklı insidanslara sahip olmakla birlikte birçok memeli türünde görülebilmektedir (Lopez-Gaitus, 2012). Embriyonik kayıpların nedenleri arasında birçok faktör olmasına rağmen genelde genetik faktörler ve çevresel faktörler başlıkları altında toplanmaktadır (King, 1991).

3. Embriyonik Kayıplara Neden Olan Faktörler

3.1 Genetik Faktörler

Genetik anomaliler gebeliğin ilk iki haftasında %10 oranında embriyonik ölümlere neden olmaktadır. Letal genler, gebeliğin ilk 5 gününde gebeliği sonlandırabilmektedir. Anormal kromozom sayıları genetik kaynaklı embriyonik ölümlerin çoğunluğunu oluşturan faktörlerdendir ve bu durum gebeliğin ilk trimesterinde baskın olarak ortaya çıkmaktadır (King, 1990). Birden fazla spermanın bir yumurtayı fertilize etmesiyle şekillenen polispermi,

anormal kromozom sayısından kaynaklanan embriyonik ölümlerin başında gelmektedir. Polispermi, büyük çoğunlukla ovulasyona yakın zamanda yapılan tohumlamalardan dolayı oluşmaktadır. Ovulasyona yakın zamanda yapılan tohumlamalar, aslında fertilizasyon başarısını artırırken, embriyonun kalitesini düşürmektedir (Tom, 2005). Kromozomal anomaliler ve gen mutasyonları embriyonik kayıpların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. İneklerde ilk tespit edilen kromozomal bozukluk, akrosentrik yapıda olan 1 ve 29 numaralı iki kromozomun birleşerek tek bir submetasentrik kromozom haline (1/29) translokasyonudur. İneklerde normalde 60 kromozom bulunmaktadır fakat translokasyona uğrayan genlerden dolayı 58 veya 59 kromozomlu homozigot veya heterozigot genler bulunabilmektedir. İnek ırklarında gen translokasyonlarının %3 ile %7,8 arasında fertilizasyonu düşürdüğü çalışmalarda rapor edilmiştir. Bu düşüşün nedeni sadece translokasyon değil bunun yanında mayoz bölünme sırasında oluşan bozuk yapıdaki kromozomların da etkisiyle fertilitenin düşmesidir (King, 1991). Embriyolar genellikle gebeliğin 14-23 günleri arasında interferon-tau üreterek ortalama 17-18 günlük korpus luteumlarının lize olmasını engellemektedirler. Fakat embriyonun gelişimindeki herhangi bir etken veya genetik mutasyonlardan dolayı interferon-tau salgılanamazsa, embriyo fiziken uterusda olsa bile gebelik sonlanabilmekte ve ineğin siklusu bozulmadan inek tekrar kızgınlığa gelebilmektedir (Goeseels & Kastelic, 2003).

Genetik bozukluklar erken embriyonik ölümlerin yanında fetal ölümlere de neden olmaktadır. İnekler arasındaki kanyakınlıkları arttıkça fetal ölümlerin arttığı tespit edilmiştir (Tom, 2005). Birçok

üreme parametresi sürüdeki akrabalı yetiştirme oranından etkilenmektedir. Sürülerdeki akrabalı yetiştirme insidansı ve bunun yarattığı zararlar, eşleştirme programlarıyla en aza indirgenebilmektedir (Diskin & ark., 2016).

İneklerde fonksiyon bozukluğuna bağlı mutasyonların çoğalması, ırklar arasındaki homozigotluğun artışına ve kan yakınlığının her geçen yıl artmasına bağlanmaktadır. İnek ırklarının embriyonik kayıplara predispozisyonu açısından aralarında çok az farklılık olduğu bildirilmektedir. Bazı çalışmalar bütün ırklarda kan yakınlığının, düşük fertilititeye veya daha az oranda progesteron salgılanmasına neden olduğunu bildirmektedir (King, 1991).

Günümüze kadar ortaya çıkan ve kalıtsal olarak aktarılan mutasyonlar, erken embriyonik ölüm ve geç embriyonik ölümlere neden oldukları gibi bazı kalıtsal sendromlara da yol açmaktadır. Bunlar arasında; üridin monofosfat sentez eksikliği, kompleks vertebral malformasyonu ve brachyspina sendromu gibi durumlar yer almaktadır. Üremeyi olumsuz etkileyen fonksiyon bozukluklarına bağlı mutasyonlar, son yıllarda oluşturulan homozigotluk haritası yardımıyla tespit edilebilmektedir. Genel olarak, embriyoların canlılık oranları düveler, etçi inek ırkları ve düşük verimli ineklerde benzerlik gösterirken, bu oran yüksek verimli ineklerde düşük olmaktadır (Diskin & ark., 2016).

3.2. Beslenmeye Bağlı Faktörler

Beslenme, sığırlarda üreme fonksiyonlarını etkileyen önemli faktörlerden biridir (Boland & ark., 2001). Erken embriyonik kayıplara neden olan en büyük etkenlerden birisi de beslenme olarak

kabul edilmektedir (Gabor & ark., 2007). Doğumun başlaması ve artan süt verimini takiben ineklerin enerji ihtiyaçları artmaktadır (Abdalla & ark., 2017). Uzun süreli düşük enerji alımı üreme fonksiyonlarını olumsuz etkileyen ana beslenme faktörlerindendir (Goeseels & Kastelic, 2003). Laktasyondaki sığırların uzun süre yetersiz beslenmesine bağlı vücut rezervlerinin tükenmesinin bir sonucu olarak, doğum sonrası ovaryum aktivitesinin yeniden başlaması ve fertilite aksamakta, gebelik oranı düşmektedir (Boland & ark., 2001). Bu enerji ihtiyacı rasyondan sağlanamazsa ineklerin negatif enerji dengesine girmeleri kaçınılmaz olmaktadır (Abdalla & ark., 2017). Postpartum dönemde yüksek süt verimli sığırlarda artan enerji gereksinimi neredeyse her zaman negatif enerji dengesi ile sonuçlanmaktadır (Şentürk & ark., 2016). Negatif enerji dengesine giren ineklerin vücut rezervlerindeki karbonhidrat ve protein kaynakları artan enerji açığını kapatmak üzere kullanılmaktadır. Son yıllarda özellikle süt verimi artarken, ineklerin enerji ihtiyacının da giderek artmasıyla özellikle yüksek verimli inekler negatif enerji dengesine predispoze olmaktadır. Yapılan çalışmalarda yüksek IGF- I (İnsulin benzeri büyüme faktörü-I) seviyesine sahip ineklerin diğerlerine göre embriyonik kayıp oranlarının daha düşük olduğu bildirilmektedir (Abdalla & ark., 2017). Son yıllarda yapılan çalışmalar, negatif enerji dengesindeki ineklerin uteruslarının bakteriyel kontaminasyona daha yatkın olduğunu vurgulamaktadır ve bu yatkınlık ineklerin konsepsiyon oranlarının düşmesine, embriyonik kayıp risklerinin ise artmasına neden olmaktadır (Diskin & ark., 2016). Enerji eksikliğinde embriyonun da yaşamı olumsuz etkilenmektedir. Bu durum zincirleme olarak uterusun metabolik ve sekretorik aktivitesi için gerekli olan IGF'yi olumsuz etkilemektedir.

Çoğu embriyo kayıpları gebelikte anneye ilişkin plasentanın oluşmasından sonra yani doğum periyodunun 8-16. günlerinde görülmektedir.

Beslenmeden dolayı embriyonik ölümlere neden olan bir diğer önemli etken ise toksinlerdir. Toksinler daha çok bitkiler ve bitkilerin yetiştiği çevre ve hammadelerin depolama koşulları ile alakalıdır. Mikotoksinler, insanlar, bitkiler ve hayvanlar için oldukça zararlı olabilen etkenlerdir (Yalçın, 2016). Zehirli bitkilerden alınan toksinlerin embriyo, fetus ve yenidoğan buzağılar üzerine etkileri bulunmaktadır. Toksinler genellikle karaciğere etki ederek, mutojenik, karsinojenik, nörojenik, östrojenik ve immunosupresif etki göstermektedirler. Bu toksinlerin hayvanlarda embriyonik ölüm, abort ve anomaliye sebep olduğu gösterilmiştir (Panter & ark., 1992). Ruminantlar diğer canlılara göre mikotoksinlere büyük ölçüde dirençlidirler. Birçok mikotoksin, rumen florasında inaktif olarak elimine edilmektedir (Yalçın, 2016). Bazı toksinler yılın belli sezonlarında daha çok veya daha toksik olarak bulunabilirken, bazı toksinler de embriyo gelişiminin değişik safhalarında etki göstermektedir. Ayrıca toksinler, boğalarda spermatogenesis, ineklerde oogenesis, doğan buzağılarda ise alınan kolostrum veya süt ile buzağının yaşamını etkilemektedir (James & ark., 1992). Toplamda beş ana mikotoksinin hayvanların performansına olumsuz etkileri bildirilmektedir. Bunlar; aflatoksinler, deoxynivalenol (DON), ergot, ochratoxin ve zearalenone (ZEN)'dur. Bunların arasında ZEN özellikle östrojenik etkisi ile ineklerde progesteron seviyesini düşürerek, embriyonik ölüm ve abortlara yol açar ve buna bağlı olarak üreme parametreleri düşmektedir (Diekman ve Green,

1992). Mikotoksinler genelde nemli yemlerde hasat öncesi veya hasat sonrası koşullarda oluşabilmektedir (Tom, 2005).

Rasyondaki mineral, enerji, protein gibi faktörlerin embriyo kayıplarına neden oldukları bildirilmektedir. Embriyonik kayıpların azaltılmasında yeterli ve dengeli rasyon önemli bir yer tutar. Bu yüzden ineklerin ihtiyaçlarını karşılayacak rasyonların kullanımı ve ineklere vücut kondisyon skorlaması yapılarak izlenmesi, sürülerin vazgeçilmezleri arasında yer almaktadır (Wiltbank & ark., 1962). Yüksek verimli ineklerde negatif enerji dengesi ile fazla karşılaşılabilirdiği için bu inekler embriyonik ölümlere yatkın olmaktadır (Tom, 2005).

Rasyondaki protein fazlalığının embriyonik ölüm riskini arttırdığı bildirilmektedir. Özellikle sütü işletmelerde rasyondaki aşırı proteine bağlı embriyo kayıpları fazla görülmektedir (Blanchard ve ark. 1993; Elrod ve ark. 1993). Protein fazlalığı, kandaki üre miktarını artırır ve bu değişimler toksik etki yaratarak embriyo kalitesini düşürmektedir. Nitrat tek başına hayvanlar için toksik bir madde değildir. Nitrat zehirlenmesi, sudan veya rasyondan alınan nitratin nitrite yıkımlanmasıyla oluşmaktadır. Nitrit, hemoglobinin yapısına katılarak hemoglobinin oksijen taşıma kapasitelerini azaltarak ineklerde embriyonik kayıplara predispozisyon sağlamaktadır. Genellikle soğuk, kuraklık, dolu hasarı ve dondurucu havalar bitkilerdeki nitrat yoğunluğunu arttırmaktadır. Özellikle sorgum, mısır gibi hammaddelerde nitrat yoğunluğu fazla olabilmektedir. Bu yüzden rasyonda nitrat yoğunluğu testinin yapılması gerekmektedir (Tom, 2005).

3.3. Progesteronun Rolü

Ovaryum steroidleri, özellikle progesteron, uterus ortamındaki değişiklikleri düzenlemede önemli bir rol oynamaktadır (Garrett & ark., 1988). Progesteron erken gebelik dönemi boyunca değişiklikleri uyarmakta ve aracılık etmektedir. Ayrıca gebeliğin sürdürülmesinde ve konseptusun büyüme ve gelişmesinin kolaylaştırılmasında rol oynamaktadır (Di Renzo & ark., 2005; Garrett & ark., 1988; Goeseels & Kastelic, 2003). Eğer inek yeterli düzeyde progesteron salgılayamazsa gebelik sonlanmaktadır. Progesteronun az salgılanması iki ana faktöre bağlıdır. Bunlardan birincisi yaşam ömrü kısa olan korpus luteumdur. Maternal tanınma gebeliğin 15-17 günleri arasında, embriyonun bovine trophoblast protein-1 (bTP-1) salgılamasıyla gerçekleşmektedir. Yaşam süresi kısa olan korpus luteum, bu proteinin salgılanmasından önce luteinize olduğunda gebelik sonlanmaktadır. İkinci etken ise, normal yapıda fakat yeterli düzeyde progesteron salgılayamayan korpus luteumlardır. Embriyo yaşama oranı ile tohumlama sonrası 5-7. günlerde sütte ölçülen progesteron ve tohumlama sonrası 4-7. günlerden itibaren progesteron konsantrasyonlarındaki değişim oranı arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır (Nyman & ark., 2018).

Bir önceki siklusunda düşük progesteron seviyesi ile seyreden ineklerin gebelik meydana gelse bile prostaglandin salgılamaya daha yatkın olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında siklusun düşük progesteron ile gerçekleşmesi persiste foliküllerin ovule olma riskini arttırmaktadır. Ovule olan oositler her ne kadar fertil olsa bile yüksek oranda embriyonik ölümlere predispozedirler. Ayrıca küçük veya olgun olmayan yumurtaların ovulasyonu sonucu da embriyo kalitesi düşmektedir.

Tohumlama sonrası 4-7. günde progesteron seviyesi ile embriyonun hayatta kalma olasılığı arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (Stronge, 2005). Tohumlamadan sonra progesteron seviyesi düşüklüğünden kaynaklanan embriyonik ölümler, progesteron takviyesi ile azaltılabilmektedir (Strabuck, 2001). Tohumlama sonrası 4. güne kadar yapılan progesteron takviyelerinde embriyo gelişimlerinin daha iyi olduğu, fakat 4 günü aşan uzun süreler progesteron takviyesinin korpus luteumun yaşam ömrünü azaltabileceği bildirilmiştir (Parr 2012).

Tohumlamadan sonraki 5. gün uygulanan GnRH veya hCG ile aksesuar korpus luteum oluşturarak progesteron seviyesi arttırılmaktadır (Fricke 1993). Uygulanan hCG'nin ineklerin %93'ünde 8. günden 16. güne kadar progesteron seviyelerini yükseltmektedir (Diskin & ark., 2016). Tohumlama anındaki progesteron konsantrasyonunun 0.3-0.5 ng/ml aralığında olması gerektiğini ve bu seviyenin üzerindeki progesteronun ovulasyonu bloke ettiği veya sperma taşınmasını engellediğini bildirilmektedir (Wiltbank, 2014). Bu verilere dayanarak, tohumlama anındaki progesteron seviyesini bazal düzeye indirmek amacıyla 24 saat arayla ikinci doz prostaglandin uygulamaları ile başarı elde edilmektedir.

3.4. Rektal Palpasyonun Etkisi

Rektal palpasyon ineklerde 20. yüzyılın ortalarından itibaren gebelik teşhisi için kullanılan en yaygın yöntemdir (Momont, 1990). Son yıllarda gebelik teşhisinin daha güvenilir ve zararsız uygulanabilmesi için serum progesteron ölçümü, gebelik spesifik proteinlerin tespiti gibi laboratuvar koşullarında yapılan testler

geliştirilmektedir. Bu teknolojik yeniliklere rağmen çoğu hekim ve teknikerler gebelik muayenesi için rektal palpasyon yöntemini tercih etmektedir. Rektal palpasyon diğerlerine göre daha pratik, ucuz ve oldukça güvenilir bir yöntemdir (Romano ve Fahning, 2013). Gebelik muayenesinin ineklerde güvenilir sonuç vermesi için allantokorion'un tespiti, amniyon kesesi, plasenta veya fetusun tespiti gerekmektedir (Romano ve Fahning, 2013).

Amniyon kesesi gebeliğin 70. gününe kadar tespit edilebilen ve embriyo veya fetusun yaşının belirlenebildiği bunun yanında amniyon kese sayısı da ikizliğin tespitinde etkili olan bir yöntemdir (Assis & ark., 2010). Amniyon kesesi tespiti ile 35 ile 50. günler arası yapılan gebelik muayenelerinin doğuma kadar olan süreçte %6,4 ile %19 arasında gebelik kaybına neden olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca rektal muayene, özellikle erken embriyonik dönemde intra-amniotik kese basıncının artmasına, kalp veya karaciğerin rupturu sonucu amniyon kesesinde hemorajiye neden olarak gebeliğin sonlanmasına sebep olabilir. Bu nedenle bu muayenelerin tecrübeli kişilerce yapılması gerekmektedir (Romano ve Fahning, 2013).

Günümüzde gebelik muayeneleri teknik ve ekonomik koşullar bakımından erken teşhis amacıyla ultrasonla 28 ve 35. günler arasında yapılmaktadır. Tecrübeli kişiler tarafından yapılan ultrasonla gebelik muayeneleri amniyon zarı teşhisi, kalp atımının görülmesi, ikizliğin teşhisi gibi birçok parametrenin elde edilmesini sağlamaktadır. Tecrübesiz kişilerin yaptığı rektal muayene sırasında konseptusa fiziki olarak zarar vermesi, plasenta veya diğer sistemlerin damarlaşmasına verilen zarar ve 28-35 günler arasında

konseptusun yüzeyinde bulunan kalbe zarar verilmesi ile erken kayıplar oluşabilmektedir (Zobel & ark., 2011).

Bu olasılıklara rağmen rektal palpasyon yöntemi hala birçok veteriner hekim ve tekniker tarafından tercih edilen bir gebelik muayenesi yöntemidir (Jaskowski & ark., 2020). Tecrübeli kişilerce tohumlamadan 41 gün ve öncesi dönemde yapılan gebelik muayenelerindeki embriyonik kayıp oranları diğerlerine göre daha fazla olmaktadır. Yapılan bir araştırmada doğru uygulanan rektal muayene ile gebelik tanısının embriyonik kayıplara neden olmadığı görülmüştür (Romano & ark., 2007).

Embriyonik ve fetal kayıplar düvelere göre ineklerde neredeyse iki kat fazla görülmektedir. İneklerdeki embriyonik kayıp oranlarının fazlalığı birçok nedene bağlı olsada ikizlik bu kayıpların büyük bir çoğunluğunu oluşturmaktadır (La Sala & ark., 2005). Birçok araştırmacı ikizlik olgularında konseptusların besin ve uterusu yeterli alan için yarışmaları sonucu embriyonik kayıpların fazla olduğunu ve ineklerde ikizlik oranının düvelere göre daha yüksek olduğunu vurgulamaktadırlar. Ayrıca rektal palpasyonda gebelik zarlarının el ile sıkıştırılması sırasında ikiz embriyo bulunan amniyon keselerinin ruptur riski oranı normal gebeliklerdekine göre daha fazla olmaktadır (Romano ve Fahning, 2013).

3.5. Diğer Faktörler

Embriyonik veya erken fetal kayıplara neden olan maternal ve maternal olmayan faktörler bulunmaktadır. Maternal faktörler arasında vücut kondisyon skoru, postpartum süreç, ineğin doğum sayısı, önceki dönemlerdeki abort vakaları gibi faktörler

bulunmaktadır (Domecq, 1997). Maternal olmayan etkenler ise tohumlama sezonu, sperma faktörü, yönetimsel değişiklikler, senkronizasyon protokolleri olarak sıralanabilmektedir. (Abdalla & ark., 2017). Yapılan çalışmalara göre fertilitiyi en fazla etkileyen faktörler arasında hava koşulları (sıcaklık, yağış, nem, vb.) olarak gösterilmektedir (Lopez- Gaitus, 2012). Özellikle ılıman iklime sahip ülkelerde sıcaklık stresi yüksek verimli ineklerin fertilitisini etkileyen en büyük faktördür (Wolfenson, 2000). İnekler için optimal hava sıcaklığının 5-25°C aralığında olduğu kabul edilmektedir. Yüksek verimli ineklerin artan sıcaklıklara daha hassas olması ise, yükselen süt veriminin vücutta ekstra bir ısı yaratması olarak bildirilmektedir (Lopez- Gaitus, 2012). İnekler için sıcaklık stresi, 32 - 43 derece arası ve nemliliğin %40 üstüne çıktığı koşullar olarak kabul edilmektedir. Sütçü ineklerde tohumlama sırasında veya tohumlamadan sonraki bir hafta içerisinde meydana gelen sıcaklık stresi embriyonun gelişiminde aksamalara neden olmaktadır. Tohumlamadan 8-16 gün sonra oluşan sıcaklık stresi sonucu progesteron seviyesi düşerken aynı zamanda uterustan prostaglandin salgısının arttığı tespit edilmiştir (Tom, 2005).

Başarılı sürü yönetim sistemleriyle süt verimi ne kadar yüksek olsada fertilitite oranlarını yükseltmek ve embriyonik kayıpları en aza indirmek mümkündür. Özellikle yüksek verimli modern çiftliklerde meydana gelen embriyonik kayıpların nedenleri arasında, ineklerin günde 2 veya 3 defa sağılması, çevre şartları, repeat breeder gibi hayvan kaynaklı faktörler etki etmektedir (Lopez- Gaitus, 2012). Laktasyonun özellikle ilk 3 ayı ele alındığında günlük süt verimi 27 kg üzeri olan ineklerin embriyonik kayıp oranları daha yüksek olmaktadır. Yüksek verimli ineklerin

yüksek yem tüketimi sonucu artan metabolizma hızı ile progesteron daha hızlı metabolize olmaktadır ve dolaşımdaki serum progesteron düzeyi azalmaktadır (Abdalla & ark., 2017). Postpartum süreçte özellikle ilk tohumlama anında ineklerin negatif enerji dengesinde olup olmadıkları süt yağ/protein oranına göre belirlenerek, ilk tohumlama zamanı ayarlanır ve böylece embriyonik kayıplar azaltılarak yüksek gebelik oranları elde edilebilmektedir (Gabor & ark., 2008).

Embriyo kalitesini olumsuz etkileyen koşullardan birisi de hayvan nakilleridir. Tohumlamadan 1-4 gün sonra başka bir yere taşınan (nakil) sığırların embriyonik kayıp oranları daha yüksek bulunmuştur (Broom, 2003). Diğer uygunsuz koşullar ve toksik maddeler de embriyo üzerine olumsuz etki yapmaktadır. Embriyo transferi sırasında embriyoların ışık, sıcaklık, ortam değişikliği, dondurucu ortam, pH ve toksik maddeler gibi faktörlere maruz bırakılması gibi faktörlerde embriyoların nakil sonrası canlılıklarını ciddi oranda etkilemektedir (King, 1991).

Günümüzde düvelerin ineklere göre gebe kalma oranlarının daha fazla olduğu bilinmektedir. Bunun en büyük nedenlerinden birisi, düvelerin uteruslarının daha sağlıklı ve embriyonik ölümlerinin daha az olmasıdır. Özellikle doğumdan sonra uterusu enfekte olan ineklerin gebelik oranları düşükken, embriyonik kayıp yapma riskleri de artmaktadır (Erickson & ark., 1976). Özellikle sütçü ineklerin yaşları ilerledikçe embriyonik ölüm yapma risklerinin arttığı tespit edilmiştir. Bunun nedenleri arasında laktasyon ilerledikçe artan yem tüketimi sonucu artan süt verimi ile progesteronun daha hızlı metabolize olması ve kandaki miktarının düşmesi olarak gösterilmektedir (Tom, 2005).

Retensiyon sekondinarum, pyometra, septik metritis gibi doğum sonrası metabolik hastalıkları bulunan veya geçiren ineklerde 1,8-2,6 oranında embriyonik kayıp görülme riski olduğu bildirilmektedir (Lopez- Gaitus., 2012). Postpartum süreçte klinik veya subklinik endometritis geçiren ineklerin embriyonik kayıp oranları daha yüksek olmaktadır. Metritis geçiren ineklerde embriyonik ölümlerin yüksek olmasının diğer bir nedeni ise postpartum süreçte enfeksiyon sonucu ovulatör foliküllerinin sağlıklı ineklere göre küçük olmasıyla bu ovaryumların gebeliği sürdürememesi olarak açıklanmaktadır (Abdalla & ark., 2017). İkiz gebeliği olan ineklerin normal ineklere göre embriyo kayıpları 3-7 kat daha fazla olmaktadır. İkiz gebelikler sürüler için istenmeyen gebeliklerdir. Çünkü ikizlikler, ineğin embriyonik/fetal kayıplara, fremartinusmus durumlarına, zor doğum/ ölü doğumlara ve bunlara bağlı metabolik hastalıklara predispoze ederek ekonomik kayıpların yaşanmasına neden olmaktadır (Lopez- Gaitus., 2012).

Yem tüketiminin özellikle tohumlama sırasındaki ani düşüşler embriyoların kalitesini etkilemektedir. Yapılan çalışmalar, tohumlama anında aniden yem tüketimi düşen düvelerin 30 günlük embriyolarının diğerlerine göre daha küçük olduğunu göstermektedir. Düvelerin yem tüketimleri tohumlama döneminde düşük tüketimden yüksek tüketime geçtiği zaman embriyolarının yaşayabilme oranlarının %65 den %71 çıktığı rapor edilmiştir (Diskin & ark., 2016).

4. Fetal Yavru Kayıpları Nedenleri ve Sonuçları

4.1. Fetal Mumifikasyon

Fetal ölümün olası bir sonucu mumifikasyondur (Lefebvre, 2015). Mumifikasyonun en sık görüldüğü zaman aralığı ilk trimesterin sonu, ikinci trimesterin başlangıcıdır (Krishan, 2015; Dutt R & ark., 2018). Evcil hayvanlarda gebelik süresinin ortasında veya son 1/3'ünde fetusün ölmesi, amnion ve allantois sıvılarının emilmesi, yavru zarlarının kuruması, büzülmesi, sertleşmesi ve uterusun yavru üzerine yapışarak, yavruyu kuru bir kitle halinde tutması ile karakterizedir (Alaçam & ark., 2015). Mumifikasyon oluşması için birkaç ön koşul vardır. Bunlardan birisi fetusun ölmüş olması, bir diğeri ise fiziksel olarak veya kan yoluyla hiçbir bakterinin uterusu erişmemiş olmasıdır (Drost, 2007; Tutt, 1997). Fetus öldükten sonra, fetal sıvılar zamanla emilmektedir. Uterus duvarı fetusün etrafını sarmaktadır. Karunküller de tamamen kaybolmaktadır. Fetus yavaşça küçülmekte ve sertleşmektedir (Lefebvre & ark., 2009; Tutt, 1997).

Fetal mumifikasyon birçok faktöre bağlı gelişebilmektedir. Bunlar; sığırların viral diyaresi (BVD, Bovine Viral Diyare), leptospirosis, küfle kontamine yem tüketilmesi, göbek kordonunun sıkışması, uterus torsiyonu, hatalı plesantasyon, genetik anomaliler, anormal hormon düzeyleri ve kromozomal anormalliklerdir. Ancak dokuda meydana gelen dejenerasyon ve otoliz nedeniyle kesin bir etiyoloji her zaman belirlenemeyebilir (Lefebvre & ark., 2009).

Sığırlarda mumifikasyonun insidansı %2'den azdır (Lefebvre, 2015; Krishan, 2015). Guernsey ve Jersey sığırlarında fetal mumifikasyon insidansı daha yüksektir. Daha önceki bir gebelikte

benzer bir durum yaşıyan ineklerde tekrarlama riski %30 olarak bildirilmiştir (Lefebvre, 2015; Lefebvre & ark., 2009). Sığırlarda gebeliğin sürdürölmesi için korpus luteum tarafından üretilen progesterona ihtiyaç duyulmaktadır. Kalıcı korpus luteuma bağı fetal mumifikasyonlar esas olarak sığırlarda görölmektedir (Lefebvre, 2015).

Mumifikasyon sürecinde inekler belirgin semptomlar göstermemektedir. Fakat gebeliğin ilerlemesine rağmen karın duvarının genişlemez ve memelerin gelişmi gözlenmemektedir (Drost, 2007). Transrektal palpasyon ve ultrasonografik muayene ile mumyalaşmış fetusün kompakt, sağlam ve hareketsiz bir görünüme sahip olduğı belirlenebilmektedir. Nadiren plasenta sıvısı veya plasentom içermeyen kitlenin tespiti yapılabilmektedir. Genel fiziksel muayenede hayvan normal görünümde-dir. Süt üretiminde azalma ve canlı ağırlık kaybının olduğı durumlar nadir gözlenmektedir (Lefebvre & ark., 2009). Gebelik dönemi ve teşhisin konulduğı zaman arasındaki süre ve hayvanın laktasyon durumu göz önüne alındığında ekonomik analiz yapılarak kesim kararı alınabilmektedir (Moore & ark., 1995).

Prostaglandinler (PGF2 α), mumifiye fetusün çıkarılması için birincil ve en etkili tedavidir (Singh & ark., 2018). PGF2 α enjeksiyonundan yaklaşık 5 gün sonra korpus luteum ve servikal dilatasyon muayenesi yapılmalıdır. Fetusün atılmasından sonra, fetal ve plasental kalıntılarının uzaklaştırılması için uterus lavajı yapılmalıdır. İlk uygulamadan 5 gün sonra ikinci PGF2 α enjeksiyonuna yanıt vermezse, histerotomi ile ya da PGF2 α ve PGE2 kombinasyonu ile tedaviye devam edilebilmektedir (Lefebvre, 2015).

4.2. Fetal Maserasyon

Fetal maserasyon olgusuna ruminant türleri içerisinde daha çok ineklerde rastlanmaktadır (Sood & ark., 2009). Gebeliğin ilk trimesterinden sonra ortaya çıkmaktadır (Kumar & ark., 2013; Rautela & ark., 2016). Gebeliğin ikinci yarısından sonra fetal ölüm meydana geldiğinde sonuç abort veya ölü doğumdur (Bhattacharyya & ark., 2015). Gerçekleşemeyen abortlar ineklerin uterusunda fetal kemik kütlelerinin kalmasının ana nedenidir (Sood & ark., 2009).

Fetal maserasyon, fetal kemiklerin oluşumundan sonra ölen ve serviks uteri açık olmasına rağmen atılamayan bir fetusün parçalanmasıdır. Bakteriler genişlemiş serviks uteri yoluyla uterusu girer ve 3-4 gün içinde fetusün bakteriyel invazyonu fetal amfizeme ve maserasyona yol açmaktadır (Purohit ve Gaur, 2011). Çürüme ve otoliz ile yumuşak dokular sindirilmektedir. Şiddetli uterus akıntısı ile bol miktarda kötü kokulu, kırmızımsı-gri vaginal akıntı şekillenmektedir (Burns, 2000). Enfeksiyona bağlı olarak ateş ve iştahsızlık gelişebilmektedir. Ölü fetusun uterustan atılamamasının nedeni kapalı serviks veya kısmen dilate olmuş serviks, uterusun hareketsiz kalması olabilmektedir (Purohit ve Gaur, 2011) (Şekil 2).



Şekil 2. Altı aylık fetusta meydana gelen maserasyon olgusu (Drost 2007)

Maserasyonun tanısı kötü kokulu vaginal akıntı sayesinde fark edilebilmektedir. Bazen, gebelik muayenesi sırasında teşhis edilebilmektedir. Ayrıca serviks uteriye yerleşmiş kemik parçalarının bulunması, rektal palpasyon (krepitat yapan irin ve hamur kıvamında kalın uterus duvarında ele gelen serbest fetal kemikler, radyografi ve ultrasonografi ile teşhis edilebilmektedir (Purohit ve Gaur, 2011).

Maserasyon olgusunun tedavisinde serviks dilate ise fetus vaginal yolla çıkartılabilmektedir. Uterus lavajı yapılması kemik parçalarının ve dokuların atılmasında fayda sağlayabilmektedir (Purohit ve Gaur, 2011). Fakat uterusda bulunan fetuse ait kemikler kronik endometritise neden olmakta ve bazen bunlar uterus duvarına gömülmektedir (Kaymaz & ark., 2019). Bu durumda cerrahi yöntemler denenebilmektedir (Prakash & ark., 2017). Serviks uterusun kapalı olduğu olgularda uterus kasılmalarını arttırmak için

prostaglandinler veya östrojenler verilebilmektedir (Dutt & ark., 2018). Bazen uterusun irin ve kemiklerden temizlenmesi birkaç gün gerektirebilmektedir. Ağır vakalarda antibiyotikler, sıvı sağaltımı ve kortikosteroidlerle destekleyici tedavi endikedir. Masere olmuş fetusu çıkarmak için laparohisterotomi potansiyel olarak tehlikelidir ve son çare olarak düşünülmelidir. Nadiren uzun süreli vakalarda uterus perforasyonunu takiben peritonitis gelişebilmektedir (Purohit ve Gaur, 2011). Bu ineklerde damızlık kabiliyetlerinin düşük olduğu söylenebilmektedir (Sood & ark., 2009).

4.3. Fetal Amfizem

Fetal amfizem, doğumun sık görülen bir komplikasyonudur ve çiftlik hayvanlarında güç doğumun birincil nedenidir. Fetal ölümden 24-72 saat sonra fetal çürüme meydana gelmekte ve subkutan dokularda gaz oluşumu gelişmektedir (Gupta & ark., 2017; Teja & ark., 2016). Sığırlarda distosiye, sezaryen ve fötotomi ve laparohisterektomi gibi teknikler dahil olmak üzere farklı obstetrik yöntemlerle müdahale edilebilmektedir (Gupta & ark., 2017). Fakat masere fetus olgularında fötotomi veya sezaryen yapıp yapılmayacağına ilişkin karar veteriner hekime aittir (Schultz & ark., 2008; Vermunt, 2008). Herhangi bir amfizem durumunda total veya parsiyel fetotomi öncesinde gazı boşaltmak gerekmektedir (Ali & ark., 2020).

5. Sonuç

Sütçü inek işletmelerinde embriyonik ve fetal ölümler, hem hayvan sağlığı hem de işletme verimliliği üzerinde ciddi olumsuz

etkilere yol aarak önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bu kayıpların önüne geçilebilmesi için gebelik sürecinin tüm aşamalarında düzenli takiplerin yapılması hayati öneme sahiptir. Erken gebelik döneminde gerçekleştirilen ultrasonografik muayeneler, embriyonik ölümler ile gebe kalamama durumlarının doğru bir şekilde ayırt edilmesini sağlayarak zamanında müdahale imkânı sunar. Gebeliğin ileri dönemlerinde ise düzenli klinik ve ultrasonografik kontrollerin sürdürölmesi, fetal ölümler, mumifikasyon ve maserasyon gibi komplikasyonların erken teşhisini mümkün kılarak uygun tedavi ve yönetim stratejilerinin uygulanmasına olanak tanır. Bu yaklaşım, hem bireysel hayvan sağlığını korumakta hem de işletmenin genel üretkenliğini artırarak ekonomik sürdürölabilirliği desteklemektedir. Bu nedenle, gebelik takip protokollerinin sistemli bir şekilde uygulanması, sütçü inek işletmeleri için vazgeçilmez bir yönetim aracı olarak değerlendirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abdalla, H., Elghafghuf, A., Elsohaby, I., & Nasr, M. A. (2017). Maternal and non-maternal factors associated with late embryonic and early fetal losses in dairy cows. *Theriogenology*, 100, 16–23.
2. Alaçam, E. (1997). Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite. Medisan Yayınları, Ankara.
3. Ali, M. S., Rajadurai, A., Arul, V., Manimaran, N., & Periyasamy, G. (2020). Surgical management of dystocia due to fetal emphysema in a crossbred cow. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 8, 1704–1705.
4. Assis Neto, A. C., Pereira, F. T. V., Santos, T. C., Ambrosio, C. E., Leiser, R., & Miglino, M. A. (2010). Morpho-physical recording of bovine conceptus (*Bos indicus*) and placenta from days 20 to 70 of pregnancy. *Reproduction in Domestic Animals*, 45, 760–772.
5. Goeseels, S., & Kastelic, J. P. (2003). Factors affecting embryo survival and strategies to reduce embryonic mortality in cattle. *Canadian Journal of Animal Science*, 83, 659–671.
6. Blanchard, T., Ferguson, J., Love, L., Takeda, T., Henderson, B., Hasler, J., & Chalupa, W. (1990). Effect of dietary crude-protein type on fertilization and embryo quality in dairy cattle. *American Journal of Veterinary Research*, 51(6), 905–908.
7. Boland, M. P., Lonergan, P., & O'Callaghan, D. (2001). Effect of nutrition on endocrine parameters, ovarian physiology, and oocyte and embryo development. *Theriogenology*, 55, 1323–1340.
8. Broom, D. M. (2003). Transport stress in cattle and sheep with details of physiological, ethological, and other indicators. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 110, 83–88.
9. Burns, T. E., & Card, C. E. (2000). Fetal maceration and retention of fetal bones in a mare. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217, 878–880.

10. Di Renzo, G. C., Mattei, A., Gojnic, M., & Gerli, S. (2005). Progesterone and pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 17, 598–600.
11. Dickman, M. A., & Green, M. L. (1992). Mycotoxins and reproduction in domestic livestock. *Journal of Animal Science*, 70, 1615–1627.
12. Diskin, M. G., Waters, S. M., Parr, M. H., & Kenny, D. A. (2016). Pregnancy losses in cattle: Potential for improvement. *Reproduction, Fertility and Development*, 28, 83–93.
13. Domecq, J. J., Skidmore, A. L., Lloyd, J. W., & Kaneene, J. B. (1997). Relationship between body condition scores and conception at first artificial insemination in a large dairy herd of high yielding Holstein cows. *International Journal of Dairy Science*, 80, 113–120.
14. Drost, M. (2007). Complications during gestation in the cow. *Theriogenology*, 68, 487–491.
15. Dutt, R., Dalal, J., Singh, G., & Gahalot, S. C. (2018). Management of fetal mummification/maceration through left flank caesarean section in cows-study of four cases. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, 6, 12–16.
16. Elrod, C. C., & Butler, W. R. (1993). Reduction of fertility and alteration of uterine pH in heifers fed excess ruminally degradable protein. *Journal of Animal Science*, 71(3), 694–701.
17. Erickson, B. H., Reynolds, R. A., & Murphree, R. L. (1976). Ovarian characteristics and reproductive performance of the aged cow. *Biology of Reproduction*, 15(4), 555–560.
18. Gábor, G., Kastelic, J. P., Abonyi-Tóth, Z., Gábor, P., Endrődi, T., & Balogh, O. G. (2016). Pregnancy loss in dairy cattle: Relationship of ultrasound, blood pregnancy-specific protein B, progesterone, and production variables. *Reproduction in Domestic Animals*, 51, 467–473.
19. Gábor, G., Tóth, F., Ózsvári, L., Abonyi-Tóth, Z., & Sasser, R. G. (2007). Early detection of pregnancy and embryonic loss

- in dairy cattle by ELISA tests. *Reproduction in Domestic Animals*, 42, 633–636.
20. Gábor, G., Tóth, F., Ózsvári, L., Abonyi-Tóth, Z., & Sasser, R. G. (2008). Factors influencing pregnancy rate and late embryonic loss in dairy cattle. *Reproduction in Domestic Animals*, 43, 53–58.
 21. Garrett, J. E., Geisert, R. D., Zavy, M. T., & Morgan, G. L. (1988). Evidence for maternal regulation of early conceptus growth and development in beef cattle. *Reproduction*, 84, 437–446.
 22. Gupta, R. K., Singh, V., Sachan, V., Yadav, M. K., Yadav, D. K., & Saxena, A. (2017). Two different obstetrical techniques to manage dystocia due to fetal emphysema in bovine. *Indian Journal of Animal Health*, 56, 307–310.
 23. James, L. F., Panter, K. E., Nielsen, D. B., & Molyneux, R. J. (1992). The effect of natural toxins on reproduction in livestock. *Journal of Animal Science*, 70(5), 1573–1579.
 24. Jaśkowski, J., Sobolewski, J., Wieczorkiewicz, M., Gehrke, M., & Herudzińska, M. (2020). Modern techniques of teaching bovine rectal palpation: Opportunities, benefits and disadvantages of new educational devices. *Medycyna Weterynaryjna*, 76, 6324–2020.
 25. King, W. A. (1990). Chromosome abnormalities and pregnancy failure in domestic animals. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine*, 34, 229–250.
 26. King, W. A. (1991). Embryo-mediated pregnancy failure in cattle. *Canadian Veterinary Journal*, 32, 99.
 27. Krishan, G. (2015). Successful management of mummified fetus in a heifer by prostaglandin therapy and episiotomy. *Veterinary Science Development*, 5, Article e13.
 28. La Sala, G. B., Nucera, G., Gallinelli, A., Nicoli, A., Villani, M. T., & Blickstein, I. (2005). Lower embryonic loss rates among twin gestations following assisted reproduction. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 22, 181–184.

29. Lefebvre, R. C. (2015). Fetal mummification in the major domestic species: Current perspectives on causes and management. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 6, 233.
30. Lefebvre, R. C., Saint-Hilaire, É., Morin, I., Couto, G. B., Francoz, D., & Babkine, M. (2009). Retrospective case study of fetal mummification in cows that did not respond to prostaglandin F2 α treatment. *Canadian Veterinary Journal*, 50, 71.
31. López-Gatius, F. (2012). Factors of a noninfectious nature affecting fertility after artificial insemination in lactating dairy cows: A review. *Theriogenology*, 77, 1029–1041.
32. Momont, H. (1990). Rectal palpation. *The Bovine Practitioner*, 25, 122–123.
33. Moore, A. A., & Richardson, G. F. (1995). Uterine torsion and fetal mummification in a cow. *Canadian Veterinary Journal*, 36, 705.
34. Nyman, S., Gustafsson, H., & Berglund, B. (2018). Extent and pattern of pregnancy losses and progesterone levels during gestation in Swedish Red and Swedish Holstein dairy cows. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60, 1–10.
35. Panter, K. E., Keeler, R. F., James, L. F., & Bunch, T. D. (1992). Impact of plant toxins on fetal and neonatal development: A review. *Rangeland Ecology & Management/Journal of Range Management Archives*, 45, 52–57.
36. Prakash, S., Selvaraju, M., Ravikumar, K., Manokaran, S., & Palanisamy, M. (2017). Hysterotomy through colpotomy combined with cervicotomy for the treatment of fetal maceration in cattle. *Indian Journal of Animal Reproduction*, 38, 60–61.
37. Purohit, G. N., & Gaur, M. (2011). Etiology, antenatal diagnosis and therapy of fetal complications of gestation in large and small domestic ruminants. *Theriogenology Insight*:

- An International Journal of Reproduction in all Animals*, 1, 43–62.
38. Romano, J. E., & Fahning, M. L. (2013). Effects of early pregnancy diagnosis by per rectal palpation of the amniotic sac on pregnancy loss in dairy cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 10, 1462–1467.
 39. Santos, J. E. P., Thatcher, W. W., Chebel, R. C., Cerri, R. L. A., & Galvão, K. N. (2004). The effect of embryonic death rates in cattle on the efficacy of estrus synchronization programs. *Animal Reproduction Science*, 82, 513–535.
 40. Schultz, L. G., Tyler, J. W., Moll, H. D., & Constantinescu, G. M. (2008). Surgical approaches for cesarean section in cattle. *Canadian Veterinary Journal*, 49, 565.
 41. Singh, L. K., Pipelu, W., Mishra, G. K., & Patra, M. K. (2018). Fetal mummification in a non-descript doe and its successful management. *International Journal of Science, Environment and Technology*, 7, 254–257.
 42. Sood, P., Vasishta, N. K., & Singh, M. (2009). Use of a novel surgical approach to manage macerated fetus in a crossbred cow. *Veterinary Record Open*, 165, 347.
 43. Stringfello, D. A., Howell, V. L., & Schnurrenberger, P. R. (1982). Investigations into the potential for embryo transfer from *Brucella abortus*-infected cows without transmission of infection. *Theriogenology*, 18(6), 733–743.
 44. Şentürk, S., Cihan, H., Mecitoğlu, Z., Catik, S., Demir, A. G., Kasap, S., & Topal, O. (2016). Prevalence of ketosis in dairy herds in Marmara, Aegean, and Mediterranean regions of Turkey. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 63, 283–288.
 45. Teja, A., Shanmukhi, S., & Mouli Krishna, K. (2016). Obstetrical management of fetal malposture with emphysema in a crossbred cow: A case report. *International Journal of Science and Research*, 2, 222–223.
 46. Tom, G. (2005). Management strategies to reduce embryonic loss. *Range Beef Cow Symposium*, 36.

47. Tutt, C. L. C. (1997). Postpartum mummification of a co-twin fetus in a Cameroon dwarf goat doe. *Veterinary Record Open*, 140, 229–231.
48. Vermunt, J. J. (2008). The caesarean operation in cattle: A review. *International Journal of Veterinary Science*, 5, 82–100.
49. Walsh, S. W., Williams, E. J., & Evans, A. C. O. (2011). A review of the causes of poor fertility in high milk-producing dairy cows. *Animal Reproduction Science*, 123, 127–138.
50. Wiltbank, J. N., Rowden, W. W., Ingalls, J. E., Gegeoey, K. E., & Koch, R. (1962). Effect of energy level on reproductive phenomena of mature Hereford cows. *Journal of Animal Science*, 21(2), 219–225.
51. Wolfenson, D., Roth, Z., & Meidan, R. (2000). Impaired reproduction in heat-stressed cattle: Basic and applied aspects. *Animal Reproduction Science*, 60, 535–547.
52. Yalçın, N. F. (2016). The presence of mycotoxin in total mixed rations of dairy cattle in Konya and the surrounding provinces. *Atatürk University Journal of Veterinary Sciences*, 11, 22–31.
53. Zachary, J. F., & McGavin, M. D. (2012). *Pathologic basis of veterinary disease (5th ed.)*. Elsevier Science.
54. Zobel, R., Tkalcic, S., Pipal, I., & Buic, V. (2011). Incidence and factors associated with early pregnancy losses in Simmental dairy cows. *Animal Reproduction Science*, 127, 121–125.

BÖLÜM VIII

Dişi Köpeklerde Vaginal Sitoloji ve Jinekolojide Kullanım Alanları

**İbrahim TAŞAL¹
Birol Can EREN²**

1.Giriş

Köpekler pubertasa genellikle 6-24. aylarda erişir. Pubertasa erişme yaşını başta ırk, beslenme, stres ve hastalıklar olmak üzere birçok faktör etkilidir. Küçük ırkların ilk kızgınlıkları 6-10 aylık yaşlarda görülmeye başlanırken, büyük ırklarda 18-20 aya kadar uzayabilir(Shille & Stabenfeldt, 1980; Lein, 1983; Alaçam, 2008; Concannon, 2011). En ideal reproduktif verimlilik 3-4. sıklıktan itibaren görülmeye başlar. İlk çiftleşme yaşı dişi köpeklerde 11-18

¹ Prof. Dr., Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve jinekoloji Anabilim Dalı, Burdur/Türkiye, ORCID: 0000-0003-4632-3115 mail: ibrakhimtasal@mehmetakif.edu.tr

² Veteriner Hekim, Antalya Hayvan Hastanesi, Antalya/Türkiye mail:erenbirolcan@gmail.com

ay, erkek köpeklerde 17-19 aydır. Irka göre değişmekle birlikte en uygun çiftleşme yaşı 2-6 yaş aralığıdır (Johnston & ark., 2001; Kalkan & Horoz, 2007; Alaçam, 2008; Concannon, 2011;).

Dişi köpekler monoöstrik yapıda, mevsime bağlı olmayan spontan ovulasyon gösteren ve bir batında birden fazla yavru doğurabilen memelilerdir. Siklik döngü yılda bir veya iki kere tekrarlanmaktadır. İki siklus arasında geçen süre 4-9 ay olup ortalama 7 aydır (Concannon, 2011) . İki siklus arasındaki geçen sürenin dört aydan daha kısa veya 11 aydan daha uzun olması bir infertilite sebebi olarak açıklanmaktadır (Johnston & ark., 2001; Alaçam, 2008; Concannon, 2011;).

Köpeklerde östrus siklusunun aşamaları ilk olarak 1900 yılında Heape tarafından tanımlanmıştır (Heape, 1900; Kalkan & Horoz, 2007).

Evcil köpeklerde östrus siklusu proöstrus, östrus, diöstrus ve anöstrus evreleri olmak üzere dört evreden oluşur (Alaçam, 2008; Haşegan & ark., 2012). Bazı kaynaklarda ise diöstrus evresi metöstrus evresi olarak kabul edilmektedir (Okkens & ark., 1992; England, 1994;).

1.1. Proöstrus

Köpekler için seksüel aktivitenin başlama evresidir (Kalkan & Horoz, 2007; Correa, 2008; Çiftçier & Uysal 2014;). Proöstrus evresinin uzunluğu 2-22 gün arasında değişmekle birlikte, ortalama 9 gündür. Bu evrede pratik olarak vulvada şişme ve ödem gözlenir. Bu dönemde aynı zamanda kanlı vaginal akıntı da görülebilir. Kanlı akıntının başladığı gün proöstrusun ilk günü olarak kabul edilir.

Diapedez tarzında kanlı vaginal akıntı , artan östrojen etkisi altında subepitelyal kapillalardan köken almaktadır. Bu dönemde dişi köpekler salgıladıkları feromonların etkisi ile erkek köpekler için çekicidirler. Fakat bu dönemde dişi köpek çiftleşmeyi kabul etmez (Alaçam, 2008; Kalkan & Horoz, 2007).

Proöstrus sırasında üç ana cinsel refleks gözlenebilir. Bunlar; vulvanın dorsaline dokunulduğunda vulva yukarı doğru hareket etmesi, vulvaya dokunulduğunda aynı yöndeki arka ayağın yere doğru eğilmesi, vulvanın yakınına dokunulduğunda, dokunulan bölgenin tersi yöne doğru kuyruğunu kıvrması gibi. Bu refleksler anöstrus sırasında rastlanmazken, proöstrusta bu hareketler artar ve erken östrusta ise en üst noktaya ulaşır (Johnston & ark., 2001; Çiftçier & Uysal 2014;).

1.2. Östrus

Dişi Köpeğin çiftleşmeyi kabul etmesi ile başlar ve 6-12 (2-24) gün sürer. Bu süre ortalama 9 gün olarak kabul edilir. Çiftleşmenin reddi ile son bulur. Bazı köpeklerde bu süre uzun sürse bile 8. gün fertil östrusun sonu olarak kabul edilmektedir. Bu dönemde proöstrus akıntısındaki yoğun kanlı akıntıdan ziyade daha az kan içeren bir akıntı gelir. Akıntı daha çok saman sarısı renkte olmaya başlar. Bazı dişilerde östrus ve proöstrus boyunca serosanguinöz akıntı mevcuttur (Johnston & ark., 2001).

Dişinin erkeği kabul etmesi serum östradiol konsantrasyonunun düşmeye ve progesteron konsantrasyonunun yükselmeye başlamasıyla birlikte görülür. Östrojenler tek başına dişilerde seksüel davranışları uyarmasına rağmen, progesteronun

da bu davranışları artırdığı bilinmektedir (Johnston & ark., 2001). Feromon salgısının en yüksek seviyede olduğu bu dönemde, dişi köpek aktif olarak erkek köpeği aramaktadır. Ovulasyon LH dalgasından 40–50 saat sonra, spontan olarak östrus evresi içinde gerçekleşmektedir (Concanon, 2011).

Çiftlik hayvanlarıyla karşılaştırıldığında, köpeklerde folliküllerin ovulasyon öncesi lüteinizasyonu nedeniyle progesteron kademeli olarak artış gösterir ve östrojen seviyesi düşer, bununla eş zamanlı olarak östrus davranışları görülür ve bu durum köpeklere özgüdür (Arbeiter, 1991, Johnston, 2001).

Östrus başlangıcına yakın zamanda gerçekleşen serum östradiol konsantrasyonlarındaki düşüş, LH pikini uyarır ve ovulasyon, preovulatör LH pikini takiben yaklaşık 2- 3. günlerde meydana gelir. LH salgısı ile ovulasyon aralığı ortalama 2 gündür. Köpeklerde oositler, primer oosit olarak atılır ve ovulasyon sonrası 48–72 saatlerde birinci mayoz bölünmeyi tamamlayıp sekonder oosit olana kadar oositlerin fertilizasyonu gerçekleşmez. Bu sürecin sonunda, oositler tuba uterina'nın 2/3' lük kısmına inmişlerdir. Köpek embriyoları ovulasyondan 9–10 gün sonrasına kadar tuba uterina'da kalırlar ve ondan sonra geç morula veya erken blastosist aşmasında uterusu girerler (Johnston, 2001; Alaçam, 2008).

1.3.Diöstrüs (Metöstrüs)

Siklusun luteal fazı olarak tanımlanan ovulasyon sonrası dönem, CL'un oluştuğu ve gelişmeye devam ettiği metöstrüs ve diöstrüs aşamalarını kapsar. Bu dönem dişi köpeğin erkek için hala

çekici olmasına rağmen, çiftleşmeyi kabul etmemesiyle başlar (Arbeiter & ark., 1991; Concanon, 2011).

Diöstüs döneminin hormonal mekanizması gebelikle benzerdir. Progesteron etkin olan hormondur (Arbeiter & ark., 1991; Kalkan & Horoz, 2007; Concanon, 2011,). Corpus luteum gebelik olsun ya da olmasın ovulasyondan sonra 50-70. güne kadar progesteron salgılamaya devam etmektedir. Siklusun bu döneminde salgılanan progesteron corpus luteum kaynaklıdır (Johnston, 2001, Kalkan & Horoz, 2007).

Serum progesteron konsantrasyonu, preovulatör LH piki sırasında veya öncesinde hızla artarak 1–2 ng/ml’den daha yüksek olur. Östrus boyunca devam eden bu artış LH pikinden sonraki 15–30 günde 15-90 ng/ml olan pik düzeye ulaşır. Bundan sonra serum progesteron düzeyi 5–6 haftalık bir gerileme sürecine girer (Johnston, 2001). Ovulatör LH pikini takiben ancak 70–80. günden sonra 1 ng/ml'nin altına düşerek bazal seviyeye ulaşır. Eğer dişi şiddetli bir yalancı gebelik durumu yaşıyorsa meme gelişimi ve süt sekresyonu görülür ve bu süre 80 güne kadar uzayabilir (Pretzer, 2008). Dişi gebe ise diöstrus evresi 56-58 gün sürer ve bunu laktasyon izler (Kalkan & Horoz, 2007; Pretzer, 2008; Concannon, 2011).

1.4.Anöstrus

Bu evre seksüel dinlenme evresi olup diöstrus veya gebelik sonu ile gelecek proöstrusun başlangıcına kadar geçen süreyi içine alır (Kalkan & Horoz, 2007). Anöstrustaki dişi, erkeğe ilgi göstermez ve çiftleşmeyi kabul etmez. Vulva küçüktür ve genital

kanaldan akıntı ya az gelir ya da hiç gelmez (Johnston, 2001, Kalkan & Horoz, 2007).

Anöstrus sırasında östrojen seviyesindeki yükselmelerin folliküler gelişimin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Anöstrusta serum progesteron düzeyi bazal seviyenin altında seyreder. Anöstrus, diöstrus ile sonraki proöstrus arasındaki süre 40–270 gün, ortalama 120 gündür. Bu süre ırk, beslenme, sağlık durumu, yaş, mevsim ve çevre faktörlerine bağlı olarak değişiklik gösterir (Concannon, 2011).

2.Vaginal Sitolojinin Metodları ve Uygulama Teknikleri

2.1 Vaginal Sitolojinin Tarihçesi ve Tanımı

Vaginal sitoloji, vajina hücrelerinin belirli yöntemlerle toplanarak mikroskopik ortamda incelenmesi olarak tanımlanmaktadır (Crhristiansen, 1984; England, 1992; Kırşan & ark., 1996; Concannon, 2011). Vaginal sitolojik muayene, dişi köpeklerde genital kanal organlarında şekillenen fizyolojik olayların teşhisinde önemlidir. Köpeklerde uygulanan vaginal sitoloji östrus siklusunun, endokrin yapının ve reproduktif patolojik oluşumların değerlendirilmesinde geçerli bir yöntem olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (Crhristiansen, 1984, England, 1992; Concannon, 2011).

Vagina mukoza hücrelerinin ovarium kaynaklı hormonlardan etkilendiğini ilk olarak 1847 yılında Pouchet bildirmiştir (Crhristiansen, 1984, Kırşan & ark., 1996)

Vaginal sitolojik muayene yöntemi 1928 yılında Papanicolaou tarafından bulunmuştur. Albeiter ve çalışma arkadaşı 1972 yılında

dişi köpeklerin vaginal epitel hücrelerinde oluşan değişikleri inceleyerek, seksüel siklus fazlarını tesbit etmişlerdir. 1979 yılında köpeklerde ovulasyon zamanını tesbit etmek için vaginal sitoloji yönteminden yararlanılmıştır (Oettel, 1979; Kırşan & ark., 1996.). Vaginal sitolojiden faydalanılarak optimal çiftleşme zamanının belirlenmesinde kullanılabileceğini göstermişlerdir (Roszel, 1975; Arbeiter & ark., 1991).

Proöstrus başlangıcı ile artan östrojenik etkiye bağlı olarak, vagina epitelinde proliferasyonlar şekillenir. Epitel dokudaki proliferasyonlar, anöstrus evresinde kübik ve iki tabakalı olan vaginal epiteli östrus evresinde sayısı 30' u aşan çok katlı yapıya dönüşümüne neden olur. Bunun sonucunda vagina epiteli kalınlaşmaktadır. Östrojenin artmasıyla bazal membranlardan başlayarak sayıları artan ve birbirleri üzerinde yığınlar oluşturan hücreler submukozada bulunan kan damarlarından uzaklaşır ve bunun sonucunda hücresel anlamda ölüm şekillenir. Hücresel  l m çok katlı epitelin yüzeysel tabakalarındaki hücrelerde gerçekleşir ve keratinizasyon, çekirdekte nükleer piknoz ve karyoreksis şekillenmektedir. Tüm bu değişimlerin birinci nedeni, çiftleşme sırasında vagina mukozasının korunmasıdır. Ölen hücreler  ld k e daha geniş daha düzensiz şekilli ve solgun boya alan hücrelere d n ş rl r. Hormonlarca uyarılan değişimleri yansıtan döküntü hücreler uygun biçimde toplandığı takdirde mikroskopik olarak inceleme olanağı sağlamakta ve siklik evre belirlenerek dişi köpeklerde optimum çiftleşme zamanı tespit edilmektedir (Roszel, 1975; Concannon 1986; Concannon 1989; Aslan & ark., 1995; Wehrend & ark., 2013).

Dişi köpeklerde fertil periyodun tespitinde vaginal sitoloji önemli bir yer tutmaktadır. Vaginal sitoloji sonuçlarına dayanılarak yapılan çiftleştirmelerde kontrol grubunda %78 olan gebelik oranı; %92'ye varan oranda artış göstermiştir (England, 1992).

Bouchard & ark. (1990) yaptıkları bir çalışmada vaginal sitolojiye dayanarak ovulasyonun süperfisiel hücrelerin % 80 oranında görülmesinden sonraki $6,9 \pm 1,6$ günde meydana geldiğini bildirmişlerdir. Folliküler fazda 35 köpekte yapılan çalışmada haftada üç kez vaginal sitoloji yapılmış ve sitolojik bulgulara göre %28 oranında tam çiftleşme zamanı tespit edilmiştir (Himemstra & ark., 2001).

Yirmi dört dişi köpekte vaginal epitelinde maksimum keratinizasyon östrojen düzeyi pikinden sonraki 3-6. günlerde gözlemlenmiştir ki; bu sonuç ovulasyon zamanının hesaplanmasında kullanılabilir (Kırşan & ark., 1996; Jhonstone & ark., 2001). Wright (1990), 11 dişi köpek üzerinde yaptığı çalışmada vaginal sitoloji ve plazma progesteron konsantrasyonunun normal üremenin denetlenmesinde ve reproduktif sistem hastalıklarının tanısında dikkate değer yardımı olduğunu göstermiştir. Vaginal sitoloji kullanarak optimum çiftleşme zamanının tespiti yanında, anovulasyon, bölünmüş östrus, vaginal kanamanın kaynağı, yangı, lenfosakrom, TVT, vaginal hiperplazi gibi problemlerde tespit edilebilmektedir (Erünel-Maral 2000; Baştan & ark., 2003; Wehrend & ark., 2013).

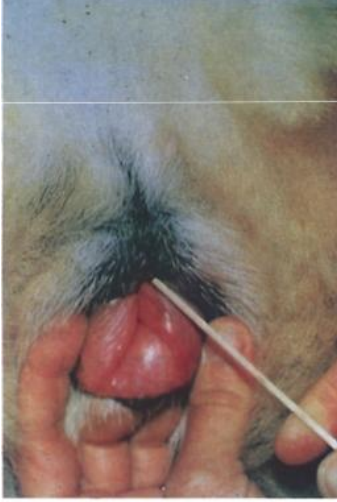
2.2 Vaginal Smear Örneklerin Alınması

Vaginal sitolojik muayenenin yapılabilmesi için vaginadan smear alınması gerekir. Vaginal smear alınırken kullanılan yöntem ucuz, basit, kolay kullanılabilir olmalı ve özellikle hayvanı rahatsız etmemelidir. Vaginal smear, yaygın olarak mikrobiyolojik swap yardımı ile alınır. Buna ek olarak spekulumla beraber swap, spatula veya aspirasyon tekniklerinden biri kullanılarak alınabilir. Smear alma işleminde sadece swap kullanılabileceği gibi swap, vaginal spekulum veya vaginoskopla birlikte kullanılır. Kullanılacak swap ile örnek almadan önce pamuğun steril izotonik NaCl ile ıslatılmış olmalıdır. Tercih edilecek swap uzunlukları küçük ırk köpekler en az 5-7 cm, iri ırk köpeklerde ise en az 10-12 cm uzunlukta tercih edilmelidir (Roszel, 1975; Concannon, 1986; Feldman & Nelson 2004; Beimboru & ark. 2013).

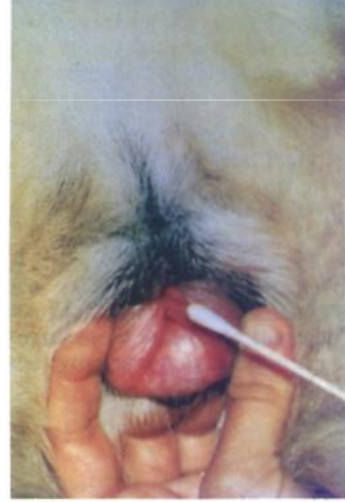
Kullanılacak gereç, bir el yardımı ile ayrılan vulva dudakları arasından, dorsale doğru 45 derecelik açı doğrultusunda, klitoral fossa ve orifisiyum üretra eksternaya dokunulmadan (Şekil 5), vaginaya kadar sokulur ve horizontal olarak vajinada ilerletilir (Şekil 1-2-3-4). Vaginal smear anterior vaginanın tabanından alınmalıdır. Swap tam olarak yerleştirildikten sonra yeterince hücre toplanması için kendi etrafında 2-3 kez döndürülür. Kontaminasyonlardan korunarak vajinaya ulaşabilmek için spekulum veya vajinoskoptan yararlanılır (Feldman & Nelson 2004; Beimboru & ark. 2013;).

Uygun ve doğru olmayan bir vaginoskop veya spekulum gibi alet kullanılmaksızın gerçekleştirilen smear işleminde, travma nedeniyle eritrositler, kontaminasyon nedeniyle idrar kristalleri ve fungal sporların bulunması yanlış tanı ve vaginal smearin yanlış yorumlanmasına yol açabilmektedir (Roszel, 1977). Örnekler

vestibulum ve klitoral fossadan alınmamalıdır (Feldman & Nelson 2004; Beimboru & ark. 2013;). Alınan smear materyali vakit geçirilmeden preperat hazırlanmalı ve swap lam üzerinde kendi etrafında döndürülerek preperat hazırlanır. Genelde bir lam üzerine yan yana iki adet yayma yapılmalıdır. Her hayvandan iki adet preperat hazırlanması tercih edilir (Beimboru & ark. 2013).

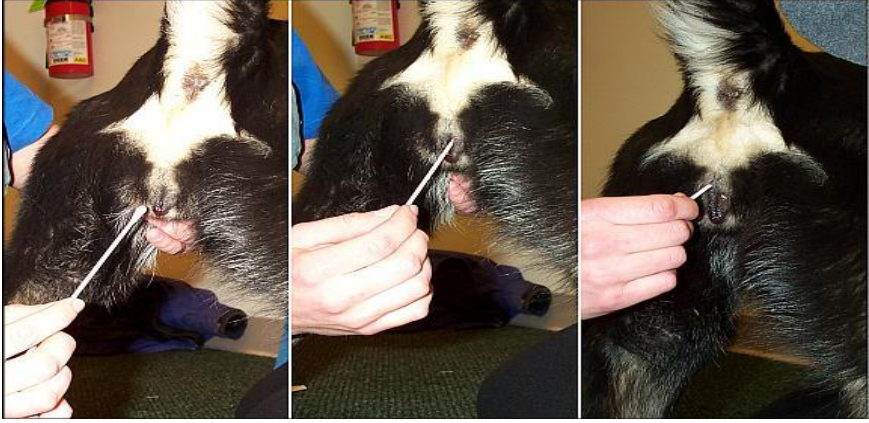


Şekil 2.1.

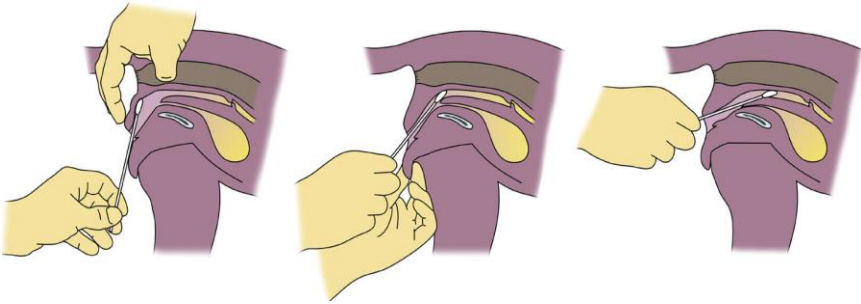


Şekil 2.2.

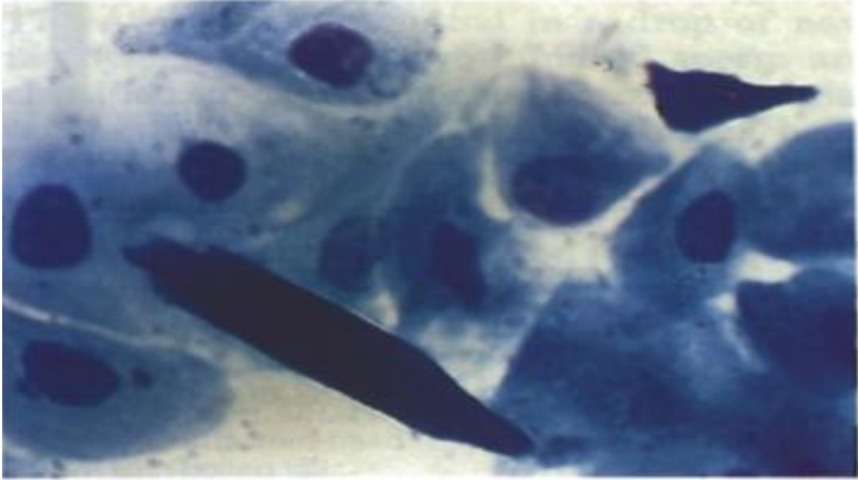
Şekil 2.1. Dudaklar pamuklu çubuğun düzgün bir şekilde geçişi için dikkatlice ayrılır. **Şekil 2.2.** Pamuklu çubuk klitoral boşluğa dokundurulmadan craniodorsad'a yönlendirilir (Feldman & Nelson 2004; Beimboru & ark. 2013;).



Şekil 2.3. Köpekten vaginal smear alma tekniği (Feldman & Nelson 2004; Beimböru & ark. 2013).



Şekil 2.4. Köpekten vaginal smear alma tekniği (Feldman & Nelson 2004; Beimböru & ark. 2013;).



Şekil 2.5. Klitoral boşluktan elde edilen epitelyum hücreler(Feldman & Nelson 2004; Beimboru & ark. 2013).

2.2.1 Pamuklu Swap Tekniği

Swaplar pamuk uçlu, tahtadan yapılmış ablikatörler olabileceği gibi, pamuk uçlu culturecollection swaplar da olabilir. Her ikisi de 15 cm uzunluktadır. Bu swaplar kolay temin edilebilmelerinden dolayı tercih edilir. Ayrıca vulva ve vagina arası yaklaşık 25 cm olan iri köpekler için de uygundur. Genellikle swap bir parça plastik bir tüple tutturularak, uygun uzunluğa ulaştırılabilir. Küçük köpekler için ise el yapımı veya modifiye swaplar ya da tel spiraller kullanılabilir (Concannon, 1986). Bunların yaklaşık 12 cm'lik kısmı kanal içine girmelidir (Concannon, 1989).

Kuru bir pamuk swap intraselüler sıvıyı toplamada emici olarak etkilidir. Bu yüzden steril bir pamuklu swap, toplama için NaCl solüsyonunda nemlendirilmelidir (Roszel, 1975; Concannon, 1986). Çok ıslak swapların kuruması istenir bunun nedeni ise hem

mukus hem de hücreleri absorbe edebilir ve temsil edici niteliğe sahip örneğin lama geçişini engeller. Vulva dudakları elle nazikçe ayrılır. Diğer el 12 ila 17 cm uzunlukta olan steril aplikatörü tutar. Swap genellikle bir kültür tüpünün içinde bulundurulur. Pamuklu uç, vulvanın dorsal commisura'sından içeri itilir, ilk olarak clitoral fossa'dan korunmak üzere, vaginanın caudodorsal yüzeyi üzerine doğru nazikçe bastırılır. Sonra craniodorsal yönde ischial ark üzerine ulaşana kadar columna vertebralis'e doğru ilerletilmelidir. Swap pelvik kanala ulaşacak mesafede sokulmalıdır. Daha sonra aplikatöre, her defasında tam bir devir yaptırılmalıdır. Prosedürün tamamı yalnızca birkaç dakika olmalıdır. Dişi köpek, eğer vaginal sekret hiç yoksa rahatsız olabilir. Bu yüzden sekretin belirgin olmadığı durumlarda 2-3 damla NaCl kayganlaştırıcı bir madde gibi iş görmesi için kullanılır. Clitoral fossa kör bir cep olduğu için korunmalıdır. Ayrıca, clitoral fossa hücreleri süperfisiyal vaginal epitel hücreleri ile karışabilir (Concannon,1986; Concannon,1989).

Bir kez kullanılan aplikatörün pamuk ucu, steril bir lamin bir ucundan diğer ucuna kadar, nazikçe yuvarlama metoduyla sürülmelidir (Roszel, 1975; Concannon,1986; Feldman & Nelson 1987; Concannon,1989). Eksfolie nitelikli hücresel materyali kapsayan lamlar havada kurutulup çeşitli yöntemlerle fikse edilip, boyanır (Feldman & Nelson 1987).

Kullanım tavsiyesi: Bu metodla hazırlanan smear'lar, her ne kadar vaginal smear olarak adlandırılırsa da, uygulamanın hatalı şekilde yapılması ve vagina kadar vestibulum kaynaklı hücre içermesi de muhtemeldir. Çabuk ve basit bir metoddur. Vestibular hücre kontaminasyonu riski taşıdığından dolayı hormonal

değerlendirmeler için seçilebilecek bir metod değildir (Roszel, 1975).

2.2.2 Spekulumla Beraber Pamuklu Swap Tekniği

Tercih edilen spekulum 2 ağızlı yaklaşık 12 cm uzunlukta maniple edilen ve olabildiğince açılır nitelikte olmalıdır. Bu tarz bir spekulum aynı zamanda clitoral fossa, vestibuler mukoza ve üretral meatusun incelenmesine olanak sağlar. Steril spekulum horizontal olarak veya 50-60 derecelik bir açı ile yukarı, vestibul içine doğru uygulanır. Uç nazıkçe caudal vaginaya girildiği veya pelvisin çıkıntılı kenarını geçtiği hissi verene kadar, vestibulumda ilerletilir. Mukozada herhangi bir baskı hissedilmesi durumunda ya da üriner kanala girişi önlemek için, doğrudan dorsale de yönlendirilebilir. Daha sonra spekulum önde ve horizontal olarak, vagina içine kolları açılmadan, olabildiğince uzağa ilerletilip açık hale getirilir (Roszel, 1975; Concannon, 1986; Concannon, 1989).

Swap spekulumun açık kolları arasından, daha önce tarif edildiği gibi uygulanır. En iyi smear'lar, tüm derinliğince vaginal mukozada sirküler, çapraz, ileri, geri hareketlerin kombinasyonu ile elde edilir. Sirküler hareketin miktarının gerekliliği, östrus siklusunun basamağına ve vaginal lümenin genişliğine bağlıdır. Hareket vaginal mukoza ile iyi bir temas sağlandığına emin olunmalıdır. Daha sonra swap, spekulumun içinden vestibul veya vulvaya temas etmesi önlenerek çıkarılır. Swap yüzeyinin içeriği ve rengi not edilir ve preparat hazırlanır. Spekulum, dokunun yaralanmasını önlemek için yarı açık pozisyonda geri çıkarılmalıdır. Bu arada, uygun çaplı bir tubuler spekulum da uygulanabilir. Çoğu yazar, smear'ların cranial vaginadan ve caudal kesimle teması

önlenecek elde edilmesinin önemini vurgulamıştır. Vestibulum ve clitoral fossanın, vaginal değişimleri daha az yansıtıcı hücreler içerdiği tecrübe edilerek anlaşılmıştır. Bu yüzden, smear alırken bu alanlarla kontamine olmamasına dikkat edilmelidir (Roszel, 1975; Concannon,1986).

2.2.3 Aspirasyon Tekniği

Bir kateter ya da pipet kullanılarak, caudal vaginadan materyal aspire edilir. Bir damla eksudat mikroskop lamı üzerine alınır ve kan smear'ı gibi yayılır. Metöstrusta veya anöstrusta az miktarda su veya tuzlu su vagina içerisine uygulanabilir ve bir hücre süspansiyonu toplamak için aspire edilir. Smear hemen hazırlanır ve kurutulursa hücre distorsiyonu oluşmaz (Atlen, 1956).

Kullanım tavsiyesi: Sıvının total aspirasyonu vagina içinde yapılmış ise, hormonal analizler için tatmin edici olmaz. Endometrial veya uterus lezyonu şüphesi olduğunda, pipetin servikalos'daki ucu ile aspirasyon önerilir (Roszel, 1975).

2.2.4 Spatula Metodu

Bu methoda Ayre spatulasından söz edilmektedir. Evans ve Savage'nin bildirdiği bir çalışmada, aspirasyon ve vaginal duvardan kazıntı alma teknikleri karşılaştırılmıştır.

Spatula, vestibul içerisine, yaklaşık 5 cm derinlikte değdirilip, 360 derecelik rotasyon yaptırılır. Bu derinlik kazıntıyı aspirasyon etkisinden korumak için seçilmiştir. Elde edilen hücresel materyal, 31inç'lik lam üzerine, hücresel yoğunluğu önlemek için yayılır. Karşılaştırma sonucunda, aspirasyonsmear'ların daha yetersiz ve

eozinofilik indeksin %20 daha yüksek olduğu görülmüştür (Evans & Savage 1970).

Allen'a göre, vaginal materyalin toplanması konusunda, yöntemlerin birbirine olan üstünlükleri şu şekilde maddelenir:

*Bakteriyolojik swap ideal değildir, çünkü:

1)Metöstrus ve anöstrusta mukus da toplanır, bu lam üzerinde yavaş kurur ve hücrelerin distorsiyonuna sebep olur.

2)Swabın lam üzerinde yuvarlanması da kopmalara neden olur.

3)Smear'da swaptan köken alan elementler de gözlenir.

*Spatula metodu da ideal sayılmaz, çünkü:

1)Oldukça az materyal toplanır.

2)Materyalin yayılması güçtür.

*Aspirasyon;

1)Eğer hemen smear hazırlanıp kurutulursa, hücre distorsiyonu oluşmaz.

2)Bu metodla berrak, sağlıklı bir smear üretilir ve toplanmış olan materyal, aynı zamanda, östrusta mukus kristalizasyonu için de kullanılabilir (Atlen, 1956; England 1992).

2.3. Fiksasyon

Çeşitli araştırmacıların benimsediği görüşler doğrultusunda, farklı fiksatorlerden söz edilmektedir. Trikrom boyama metodlarının, hücrelerin kurumadan fikse olmasını gerektirdiğini savunan kişilere göre, hücreler bir kez lam üzerine aktarıldığında, çabucak kurumaya başlar. Kapalı olarak bulunması gereken fiksator,

daima kullanıma hazır olmalıdır. Fiksasyondaki birkaç dakikalık gecikme, lamı kullanılmaz hale sokabilir (Roszel, 1975).

Hücreler, lam üzerinde kuruyunca kabarır ve pembeden turuncuya kadar değişen renklerde, homojen hacimli olarak görünür. Bu da yorumu değiştirebilir (Roszel, 1977). İki boyamalı metodlarda kullanılacak fiksator, daha farklı tarif edilir ve bunlar birbirinin yerini tutmaz (Roszel, 1975; Christiansen 1984). Yine bazı yazarlara göre, smear'ların kurummasına izin verilmemesi esastır. Aksi halde, yüksek bir eozinofilik indeks ile karşılaşılabilir. Bunu önlemek için Higgins tarafından tarif edilen bir fiksator önerilmektedir;

- 100 ml endüstriyel metilat özü
- 3 gr polietilen glikol
- 0.2 ml glasiyel asetik asit

Bu sıvı damlalıklı bir şişeden lam üzerine damlatılır ve 20 dakikalık süre sonunda, sıvı smear'dan uzaklaştırılır. Bunun ekonomik ve fonksiyonel bir fiksasyon olduğu ve uygun zamanda incelenmek üzere boyanmasına olanak tanıdığı görülmüştür (Evans & Savage 1970).

Yine bir başka grup araştırmacıya göre, smear henüz nemli iken, bilinen bir fiksator içine daldırılmalı veya aerosol bir fiksator kullanılmalıdır. Birkaç dakika içinde fikse edilmelidir. Bu arada likit veya aerosolfiksatorler tartışılabilir; aerosolfiksator, taşınabilirliğinden, ulaşılabilirliğinden ve kolay ve devamlı kullanımından dolayı, tercih edilebilir (Concannon, 1986). Ayrıca, eğer preparatlar konsültasyon amaçlı bir başka yere postalanacaksa, yine aerosoller son derece pratiktir (Roszel, 1975).

Havada kurutma işleminin, hücrelerin kabul edilemez bir bozulma ve hasarına sebep olduğuna inananların yanında, köpek vaginalsmear'larının detaylı analizlerinde, rutin olarak havada kurutulmuş preparasyonların kullanılması gerektiğini savunanlar da mevcuttur. Bu arada, bir fiksatörün yokluğu, vaginal sitolojinin uygulanmasını engellememelidir. Bunun rutin olarak kullanımı prosedürün standardizasyonunu arttırır ve gözlenen farklılıklar ise, metodolojideki farklılıklardan çok, hücrelerdeki farklılıkları yansıtacaktır (Concannon, 1986).

Trikrom boyamalar, lamaların kurumadan fiksasyonunu gerektirdiği gibi, alkol veya alkol-eter karışımları içinde fikse edilen ya da aerosollerin kullanıldığı smear'lar da, çabuk metodlarla iyi boyanmazlar. Fiksatörler kullanılmadıkları zamanlarda, atmosferik suyun absorpsiyonu ile dilue olmamaları açısından, sıkıca kapalı tutulmalıdır (Roszel, 1977).

2.4. Boyama Metodları

Eksfoliatif vaginal sitoloji için, hücre elde etmede mevcut tüm tekniklerle beraber smear'ların boyanması da oldukça önemlidir. Mükemmel pek çok boya metodu vardır. Ancak veteriner hekimlerce rutin olarak kullanılmak üzere seçilmiş boya, yalnızca hücreleri boyamayacaktır; bu yüzden çalışılabilir olmalıdır. Kullanımı kolay, uzun bir süre kolayca depolanabilir olmalı ve yıllarca saklanabilecek kalıcı preparatlar sağlayabilmelidir (Feldman & Nelson, 1987). Boyama yöntemi ne olursa olsun, tüm solüsyonlar günlük olarak süzülüp, her hafta bir kez yaklaşık 5 ml taze boya, eskilerin üzerine ilave edilmelidir. Diğer tüm solüsyonlar da taze olanları ile aynı sıklıkta yenilenmelidir (Roszel, 1975).

Trikrom boyalar hormonal sitoloji için, oldukça yararlıdır. Çünkü epitel hücrelerinin sitoplazmaları, dolaşımdaki östrojenin etkisi altında, maviden turuncuya değişir. Bunun nedeni keratinprekürsörlerinin gelişimidir. Bu yüzden, turuncu stoplazmalı geniş epitelial hücreler, smear'ın hemen tamamını kapladığında, östrus, kolayca tanınabilir (Roszel, 1975; Concannon, 1986; Concanon, 1989).

2.4.1. Toluidine Blue İle Boyama

Çabuk ancak devamlılık gerektirmeyen bir boyama için kullanılır. Preparat üzerine 1 damla % 0,1'lik toluidine solüsyonu damlatılır. Boyamadan 5 dakika sonra smear incelenir (Christiansen, 1984).

2.4.2. Shorr Boyamanın Aşamaları ve Bileşenleri

1. Fiksator (eter-etanol % 95 1/1) 30 dakika
2. % 95'lik ethanol
3. % 70'lik ethanol tekrarlı daldırmalar
4. % 50'lik ethanol
5. Distile su
6. Harri'shematxylin 6 dakika
7. Çeşme suyu altında akıtma
8. % 3'lük ethanol-amonyak karışımı 1 dakika
9. Shorr III solüsyonu 2 dakika
10. % 70'lik ethanol
11. % 80'lik ethanol tekrarlı daldırmalar
12. % 95'lik ethanol
13. Xylol yıkama
14. Mountingmedium

2.4.3. Çabuk Shorr Boyama

1. Fiksatorsprey 3-5 dakika
2. Distilesu tekrarlı daldırma
3. % 70'lik ethanol

4. Harris hematxylin 4-6 dakika
5. Çeşme suyu altında yıkama
6. % 3'lük ethanol-amonyak karışımı 1 dakika
7. Shorr III solüsyonu 2 dakika
8. % 70'lik ethanol
9. Xylol tekrarlı daldırma
10. Mountingmedium

2.4.4. Sano Trikrom Boyama Metodu

1. Fiksator (% 95'lik ethanol veya eter-ethanol 1/1) 30 dakika ila 1 yıl
2. % 80'lik ethanol 1,5 dakika
3. % 70'lik ethanol 1,5 dakika
4. % 50'lik ethanol 1,5 dakika
5. Distilesu 1,5 dakika
6. Mayerhematoxylin 3 dakika
7. Çeşme suyu altında yıkama 6 dakika
8. ModifiyePolaktrikrom boya 3 dakika
9. % 0,02'lik asetik asit solüsyonu 1,5 dakika
10. % 95'lik ethanol 1,5 dakika
11. % 100'lük ethanol 1,5 dakika
12. % 100'lük ethanol-xylol (1/1) 1,5 dakika
13. Xylol 1,5 dakika
14. Xylol 1,5 dakika
15. Xylol 1,5 dakika
16. Mountingmedium

2.4.5. Çabuk Trikrom Boyama Metodu

1. De Launayfiksatorü (50 ml aseton, 0,2 gr triklor asetik asit kristali, 50 ml % 100'lük methanol) 10 dakika ila 10 gün
2. % 70'lik ethanol 5 saniye
3. Distilesu 10 saniye
4. Mayerhematoxylin 5 saniye
5. Çeşme suyu altında yıkama
6. ModifiyePolaktrikromboya 6 saniye

7. % 70'lik ethanol 5 saniye
8. % 95'lik ethanol 5 saniye
9. % 100'lük ethanol 10 saniye
10. Xylol 10 saniye
11. Mountingmedium

2.4.6. Leishman Boyama Metodu

1. Fiksator (% 100'lük ethanol-eter 1/1) 30 dakika
2. Leishmansolusyonu (dilue edilmeden) 1 dakika
3. Eşit hacimde distile su ile dilusyon 10-15 dakika
4. Yıkama ve distile suda ayırma
5. Kurutma

2.4.7. Wright ya da Giemsa- Wright Boyama Metodu

Wright boyası, ısı ve NaHCO₃ ile polikromatize edilmiş, eosine eklenmiş bir boyadır. Giemsa boyası, azure II ile eosinekombinasyonu içerir. Wright periferik kan smear'larını boyamada ve aynı zamanda vaginal sitolojide kullanılır. Okunması kolay preparatlar sağlar. Bunlar tutarlı, mükemmel ve tekrar oluşturulabilir renklere sahiptir. Boya solüsyonlarının titiz devamlılığına ihtiyaç gösterir (Feldman & Nelson, 1987).

2.4.8. Diff Quik Boyama Metodu

Pratikte rutin kullanım için önerilen bir boyadır. Kullanımı kolay ve ucuzdur. Kırmızı kan hücrelerini ve vaginalepitel hücrelerini güvenilir olarak boyar. Modifiye bir Giemsa Wright boyasıdır. Lamlar methanol ve iki boyama solüsyonuna daldırılır. Vaginal smear'ların, bu iki solüsyona, periferik kan smear'larının boyanması için gereken normal süreden daha uzun bir süre daldırılması önerilir. DiffQuik ile boyanmış lamlar, eğer arzu

edilirse günlerce saklanır. Kalıcı bir kılıf ile bu süre daha da uzun hale getirilebilir (Feldman & Nelson, 1987).

2.4.9. Methylene Blue Boyama Metodu

Preparat havada 5 ila 20 dakika kurutulduktan sonra, boya lamın üzerine dökülüp, 5 ila 20 dakika sonra yıkanıp incelenir (Atlen, 1956).

2.4.10. New Methylene Blue Boyama Metodu

Kullanımı kolaydır. Vaginal smear, lam üzerine bir damla boya solüsyonu damlatılarak boyanır ve kaplanır. Smear'lar hemen incelenebilir. Boya vaginal hücre morfolojisi için mükemmel olmakla beraber, kırmızı kan hücrelerini boyamaz. Genellikle yetiştiricilerce kullanılan ve sayılı veteriner hekimin kullandığı bir boyadır (Feldman & Nelson, 1987).

Buraya kadar anlatılan tekniklerin avantaj ve dezavantajlarından söz etmek gerekirse (Atlen, 1956) ;

Shorr Metodu :

Avantajları :

- Keratinize (turuncu) ve nonkeratinize (mavi) epitel hücreleri ayırt eder. Buradan keratinizasyon indeksi saptanabilir.

Dezavantajları:

- Ovulasyon zamanını göstermesi bakımından eosinofilik indeksin mutlak bir değeri yoktur.

- Boyama metodu, eğer bireysel boyalar kullanılıyor ve komponentler düzenli biçimde süzölmeye gerek gösteriyor ise, komplikedir.

Ancak; Shorr gibi trikrom boyalar, her gün pek çok lamın hazırlandığı, insan vaginal sitolojisi için mükemmeldir. Dışi köpeklerin vaginal smear'ları ise, genellikle komplike boyama tekniklerinin kullanımı için oldukça seyrek alınmaktadır.

Methylene Blue Metodu :

Avantajları :

- Basit ve hızlıdır.

Dezavantajları :

- Kuruma hücrelerin distorsiyonuna sebep olacağından, lamın, önemli iken hemen incelenmesini gerektirir.
- Nemli lamın mikroskopun büyük büyütmesinde incelenmesi, objektifin lensinde, kondenzasyona sebep olur.
- Lamaların korunabildiğine dair, devamlı bir kayda rastlanmamıştır.

DiffQuik Boyama :

Avantajları :

- Çabuktur .
- Tutarlı sonuçlar verir.

Dezavantajları :

- Kullanılan solüsyonlardan fiksator, eğer kullanılmayacaksa hızla buharlaşır.
- Solüsyonlar sık sık değiştirilmelidir.

Leishman Boyama :

Avantajları :

- Göreceli olarak basittir.
- Çabuktur.

Dezavantajları :

- Boyama gecikirse lam kurur.

2.4.11. Papanicolaou Tekniği

N. Papanicolaou'nun 24 Nisan 1942 tarihli makalesinde belirttiği üzere, metodun avantajları şunlardır:

1. Epitelial hücreler ve eritrositler bu boyama ile daha transparandır. Üst üste gelmiş olan hücreler, daha kolay ayırt edilir. Pek çok karsinom benzeri patolojik durumda, vaginal akıntı, lam üzerinde, kalın bir tabaka oluşturacak biçimde kanla karışık durumdadır. Bu gibi kanla zengin smear'lar için, derinlemesine boyandıklarında, kolay tanınıp ayırt edilememe sorunu vardır. Bu yüzden, boyanın bu açıdan üstünlüğü önemlidir.

2. Asidofilik hücrelerin rengi, kırmızıdan turuncuya kadar değişir. Bu da, kesin smear tiplerinin idenfikasyonuna yardım etmektedir. Bazofilik hücreler, yeşil veya mavi boyanırlar.

3. Kana tutunmuş doku fragmanları veya hücreler, eritrositler açıkça gözlenmese de, kanın az miktarının kolayca tanınmasına izin veren, karakteristik bir, turuncu veya turuncu-yeşil renk alır.

4. Kısmi veya tamamıyla kurumaya bırakılmış smear'lar dahi, bu metodla başarılı biçimde boyanabilmişlerdir. Diferensiyel nitelikli renklerini tamamen kaybetmemişlerdir.

Boyama tekniğinin aşamaları şu şekilde sıralanabilir (Papanicolaou, 1942; Christe, Bailey & Bell, 1972; Busch & Schulz, 1993):

1. % 95'lik ethanol-eter(1/1) ile fiksasyon 20 dakika
2. % 80'lik ethanol
3. % 70'lik ethanol tekrarlı daldırmalar
4. % 50'lik ethanol
5. Distile su dolu bir küvetten geçirme
6. Hematoxylin solüsyonu ile boyama 8 dakika
7. Distile su dolu iki ayrı küvetten geçirme
8. % 0,91'lik amonyak (3 ml) +% 70'lik alkol (97 ml)
8 dakika
9. % 70'lik ethanol
10. % 80'lik ethanol tekrarlı daldırmalar

11. % 96'lık ethanol
12. Orange G ile boyama 6 dakika
13. % 96'lık ethanol dolu iki ayrı küvetten geçirme
14. Polychrom solüsyonu ile boyama 6 dakika
15. % 86'lık ethanol dolu iki ayrı küvetten geçirme
16. Absoulutealkol tekrarlı daldırmalar
17. Xylol

2.5. Vagina Hücrelerin Sınıflandırılması

Vaginal sitoloji hücre tipleri yaygın olarak kullanılan sınıflandırmada, vaginal mukozanın çok katlı epitelyum katının en derin tabakasından başlayarak lümene doğru 'bazal, parabazal, intermediyer, süperfisyal hücre' olarak sınıflandırılır. Süperfisyal hücrelerin üzerini kaplayan çekirdeksiz materyal ise 'sguame, kornifiye ve keratinize' olarak adlandırılır (Feldman & Nelson, 2004; Reddy & ark., 2011; Wehrend, Plato & Goericke-Pesch, 2013).

Vaginal çatıda proöstrus ve östrus sırasında oluşan değişimler, eksfoliatif vaginal epitel hücrelerindeki değişimi yansıtır. Bu değişim sadece, dolaşımdaki östrojenin artışına bağlıdır. Bu yüzden bütün dişi köpeklerin fonksiyonel olan ve olgunlaşan follikülleri, östrojen etkisi altındadır. Östrojen, vaginal duvarda kalınlaşmaya, kan desteğinden yoksun kalan hücrelerde ise dökülmeye yol açar. Böylece vaginal sitoloji kaba ancak güvenilir bir indirekt östrojen tayini olarak kabul edilmektedir (Christe, Bailey & Bell, 1972; Roszel, 1975; Concannon, 1986; Reddy & ark., 2011).

2.5.1. Bazal Hücreler

Bazal hücreler vajinal smearda tüm epitelyal hücrelerin gözlemlenmesine sebep olurlar. Bunlar, az sayıda sitoplazması bulunan küçük hücrelerdir. Vajinal smearda nadiren gözlemlenirler (Reddy & ark., 2011). Bazofilik boya alan nükleusu silindirik ve bazal konumlu olan hücrelerdir (Christe, Bailey & Bell, 1972, Roszel, 1977, Wright, 1990; Wehrend, Plato & Goericke-Pesch, 2013).

2.5.2.Parabazal Hücreler

Yuvarlak oval şekilli, büyük ve merkezi yerleşimli nükleus ile buna bağlı olarak küçük olan hücrelerdir. 15–25 µm büyüklükte olan hücrelerin 3–13 µm nükleusu vezikuler yapıdadır. Pubertas çağından önce örnek alınırsa hayvanın vajinasındaki parabazal hücrelerde ciddi sayıda dökülme görülebilir. Bu hücreler, hacim ve şekil olarak genellikle tek düzedirler. Nükleus düşük metabolik aktiviteden ötürü Papanicolaou, Wright ve bazı çabuk boyama yöntemleri ile mavi (bazofilik) boyanırken sitoplazmanın soluk renkli olduğu gözlemlenir (Beimborn & ark., 2013).

2.5.3.İntermediyer Hücreler

İntermediyer hücreler sitoplazma miktarına bağlı olarak küçük ya da büyük olabilirler. Hem küçük hem büyük intermediyer hücreleri hacimde parabazal hücre çekirdeğine benzerken, intermediyer hücreler parabazal hücrelerin iki katıdır. intermediyer hücreler hacim olarak büyüdükleri için süperfisiyel hücrelerin sitoplazmasına benzer olarak, sitoplazmaları düzensiz, katlanmış ve

köşeli hale gelirler (Wehrend, Plato & Goericke-Pesch, 2013). Küçük intermediyer hücreler büyüyen küresel parabazal hücreler ile olgun hücreler arasındaki geçiş hücreleridir. Bu yüzden erken intermediyer hücreler olarak adlandırılırlar. Çapları 20-60 μm ' dır. Biçimsel olarak yuvarlaktan ovale dek değişen ve çoğu kez elipsoid yapıda olan hücrenin dış sınırı düzgündür. Çekirdek parabazal hücrede olduğu gibi, uzunca ve elipsoid, veziküler, fakat daha az bazofiliktir. Geniş sitoplazma normal-solgun mavi arasında boyanır (Christe, Bailey & Bell, 1972, Moxon, Copley & England, 2010). Büyük intermediyer hücreler sekil olarak düzgün değişken ölçülü küçük intermediyerler ile düzensiz şekilli süperfisiyel hücreler arasında bir geçiş aşaması olarak görülür. Aynı zamanda “geç intermedier” ya da “süperfisiyel intermediyer” hücreler olarak da adlandırılır. Östrojen etkisine girmiş olan hücreler olup, periferleri köseli, keskin kıvrımlı olabildiği gibi bazen de dış sınırları düzenlidir. Genişlikleri en çok 40–75 μm 'dir. Sitoplazma, bazofilik olarak boyanır (Evans & Savage 1970; Christie & ark., 1972; Concannon, 1986; Erünel-Maral, 2000;).

2.5.4.Süperfisiyel Hücreler

Vajinal sitolojide görülen en büyük hücrelerdir. Pürüzsüz, köseli sınırdadırlar ve zayıf boya alırlar. Çekirdek formu küçük piknotik veya solgundur. Sitoplazmanın asidofilik görünümündedir. Sitoplazmik boyanın yoğunluğu aynı zamanda kornifikasyon ve dejenerasyonun derecesine bağlı olarak değişebilir. Süpersifiyel hücrelerin koyu-piknotik veya soluk boya almış normal yapılı çekirdeğe sahip olanları “kısmen kornifiye hücre“ kategorisine; çekirdeksiz, veya çekirdeği belli-belirsiz olanları ise “tamamıyla

kornifiye hücre“ kategorisine dahil edilir. Süpersifiyel hücreler asırı derecede köşeli, kıvrımlı, düzensiz şekili ve çapları 40–75 µm arasında değişmektedir (England, 1992; Dinç, 1994).

2.5.5.Çekirdeksiz Döküntüler

Anükleer döküntüler, ölü, geniş, düzensiz hücrelerdir. Bunlar sağlıklı yuvarlak parabazal hücreler ile başlayan bir prosesin son ifadesidir. Bunlar kalınlaşmış vaginal duvar nedeni ile, ölü olan ve kan dolaşımı ile uzaklaşan hücrelerdir. Aynı zamanda, anükleer süperfisiyel hücreler olarak da bilinirler. Geniş, düz, köşeli sınırlı hücrelerdir. Aynı zamanda tam kornifiye ya da tam keratinize hücreler olarak da adlandırılabilirler. Yaklaşık 30-60 mikron çapındadırlar (Beimborn & ark., 2013, Wehrend & ark., 2013).

2.5.6.Metaöstrus Hücreleri

Metöstrum hücreleri, sitoplazmasında bir ya da daha fazla nötrofile sahip olduğu gözlenen, büyük intermediyer vaginal hücrelerdir. Bu hücreler genellikle erken diöstrus veya vaginitis olduğu durumlarda vaginal sitolojide izlenebilmekle beraber nadiren erken proöstrusta da gözlenebilmektedirler (Feldman & Nelson, 2004).

2.5.7.Köpük Hücreleri

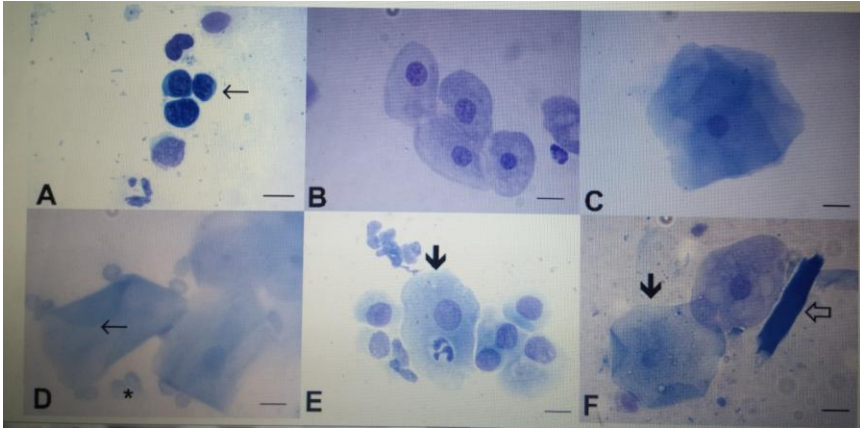
Köpük hücreleri, sitoplazmik vakuollere sahip olan parabazal ve intermediyer hücreler olup, diöstrus ve anöstrusta görülebilmektedirler. Bu hücelere ‘foam’ hücreleri adına verilmektedir (Feldman & Nelson, 2004).

2.5.8.Kan Hücreleri

Östrus sikluslarının çoğunda, kan smearlarında görülene benzer şekilde, eritrositler ve nötrofiller mevcuttur. Eritrositler yuvarlak veya hafifçe tırtıklı, yarı şeffaf, solgun turuncu ile solgun mavidir. Nötrofiller, koyu renkli multilobülnükleuslu, düzgün ana hatlı, temiz sitoplazmalıdır. Erken ve orta proöstrusta, mukoza lökosit göçünden dolayı kalınlaşır. Hücre blokajından önce smearlarda gözlenen lökositler sıklıkla dejeneredir ve açık sitoplazmik sınırlı olmaksızın biçimi bozulmuş nükleer kalıntıya sahiptir. Östrus sırasında sıklıkla eritrositler belirgin değildir, vaginal mukus bileşimindeki değişimlere bağlı olarak muhtemel bir lizisi düşündürür. Görünüşü kırılmış gölge ya da hücre fragmanları biçimindedir (Ülker, 2006).

2.5.9.Tümör Hücreleri

Tümör hücreleri büyüklük bakımından belirgin bir büyüklüğe sahiptir. Büyüklüğü yaklaşık 14-30 µm çapında, belirgin bir çekirdekçikle birlikte yuvarlaktan ovale değişen, bir çekirdek ile doğrusal ve ip benzeri bir kromatine sahiptir. Belirgin vakuollerle birlikte düşük bir çekirdek-sitoplazma oranına sahiptir (Beimborn & ark., 2013).



Şekil 2.6. Vaginal sitolojide elde edilen farklı hücre tipleri: **A:** Parabazal Hücre, **B:** İntermediyer Hücre, **C:** Süperfisiyel Hücre, **D:** Anükleik Squamous Hücre ve Eritrosit, **E:** Metöstrus, **F:** Köpük Hücre ve Keratinize hücre (Wehrend & ark., 2013).

3. Vaginal Sitoloji ile Östrus Siklusunun Takibi

3.1. Erken Proöstrus Dönemindeki Vaginal Hücreler

Erken proöstrusta bulunan köpeklerde yapılan vaginal smear anöstrusta bulunan köpeklerdeki vaginal smeara benzerlik gösterir. Ayırt edici tek nokta proöstrus evresinde hızlı gelişen, endometriumda şekillenen kanamanın sebep olduğu kanamadır. Bu sebeple vaginal smear değişen sayıda eritrosit, lökosit, çok miktarda parabazal ile intermediyer hücreler az sayıda süperfisiyel hücreler içermektedir (Kırşan & ark., 1996; Moxon & ark., 2010). Bu dönemde yapılan vaginal smearların zemini, az miktarda boya alan visköz, servikal ve vaginal sekresyonların bulunması nedeniyle kirli yapıda bir görüntü verir (Kırşan & ark., 1996, Moxon & ark., 2010, Reddy & ark., 2011). Proöstrus evresi ilerledikçe, süperfisiyel ve

büyük intermediyer hücrelerin yüzdesi artarken, parabazal, küçük intermediyer hücrelerde, lökosit ve eritrosit sayısında azalma görülmektedir (Pretzer, 2008).

3.2. Orta Proöstrus Döneminde Vaginal Hücreler

Bu evrede yapılan vaginal sitolojide, devam eden östrojen etkisine ilk kanıt nötrofillerin görülmemesidir. Ayrıca bu dönemden itibaren nötrofiller diöstrusa kadar görülmemektedirler. Nötrofillerin görülmemesinin nedeni ise nötrofillerin östrojenik etkiyle kalınlaşan epitel kat bariyerini geçememesidir. Bunun yanı sıra parabazal ve küçük intermediyer hücrelerin sayısında azalma görülür. Süperfisiyel-intermediyer hücreler (en az % 40-60) ile büyük intermediyer hücreler, parabazal ve küçük intermediyer hücrelerin yerini alırlar. Eritrositler görülmeyebilir ve smearın zemini temiz ya da çok az kirli olmaktadır (Fay & ark., 2003; Feldman & Nelson, 2004; Alaçam, 2008).

3.3. Geç Proöstrus Dönemindeki Vaginal Hücreler

Geç proöstrusta vaginal smearda nötrofil izlenmez, kan hücrelerinin varlığı değişkendir. Vaginal hücrelerin % 80'inden fazlası piknotik nükleuslu veya anükleer süperfisiyel hücrelerdir. Nükleer ya da anükleer süperfisiyel hücrelerin miktarı % 60'ın altına düşmemektedir (Kustritz, 2012).

3.4. Östrus Döneminde Vaginal Hücreler

Östrus süresince dökülen hücrelerin % 90'ı yüzeysel hücrelerdir. Östrus dönemindeki köpeklerin vaginal smear

örneklerinde bol miktarda piknotik çekirdekli süperfisiyel hücreler ile çekirdeksiz süperfisiyel hücreler ve daha az sayıda ise intermediyer hücreler görülmektedir. Eritrositler ise çok az sayıda bulunabileceği gibi hiç görülmediği durumlarda bildirilmiştir (Dinç, 1994, Feldman & Nelson, 2004, Moxon & ark., 2010; Kustritz, 2012).

Oettel'e göre östrus dönemindeki köpeklerin smear örneklerinden ilk lökositlerin görüldüğü anın en uygun çiftleşme zamanının olduğu bildirmiştir. Lökositler ovulasyondan 24-36 saat sonra ortaya çıktığı ifade edilmektedir (Oettel, 1979).

Kırşan ve ark östrus döneminde köpeklerin inceledikleri smear örneklerinde başlangıçta temiz bir zemine dağılmış bol miktarda piknotik çekirdekli süperfisiyel hücrelere ve az sayıda ise intermediyer hücrelerin bulunduğunu tesbit etmişlerdir. Östrusun ortalarında çok miktarda çekirdeksiz süperfisiyel hücre ile karşılaşmışlardır. Östrusun sonuna doğru ise lökositlerin tekrar ortaya çıktığını bildirmişlerdir (Kırşan & ark., 1996).

Proöstrus boyunca intermediyer ve parabazal hücreler azalırken buna eş zamanlı olarak süperfisiyel vaginal epitel hücreler de artmaktadır. Gözlenebilir kızgınlığın başlangıcında ve LH salınımının yükseldiği gün, vaginal epitel hücrelerin neredeyse tamamını anükleer süperfisiyel hücreler oluşturmaktadır (Mestre & ark., 1990; Feldman & Nelson, 2004; Moxon & ark., 2010; Reddy & ark., 2011).

3.5. Diöstrus Döneminde Vaginal Hücreler

Diöstrustaki bir köpekten elde edilen vaginal smear ile östrus sonlarındaki köpekten alınan örnek kesin olarak birbirinden ayırt edilmelidir. Erken östrus sırasında elde edilen vaginal sitoloji ile gözlenebilir östrusun son günlerinde elde edilen bulgular arasında bir farklılık bulunmamaktadır. Bu dönemde alınan smearlar, % 80'den fazla süperfisiyel hücre içerirken nötrofil içermezler ve aynı zamanda zemin de temizdir. Östrus sonundaki 24-48 saatlik periyotta süperfisiyel hücreler yaklaşık olarak % 20 seviyesine düşer ve ortama hakim hücre ise genellikle intermediyer hücrelerdir (Feldman & Nelson, 2004, Wehrend & ark., 2013).

LH pikinden sonraki 8-9. günlerde süperfisiyel hücrelerde azalma görülürken parabazal ve intermediyer hücrelerin oranının arttığı bildirilmektedir (England, 1994; England & Connannon, 2002). Nötrofiller bazen tekrar görülebilir ve zemin kirlidir. Bununla birlikte vaginal epitel hücrelerdeki mikroskopik görünüm genellikle diöstrusun başladığını gösterir. Metöstrus ve köpük hücrelerinin sadece diöstrusta görülebileceği düşünülmektedir (Feldman & Nelson, 2004). Diöstrusun ilk birkaç gününü izleyerek elde edilen vaginal smearlar anöstrus ile benzerlik göstermektedirler. Nötrofiller az sayıda görülebilmekle beraber eritrositler ya yoktur ya da çok az miktarda görülür. Ortama hakim hücre tipini küçük intermediyer hücrelerin ve parabazal hücrelerin oluşturduğu ifade edilmektedir (Feldman & Nelson, 2004, Reddy & ark., 2011). Metaöstrus hücreleri erken proöstrus evresiyle diöstrus başlangıcını ayırt etmede referans hücrelerdir (Pretzer, 2008).

3.6. Anöstrus Döneminde Vaginal hücreler

Çok az hücre ile karşılaşılır. Bulunan hücrelerin çoğu intermediyer ve parabazal tiptir, az sayıda nötrofil bulunur veya hiç bulunmaz (Feldman & Nelson, 1987; Alaçam, 2008; Moxon & ark., 2010).

Tablo 3.1. Siklusun Farklı Dönemlerinde Saptanan Hücreler ve % Oranları (England & Concannon, 2002).

Hücre Tipleri	Pr ööstrus	Ö strus	Erken D iöstrus	E ç Diöstrus	A nöstrus
it Eritros	**	*	-	-	-
il Nötrof	* _	-	*	*	* _
nize Kerati süperfisiyal hücre	10 %	80-90 %	30 %	-	-
Nonke ratinize süperfisiyal hücre	30 %	8 %	20 %	10 %	2 %
Paraba zal hücre	10 %	0 %	30 %	60 %	95 %

İnterm ediyer hücre	50	%	2	%	20	%	30	%	3	%
------------------------	----	---	---	---	----	---	----	---	---	---

4.Üremenin Kontrolünde Vaginal Sitoloji

4.1. Vaginal Sitoloji ile Uygun Çiftleşme Zamanının Belirlenmesi

Vaginal sitoloji, köpeklerin üremesinde klinik bakımdan çok yaygın olarak kullanılan diognastik araçlardan biridir. Bu bakımdan vaginal sitoloji, genellikle dişi köpeklerin uygun çiftleşme zamanının belirlenmesinde yardımcı olan metodlardan biridir (Erüenal-Maral, 2000). Dişi köpeklerde optimal çiftleşme zamanını tespit etmek için birçok yöntem veya metot kullanılmaktadır. Gözle görülebilen semptomlar incelenebilirken, mikroskopik bulgular veya hormonal veriler de kullanılabilir. Gözlenebilen saptama yöntemleri hekimin veya hayvan sahibinin değerlendirebileceği; vaginal akıntı, vaginal ödem veya ortamda bulunan erkek köpeği kabul etmesidir (England, 1994). Vaginal sitolojide optimal çiftleşme zamanını saptama yöntemleri arasında önemli bir yer tutmaktadır (England, 1992; England, 1994; Tammer & ark., 1994). Yine kan serum progesteron ve LH hormonu düzeyinin tespiti de bu amaçla kullanılmaktadır. Plazma progesteron konsantrasyonunun ELISA yöntemi ile tespiti ve kullanımı Bouchard ve ark., tarafından incelenmiştir. LH piki ile ovulasyon arasında küçük değişimler olmakla beraber LH plazma düzeyi ovulasyon zamanının tespiti en uygun yöntemdir (Erüenal-Maral, 2000).

Optimal çiftleşme zamanının tespitinde tek bir semptom ya da muayene yeterli değildir, tanı bir muayeneden çok komplike muayeneye dayandırılarak konulur (Fay & ark., 2003). Anterior vaginadan toplanacak sıvı örneğinde, mukus kristalizasyonunun incelenmesi optimal çiftleşme zamanının belirlenmesinde vaginal sitoloji ile beraber kullanılabileceği bildirilmiştir (Erüenal-Maral, 2000).

Bir çok araştırmacı vaginal sitolojide; keratinize hücrelerin toplam hücre sayısına olan oranının (Aİ) hesaplanmasıyla ovulasyon tesbit edilebileceğini bildirmişlerdir (Konuk & ark., 2001). Mestre ve ark. keratinize hücrelerin toplam hücre sayısına olan oranının % 60'ı geçtiği anda ovulasyonun gerçekleştiğini rapor etmiştir (Mestre & ark, 1990). Aİ % 80'i geçmesinden sonra ovulasyon olduğunu bildirmektedir. Konuk ve ark. Aİ değeri için cotton swab tekniği kullanarak aldıkları vaginal smear örneklerindeki keratinize süperfisiyel hücrelerin, toplam epitel hücre sayısına olan oranıdır. Pipet ile örnekleme yapıldığında östrus anında süperfisiyel hücrelerin oranı % 100 olarak görünürken, intermediyer hücrelere rastlanılmadığını bildirmişlerdir. Çalışmada Aİ ovulasyondan önceki 5. günden itibaren artmış ve ovulasyondan sonrası 1. günde % 70 ile en üst seviyeye ulaştıklarını bildirmişlerdir. En yüksek Aİ değerleri ovulasyona yakın günlerde saptadıklarını bildirmişlerdir (Aslan & ark., 1995). Buna dayanarak Aİ değerinin % 60' dan fazla çıkması, sonraki günlerde alınan örneklerde bu artışın sürmesi veya benzer değerlerin alınması optimal çiftleşme zamanı için önemli bir kriter olduğunu bildirmişlerdir. Aİ değerinin keskin bir şekilde düşmesi ovulasyonun birkaç gün önce gerçekleşmiş olabileceğini bildirmişlerdir (Konuk & ark., 2001). Fertil periyottaki

çiftleşmelerdeki hücrelerin % 80'inin süperfisiyel tipte olduğu, kornifiye hücrelerin ovulasyondan en erken 9 gün öncesi ile en geç 2 gün öncesinde % 80-90 seviyelerine çıktığını, bu yüzden de vaginal sitolojideki bu değişim ovulasyon zamanının tam tespitinde kullanılamadığı vurgulanmıştır (England & Concannon, 2002).

Östrusun ilerlemesi ile süperfisiyel hücre oranında artış olduğunu belirtilmektedir (Tünay & ark. 2002). Günay ve ark. yaptığı araştırmada elde ettiği sonuçlarda köpek yetiştiriciliğinde uygulanan proöstrus kanamasından sonraki 12-14. günlerdeki çiftleşmeler ile istenilen oranda gebelik elde edilebilmesinin mümkün olmayacağını bildirmişlerdir. Vaginal sitolojide süperfisiyel hücre oranının % 80'lere çıkmasının ardından uygulanan progesteron ölçümü ile daha başarılı sonuçlar alınabileceğini bildirmişlerdir. Vagina sitoloji, siklusun izleyebilmenin yanında gereksiz hormon analizi yapmaya ve çiftleşme amaçlı hayvan nakline engel olma açısından yarar sağladığını bildirmişlerdir. Günay & Günay (2004), yaptıkları araştırmanın sonucunda vaginal sitoloji eşliğinde hızlı progesteron analizleri ile uygun çiftleşme gününü belirleyerek gebelik oranını arttırmanın mümkün olabileceği sonucuna varmışlardır.

Tablo 4.1. Preovulatör LH Dalgalanmasından Sonra ve Önceki Dönemlerde Normal Fertil Köpeklerdeki Klinik Parametreler (England & Concannon, 2002).

Para metreler	L H dalgası öncesi 7 gün	LH dalgalanm ası sırasında	LH dalgalanm ası sonrası 4-5. günler	L H dalgalanm ası sonrası 8-11. günler
Vaginal sitoloji kornifikasyo n indeksi	%3 0-%100	%8 0-%100	%8 0-%100	% 0-%80
Smearda lökosit	Az	Az ya da yok	Az ya da yok	Ço k
Vulvada ödem	Art arak devam eder	En üst noktadadır	Gö zle görülür bir azalma	Vu lva yumuşak ama hala geniş
Vaginal mukozal katlar	Pü rüzsüz, yuvarlak, beyaz, ödemli	Be yaz, hafif büzülme ve kırıktır	Be yaz, iri kıvrımlı	Be yaz, pembemsi, lekeli, düzdür
Serum progesteron miktarı	< 0.5 ng / ml	0.9 –3,0 ng/ml	3.5 –12 ng/ml	8– 25 ng/ml
Vaginal smearda eritrosit	Va r	Var	Var /Yok	Va r/Yok

Üreme	İnf ertil	Ov ulasyon öncesi fertil periyod piki	Ov ulasyon sonrası 2- 3.gün, fertil periyod	İnf ertilite
--------------	---------------------	---	--	------------------------

4.2.Vaginal Sitoloji ile Gebeliğin Saptanması

Gebelikte intermediyer hücrelerin bulunuşunun karekteristik bir örnek olduğunu açıklanmıştır. Gebelik veya yalancı gebelikteki vaginal smearda lökosit invazyonları tipiktir (Tünay & ark., 2002, Ülker, 2006).

4.3. Vaginal Sitoloji ile İstenmeyen Çiftleşme ve Gebeliklerde Uygulanacak Sağaltımın Belirlenmesi

İstenmeyen gebeliklerin tedavisinde, yan etkilerinden dolayı östrojenlerin kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmaktadır. Kemik iliğinde oluşturduğu suprasyon sonucu trombositopeni, östrus süresinin uzaması ve kistik endometrial hiperplaziye neden olur. İstenmeyen çiftleşmelerden şüphelenildiğinde vaginal smear yapıp köpeğin proöstrus veya diöstrusta olup olmadığı tespit edilir. Sitolojik muayeneye dayanılarak çiftleşmenin fertil olmadığına karar verilen durumlarda hiçbir tedavi uygulanmaz. Smear'da spermatozoaların bulunup bulunmamasına göre hayvanın çiftleşip çiftleşmediği de tespit edilebilir. Smear'da spermatozoaların bulunmaması hayvanın kesin olarak çiftleşmediğini göstermez (Alaçam, 2008).

5.Patolojik Olgularda Vaginal Sitoloji'nin Kullanımı

5.1.İnfertilite Problemleri

5.1.1. Uzayan Proöstrusda Vaginal Sitoloji Bulguları

Dişi köpeklerde bazı jinekolojik hastalıkların ve özelliklede siklus ile ilgili infertilite sorunlarının büyük çoğunluğunun nedeni hormonal dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Bu durumun en büyük kanıtı seksüel sikluslarda görülen düzensizliklerdir (Kırşan & ark., 1993). Proöstrus dönemi köpeklerde 5-15 gün kadar sürer. Bazı ırklarda proöstrusun 1-2 gün kısa olabileceği ya da 21 güne kadar sürdüğü bildirilmiştir (Concannon, 1986). Proöstrus dönemindeki köpeklerin gösterdiği kanlı vaginal akıntı ve klinik bulgular 3 haftadan daha fazla süre devam ediyorsa bu durum uzayan proöstrus olarak tanımlanmaktadır (Kırşan & ark., 1996; Çiftçier & Uysal 2014).

Çiftçier ve ark., vaginal smear bulgularına baktıklarında proöstrus kanamasının 24. gününde intermediyer ve yüzlek epitel, çekirdeksiz epiteller, tek tük lökosit ve eritrosit gördüklerini bildirmişlerdir. Yine 28. günde yaptıkları vaginal smearda da aynı hücrelerin görüldüğünü ancak hücrelerin yoğunlukları arttığını, 34. gününde nötrofil izlenmediğini, kan hücrelerinin varlığı değişkenlik gösterdiği ve zeminin temiz olduğunu bildirmişlerdir. Oysa kanamanın 47. gününde anükluer süperfisiyel hücreler izlendi ve anükluer süperfisiyel hücrelerin 34. , 47. , 52. günde % 65 nin altına düşmediği açıklamışlardır. Bu bulgular proöstrus evresini tanımladığını ve hayvanın proöstrustan çıkamadığı gözlemlediklerini bildirmişlerdir (Çiftçier & Uysal 2014).

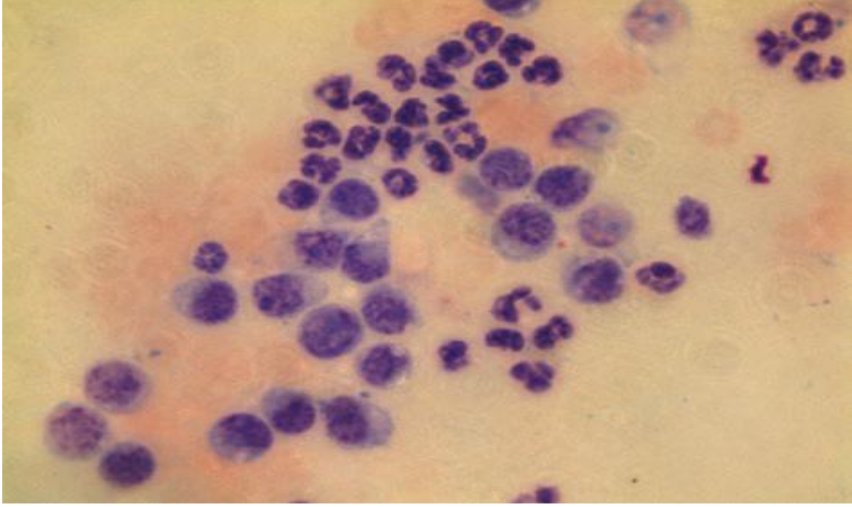
5.1.2.Uzayan Östrusta Vaginal Sitoloji Bulguları

Yetişkin bir köpekte östrus süresinin uzunluğu ortalama 9 gün olmakla birlikte bazen fertilité sorunu olmayan köpekler 3 haftaya kadar erkeği kabul etmektedir (Okkens & ark., 1992; Baştan & aslan, 1999; Feldman & Nelson, 2004). Birçok araştırmacılar östrusların 21 günden uzun olmasını, Okkens ve ark. ise östrusu izleyen 25 gün içerisinde ovulasyonun olmamasını uzun süreli proöstrus veya östrus olarak değerlendirmektedirler (Olson & ark., 1989; Okkens & ark., 1992). Uzun süreli östruslarda sürekli erkeği kabul isteği, vulvada ödem, vagina mukozasında hiperemi ve kanlı veya açık renkli akıntı bulunur. Arnold, bu tip olguya bir hafta önce çiftleştirilmiş olan bir köpekte rastladığını, yapılan muayenede bu köpekte ovulasyonun olmamasının bu olguya sebep olduğunu belirtmiştir. Uzun süreli kanama veya östrus gösteren köpeklerde yapılan vaginal smearda % 90 ve daha fazla süperfisiyel hücre görülebilmektedir. Feldman & Nelson, uzun süreli östrus gösteren bir köpekte serum progesteron düzeyinin düşük olması ve total serum östrojen konsantrasyonunun yüksek olması uzun süreli östruslarda ovulasyonun olmadığına bir kanıt oluşturabileceğini, ayrıca ovulasyonun olup olmadığının vaginal smearla teshiş edilebileceğini bildirmiştir (Feldman & Nelson, 2004). Vaginal sitoloji sonucunda uzayan östrus süresince süperfisiyel hücrelerin % 80-90 dolayında kaldığını ve erken metaöstrusa geçişi oluşturacak hücrelerin bu dönem boyunca görülmediğini bildirmişlerdir (Olson & ark., 1989; Baştan & Aslan, 1999).

5.2. Transmissible Veneral Tümör

Transmissible venereal tümör (TVT); enfeksiyöz sarkoma, venereal granuloma, transmissible lenfosarkom ya da sticker tümör olarak bilinen (Martins & ark., 2005, Murgia & ark., 2006) ve her iki cinsiyetteki köpeklerin özellikle dış genital organların mukozalarını nadiren de iç genital organları etkileyen bir benign reticuloendotelial tümördür (Nak, 2001; Mukaratirwa & Gruys, 2003; Eze & ark., 2007; Kegler & ark., 2012). Tümör daha çok dişi ve erkeklerde dış genital organlara yerleşir. Dış genital organlar haricinde yanak, burun ve anüs mukozasında, konjunktiva ve deride de görülebildiği bildirilmektedir Hayvanlarda genellikle serosanguinöz veya hemorajik genital akıntı bulunur (Nak, 2001; Martins & ark., 2005; Nak & ark., 2005). Dış genital organlarda bulunan tümörler 0.5 mm - 15 cm çaplı karnabahar biçiminde, kızarıklık, taze görünümlü, dokunulduğunda kolayca kanayan bir yapıya sahiptir (Konuk & ark., 2001, Nak, 2001). TVT genellikle cinsel yolla bulaşır, fakat bulaşma yalama, koklama, ısırma, tümörden etkilenmiş bölgenin tırmalanması ya da yaralı deri ve mukozalar yoluyla da olabilir (Martins & ark., 2005; Eze, Anyanwu & Kene., 2007; Özyurtlu & ark., 2008). Hastalığın sitolojik incelemesinde oval, yuvarlak veya köşeli yapıda hücreler, hiperkromatik nukleus, eozinofilik vakuollü ince sitoplazma ve çekirdek sitoplazma oranı çekirdek lehine artış gösteren bir tablo görülmektedir. TVT’de lokal invazyon vakaların % 40’ında görülmesine rağmen, metastaz olgularının % 5’in altında olduğu bildirilmektedir (Özyurtlu & ark., 2008). Metastazın deri, lenf nodülleri, göz, burun, dil, dudaklar, tonsiller, beyin, göğüs ve karın duvarları, uterus ve ovaryumlara olabileceği ifade edilmektedir.

Transmissible venereal tümör genellikle köpeklerin extragenital organlarında gözlenir.(Johnson & ark., 2001; Özyurtlu & ark., 2008; Kegler & ark., 2012)



Şekil 5.1. Tümör hücrelerinin sitolojik görünümü (Çizmeçi & ark., 2012).

5.3.Pyometra

Köpeklerde pyometra seksüel siklusun diöstrus döneminde progesteron hormonu etkisi altındaki endometriyumda oluşan patolojik değişikliklerle karakterizedir. Progesteron; kistik endometriyal hiperplazi (KEH) oluşumuna neden olarak uterus lumeninde sıvı birikmesine neden olur. Ayrıca lökosit aktivitesini ve myometriyal kontraksiyonları baskıladığı için enterik bakterilerin uterusu asendens enfeksiyon oluşturma riskini artırmaktadır (Predzer, 2008). Bu hastalığın semptomları çoğunlukla vaginal akıntı, kusma, abdominal şişkinlik, iştahsızlık, poliüri, polidipsi ve

letarjiyle seyrederek ilerleyen dönemlerde sepsisemi ve endotoksemi tablosu gelişebileceğini bildirmişlerdir (Wiebe & Howard, 2009). Pyometralı köpeklerin vaginal smearının muayenesinde; vakuollü endometriyal hücreler, makrofajlar, trofoblastik tipteki hücreler, vaginal epitel hücreleri, nötrofiller ve bakteriler görülebilmektedir (Nak, 2001; Feldman & Nelson, 2004; Nak & ark., 2005).

Nak ve ark., vaginal sitolojinin pyometralı köpeklerin tanısında kullanılabileceğini ancak, pyometranın tam teşhisine genellikle yardımcı olmadığını bildirmişlerdir. Pyometralı köpeklerin vaginal smearında bulunan nötrofil ve bakterilerin, sağlıklı köpeklerde de görülebileceğini ve hatta vakaların her birinin vaginitis ile birlikte olabileceğini, ancak bu çalışmada böyle bir durumla karşılaşılmadığını bildirmişlerdir (Nak & ark., 2001). Pyometralı köpeklerde vaginal sitolojinde incelendiği çalışmalarda (Erünel-Maral, Fındık & Aslan, 2000; Baştan & ark., 2003), bazal-parabazal tipte hücre yoğunluğu gözlenmiş ve nötrofil lökositler yığının varlığını doğrulamıştır. Sunulan bu çalışmada da, pyometralı köpeklerde parabazal tipte hücre yoğunluğunu yüksek bulduklarını ve açık cervixli vakalarda bol miktarda nötrofil belirlediklerini bildirmişlerdir (Nak & ark., 2001).

5.4.Ovarian Remnant Sendromu

Ovaryan remnant sendromu, ovaryektomi (OVE) veya ovaryohisterektomi (OHE) sırasında ovaryum korteksinin tam olarak uzaklaştırılamamasına bağlı olarak uzun dönemde ortaya çıkan bir komplikasyondur. Spontan gelişen bir durum olmayıp, iyatrojenik olarak meydana gelmektedir. Bu sendroma sahip olguların, ameliyattan 3 ay ile 5 yıl sonra tipik proöstrus ve östrus

belirtileri olan vulvada ödem, kanlı akıntı, erkek köpeklere ilgi ve çiftleşme gösterdiği bildirilmiştir. Ovaryumların yanı sıra uterustan da parça bırakılması durumunda, endometriyumun düzenli olarak ovaryumlardan salgılanan progesterona maruz kalması sonucunda kistik endometriyal hiperplazi-pyometra kompleksi (stump pyometra) gelişebilmektedir. Ayrıca, ileri yaşlarda, bırakılan ovaryum dokusundan, vagina veya meme bezlerinden köken alan tümörlerin geliştiği görülmüştür. Anatomik yerinden alındıktan sonra, karın boşluğuna düşürülen veya karın duvarına implante edilen ovaryum dokusu damarlaşarak fonksiyonelliğini devam ettirebildiği ve iki önemli gonadal hormon olan östrojen ve progesteron salgılayabileceğini bildirmişlerdir. Bu nedenle de proöstrus, östrus, hayali gebelik ve hatta gebelikle sonuçlanmayan çiftleşmeler meydana gelebilmektedir. Vaginal sitoloji değerlendirme en ucuz ve kolay bir metoddur. Sitolojik örnekler dışı köpek proöstrus ve östrus gösterdiği zamanda bilinen metodlarla örnekler toplanıp bilinen boyalarla boyanarak mikroskopta incelenir. Mikroskobik incelemede süperfisiyel ve intermediyer hücreler görülür (Sontaş & ark., 2010).

5.5.Plasental Bölgelerin Subinvolyusyonu

Dişi köpeklerde doğum sonrası 6 hafta süresince az miktarda kanlı vaginal akıntı görülmesi normal kabul edildiğini bildirilmiştir (Feldman & Nelson, 1970; Feldman & Nelson, 2004). Plasental bölgelerin invaginasyonlarında meydana gelen gecikmeye bağlı olarak, serosanguinöz- hemorajik vaginal akıntı 15 hafta veya daha fazla devam etmesine plasental bölgelerin subinvaginasyonu adı verilmektedir (Alaçam, 2008). Üç yaşın altındaki köpeklerde ilk

doğumun ardından daha sık rastlanmaktadır (Feldman & Nelson, 1987; Feldman & Nelson, 2004). Vaginal sitolojide yoğun olarak bulunan eritrosit, nötrofil ve parabazal hücrelerin bir karışımın görüldüğü bildirilmiştir. Eritrositlerle birlikte trofoblast benzeri hücrelerin görülmesi metritis ve vaginitisten ayırt edilmesini sağlamaktadır (Alaçam, 2008).

5.6. Vaginitis

Köpeklerde vaginitis çoğunlukla bakteriyel enfeksiyon kaynaklı olup en önemli semptomları ise anormal vaginal akıntıdır. Ayrıca vulvayı yalama, sık idrar yapma ve erkeği cezbetmede görülebileceği bildirilmiştir. Vaginal sitolojide nötrofil ve bakteri çoğunlukla normal dişi köpeklerin smearlarında da gözlenir. Fakat çok sayıdaki nötrofil anormaldir ve vaginitisten şüphelendirir (Elisabeth & ark., 2010). Sağlıklı ve akut vaginitisli köpeklerin vaginal smearlarında makrofaj ve lenfositler görülmez fakat kronik vaginitis olgularında mevcuttur (Christiansen, 1984; Elisabeth & ark., 2010).

6.Sonuç

Köpeklerde yapılan vaginal sitoloji birçok kullanım alanı olan, uygulama maliyeti düşük ve çok sık tercih edilen bir metoddur. Vaginal sitoloji ile östrus siklusunun takibi yapılabilmekte, üremenin kontrolü ve patolojik olgularda tanıya götürmede önemli fikir vermektedir.

Vaginal sitoloji hastalığın teşhisinde bize ön bilgi vermekte fakat bazı olgularda kesin tanı koyulmasında yeterli olmamaktadır.

Taniya giden yolda vaginal sitolojiye ek olarak ultrasonografi ve hormon değerlerinin ölçümü teşhisi kolaylaştırmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Alaçam E (2008): *Köpek ve Kedilerde Üreme Süreci ve Sorunları*, Medisan Yayınevi, Ankara.
2. Arbeiter K, Dobretsberger M, Müller E, Holzmann A (1991): Indirect detection of ovulation and fertilization in the dog by progesterone level testing. *Zentralbl Veterinarmed A.*, 38(9), 696–701.
3. Aslan S, Erunal N, Kılıçoğlu Ç, Fındık M, Bastan A, Kaymaz M, Topaçoğlu S (1995): Einsatz der Papanicolaou Farbmethode zur vaginalen zytologischen Untersuchung bei der Hündin. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 42(4), 431–439.
4. Atlen WE (1956): *Vaginal Changes of clinical Significance* in: Fertility and Obstetrics in the Dog Blackwell Publ Oxford, p: 18-28.
5. Baştan A., Aslan S (1999): Köpeklerde Uzun süreli Östrusun Sağtımında Megestrol Acetate' in Etkisi. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 23 (2), 237-241.
6. Bastan A, Çetin Y, Güngör Ö, Basaran D (2003): Köpeklerde Seksüel Siklus Dönemleri, Gebelik ve Pyometrada Endometrial Sitoloji Bulguları. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 27, 923–927.
7. Beimborn KS, Tarpley HL, Bain PJ, Latimer KS (2013): The canine estrous cycle staying using vaginal cytological examination.
8. Busch W, Schulz J (1993) : Geburtshilfe bei Haustieren, *Gustav Fischer Verlag Jena Stuttgart*, p: 540- 549.
9. Christie DW, Bailey JB, Bell ET (1972): Classification of cell types in vaginal smears during the canine oestrous cycle. *British Veterinary Journal*, 128, 301–310.
10. Christiansen J (1984): *Cytological Examination of the vaginal smear*, In: Reproduction in the Dog and Cat. Bailliere Tindall, London, p: 20-28.

11. Christie DW, Bailey JB, Bell ET (1972): Classification of Cell types in Vaginal Smears During the Canine oestrus cycle. *British Veterinary Journal*, 123, 301-309.
12. Concannon PW (1986): *Canine physiology of reproduction*. In: Small animal reproduction and infertility, edition, T.J. Burke, Lea&Febiger, Philadelphia, p: 23–120.
13. Concannon PW (1989): *Physitology of canine ovarian Cycles*. Pranancy Parturition and Anostrus in; Symposium on reproduction in the dog Edition: Christiansen, p: 37-40.
14. Concannon PW (2011): Reproductive cycles of the domestic bitch. *Animal Reproduction Science*, 124, 200-210.
15. Correa JE (2008): Canine Breeding and Reproduction. *Alabama A&M University*. UNP-0052.
16. Çiftcier B, Uysal O (2014): Uzamış proöstruslu dişi köpeklerde dölverimi. *Lalahan Hay.Araşt. Enst.Derg.*, 54(2), 71-76.
17. Çizmeci SÜ, Köse AM, Aydın İ, Dinç DA, Maden M, Köse Sİ (2012): Transmissible venereal tümörlü dişi köpeklerde otojen aşı uygulaması. *Eurasian Journal Veterinary Science*, 28(4), 220-223.
18. Dinç DA (1994): *Karnivorlarda İnfertilite*. Evcil Hayvanlarda Reprodüksiyon, Suni Tohumlama, Doğum ve İnfertilite. Editör, Alaçam E., Dizievi, Konya, s: 315-339.
19. Elisabeth C. Snead, John W. Pharr, Brendon P. Ringwood, and Jennifer Beckwith (2010): Long- Retained Vaginal Foreing Body Causing Chronic Vaginitis in the Bulldog. *Journal of the American Animal Hospital Association.*, 46 (1), 56-60.
20. England GCW (1992): Vaginal cytology and cervicovaginal mucus arborisation in the breeding management of bitches. *Journal of Small Animal Practice*, 33, 577–582.
21. England GCW (1994): Reproduction in the bitch. *Veterinary Practice Nurse*, 2: 26–29.
22. England G, Concannon PW (2002): Determination of the optimal breeding time in the bitch: basic considerations. *International Veterinary Information Service*, Ithaca, New York.

23. England W (1992): Vaginal Cytology and Cervicovaginal Mucus Arborisation in the Breeding Manangement of Bitches. *Journal of Small Animal Practice*, 33, 577-582.
24. Erünal-Maral N (2000): Dişi köpeklerde vaginal sitoloji, vaginoskopi ve hızlı progesteron test yöntemlerinin optimum çiftleşme zamanının saptanması amacıyla kullanılması. *Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara*.
25. Erünal-Maral N, Fındık M, Aslan S (2000): Use of exfoliative cytology for diagnosis of transmissible venereal tumour and controlling the recovery period in the bitch. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift*, 107, 175–180.
26. Evans MJ, Savage TJ (1970) : The Collection of Vaginal smears from Bitches, *Veterinary Record*, 7, 593-599.
27. Eze CA, Anyanwu HC, Kene ROC (2007): Review of canine transmissible venereal tumour (TVT) in dogs. *Nigerian Veterinary Journal*, 28, 54-70.
28. Fay J, Mezo T, Solti L, Wolfling A, Abonti- Toth Z (2003): Comparison of different methods used for oestrus examination in the bitch. *Acta Veterinaria Hungarica.*, 51(3), 385–394.
29. Feldman CE, Nelson RW (1970): *Canine Female Reprproduction*, in: Canine and Feline Endocrinology and reproduction. Edition, Pederon, D.,W.B.Saunders Co., Philadelphia., 31 (1), 51-59.
30. Feldman CE, Nelson RW (1987): *Vaginal Exfoliative Cytology*. in: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. Edition, Pederson D, W.B. Saunders Co, Philadelphia, p: 413-415.
31. Feldman EC, Nelson RW (2004): *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3rd edition, W.B. Saunders, Philadelphia., p: 486–773.
32. Günay A, Günay Ü (2004): Köpeklerde Hızlı Progesteron Kiti Yardımı ile Yapılan Çiftleştirmelerde Gebelik Oranlarının Arttırılması. *Veteriner Bilimleri Dergisi*, 20 (3), 69-73.
33. Haşegan I, Şonea A, Matei M, Vintila L, Ion C, Birtoiu A (2012): Current Relevant Knowledge on Dog Reproductive Physiology-A Review, *Animal Science Biotechnology.*, 45, 172-180.

34. Heape W (1900): The sexual season of mammals and the relationship of “pro-estrus” to menstruation. *Part I. QJ Microbiological Science.*, 44, 1 – 70.
35. Himemstra M, Schaefers-Okkens AC, Teske E, Kooistra, H. (2001): The reliability of vaginal cytology in determining the optimal mating time in the bitch. *Tijdschr Diergeneesk.*, 126, 685–689.
36. Johnston SD, Kustritz MVR, Olson PNS (2001): *Disorders of the canine vagina, vestibule and vulva*, In: Canine and Feline Theriogenology, Edition, Kersey R, W. B. Saunders Company, Philadelphia, USA., p: 225-242.
37. Kalkan C, Horoz H (2007): *Pubertas ve seksüel sikluslar*, Editör: Alaçam E., Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite, Medisal Yayınevi, Ankara, s: 23-40.
38. Kegler K, Habierski A, Amarilla S, Seehusen F, Baumgartner W (2012): Vaginal Canine Transmissible Veneral Tumour Associated with Intra- tumoral Leishmania.
39. Kırşan İ, Şenünver A, Klılıçarsan R (1996): Dişi Köpekte vaginal sitolojik muayeneler yardımı ile seksüel siklus dönemlerinin teşhisi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2, 173-177.
40. Konuk CS, Kırşan İ, Gürbulak K, Tek Çi Şenünver A (2001): Dişi Köpeklerde Vaginal Sitolojiye Dayalı Asidofilik İndeks (Aİ) Ve Serum Progesteron Seviyeleri Üzerinde Çalışmalar. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 27(1), 91-97.
41. Kustritz MVR (2012): Managing the Reproductive Cycle in the Bitch. *Vet Clinic North American- Small*, 42, 423- 437.
42. Lein DH (1983): *Examination of the bitch for breeding soundness*. In Kirk, RW, Ed: Current Veterinary Therapy VIII. Philadelphia WB, Saunders Co.
43. Martins MIM, Ferreira de Souza F, Gobello C (2005): The canine transmissible venereal tumor: Etiology, pathology, diagnosis and treatment. Recent Advances in Small Animal Reproduction, (Erişim): www.ivis.org.
44. Mestre J, Wanke M, Sucheyre S (1990): Ezfoliate vaginal cytology and plasma concentrations of progesterone, luteinising

hormone and oestradiol-17 Beta during oestrus in the bitch. *Journal of small Animal Practice.*, 31, 568-570.

45. Moxon R, Copley D, England GCW (2010): Quality assurance of canine vaginal cytology: A preliminary study. *Theriogenology*, 74, 479-485.

46. Mukaratirwa S, Gruys E (2003): Canine transmissible venereal tumour: cytogenetic origin, immunophenotype, and immunobiology. *A review. Veterinary Quarterly*, 25, 102-111.

47. Murgia C, Pritchard JK, Kim SY, Fassati A, Weiss RA (2006): Clonal origin and evolution of a transmissible cancer. *NIH Public Access*, 126, 477-487.

48. Nak D (2001) Dişi köpeklerde transmissible venereal tumor. *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi*, 7, 152-155.

49. Nak D, Mısırlıoğlu D, Nak Y, Kuzugüden F, Keskin A (2001): Köpeklerde Pyometranın Tanısında Laboratuvar, Ultrasonografi ve Vaginal Sitoloji Bulgularının Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirilmesi Üzerine Çalışmalar. *Journal Faculty Veterinary Medicine*, 20, 1-7.

50. Nak D, Nak Y, Cangül İT, Tuna B (2005) A clinico-pathological study on the effect of vincristine on transmissible venereal tumour in dogs. *Journal Veterinary Medicine*, 52, 366-370.

51. Oettel M (1979): Reproduktionsbiologie der Hündin. *Veterinary Medicine*, 34, 937-942.

52. Okkens AC, Bevers MM, Dieleman SJ, Haaften B, Sluijs FJ (1992): Fertility problems in the bitch. *Animal Reproduction Science*, 28, 379-387.

53. Olson PN, Wrigley RH, Husted PW, Richard AB, Nett TM (1989). *Persistent estrus in the bitch*, In: Textbook of Veterinary internal Medicine, Edition, S.J. Ettinger. W.B. Saunders, Philadelphia. p: 1792-1796.

54. Özyurtlu N, Bademkiran S, Ünver O, Yıldız F, İçen H (2008): Dişi bir köpekte transmissible venereal tümörün abdominal ve subkutan inguinal bölgeye metastazı. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1, 48-51.

55. Papanicolaou GN (1942): A New Procedure for Staining Vaginal smear Science, 2496, p: 438-439.
56. Pretzer SD (2008): Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: A review, *Theriogenology*., 70, 359-363.
57. Reddy KCS, Raju KGS, K. S. Rao KS, Rao KBR (2011): Vaginal cytology, vaginoscopy and progesterone profile: breeding tools in Bitches. *Iraqi Journal of Veterinary Science*., 25(2), 51-54.
58. Roszel JF (1975): Genital cytology of the bitch. *Veterinary Scope*, 19, 2-15.
59. Roszel JF (1977): Normal canine vaginal cytology. *Veterinary Clinical North*, p: 4, 667-681.
60. Shille VM, Stabenfeldt GH (1980): *Clinical reproductive physiology in dogs*. In morrow. Ed: Current Therapy in Theriogenology. Philadelphia WB, Saunders Co, p:45-52.
61. Sontaş H, Altun D, Yılmaz ÖT, Arun S, Şenünver A, Ekici H (2010): Bir Köpekte Eş Zamanlı Seyreden Ovaryan Remnant Sendromu, Bulaşıcı Veneral Tümör ve Stump Pyometra Olgusu. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16(4), 675-680.
62. Tammer I, Blendinger K, Sobiraj A, Bostedt H (1994): The use of exfoliative vaginal cytology for the gynecological evaluation of the bitch. *Tierarztl Prax.*, 22(3), 199-207.
63. Tünay R, Tekin N, Daşkın A (2002): Köpeklerde Östrus ve en uygun tohumlama zamanının saptanmasında vaginal sekresyonda glukoz içeriğinin kriter olarak değerlendirilmesi. *A.Ü.Veteriner Fakültesi Dergisi*, 49(2), 107-112.
64. Ülker H (2006): Alman çoban köpeklerinde klasik östrus takibi ile vaginal sitolojik muayenenin fertilite üzerine etkisi. *Yüksek lisans tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum ve Jinekolojik (Veteriner) Anabilim Dalı*.
65. Wehrend A, Plato K, Goericke-Pesch S (2013): Exfoliative vaginal cytology in the bitch-Indications, procedure, interpretation, *Tierärztliche Praxis*. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere.
66. Wiebe VJ, Howard JP (2009): Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. *Top Companion Animal Medicine*, 24, 71-99.

67. Wright PJ (1990): Application of vaginal cytology and plasma progesterone determinations to the management of reproduction in the bitch. *Journal of Small Animal Practice*, 31, 335–340.

BÖLÜM IX

Geçiş Dönemindeki İneklerde Subklinik Hipokalsemi İle İlişkili Hastalıklar

Kudret YENİLMEZ¹

Giriş

Son yıllarda süt ineği yetiştiriciliğinde verim bazında büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Süt üretimi, inek başına ortalama üretimde ve toplam yıllık süt üretiminde önemli ölçüde artmıştır. Modern yüksek verimli süt inekleri, laktasyonun başlarında günde yaklaşık 40 ile 50 kg süt üretmektedir hatta günde 60 kg süt veren inekler nadir değildir (VandeHaar & St-Pierre, 2006). Süt verimindeki bu muazzam artış, süt ineklerinin metabolik kapasiteleri üzerinde büyük bir etki yaratmıştır (Seifi, 2011).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum Ve Jinekoloji Anabilim Dalı Tekirdağ/Türkiye Orcid: 0000-0002-5532-0525
kyenilmez@nku.edu.tr

Genelde ineklerde süt üretimi arttıkça ve sürüler büyüdükçe metabolik hastalıkların görülme sıklığı da artmaktadır (Oetzel, 2004).

İnek yetiştiriciliğinde en kritik dönemlerden birisi de kuru dönemden laktasyona geçilen dönemdir. İneklerde geçiş dönemi, doğumdan 3 hafta öncesi ile doğumdan sonraki 3 haftayı içine alan dönem olarak kabul edilir (Bell, 1995). Geçiş dönemindeki ineklerde görülen en önemli makro mineral metabolik bozukluklardan biriside hipokalsemidir (LeBlanc & ark., 2006). Hipokalsemi, kandaki kalsiyum (Ca) düzeyinin azalmasıyla ortaya çıkan metabolik-beslenme hastalığıdır. Genellikle buzağılamadan sonra ortaya çıkar, klinik ve subklinik olarak iki farklı formda görülebilir. Klinik hipokalsemi, doğum felci, süt humması, paresis puerperalis gibi isimlerle de anılan daha çok doğumdan sonraki 48-72 saat içinde kan iyonize Ca seviyesinin düşmesine bağlı olarak şekillenen bir metabolizma hastalığıdır. Kalsiyum homeostatik mekanizmasının yetersiz kalması ve kan Serum Ca seviyelerinin 5,5 mg/dL'e düşmesi ile şekillenir (De Garis & Lean, 2008; Goff, 2008). Klinik Hipokalsemi yüksek verimli süt ineklerinde gebeliğin ilerleyen dönemlerinde, doğum esnasında ya da doğumdan sonraki ilk 3 gün içerisinde görülen felç, dolaşım kollapsı, bilinç kaybı ve koma ile seyreden akut ve öldürücü bir hastalıktır (DeGaris & Lean, 2008; Goff, 2008).

Subklinik Hipokalsemi (SKH)

Subklinik hipokalsemi, klinik belirtiler (yatma, uyuşukluk, hipotermi ve rumen atonisi) görülmezsizin kan kalsiyum konsantrasyonunun düşmesi olarak tanımlanır. Subklinik hipokalsemiyi tanımlamak için çeşitli eşikler kullanılmıştır ve bunlar

8,0 mg/dL ile 8,8 mg/dL arasında değişmektedir (Chapinal & ark., 2011; Reinhardt & ark., 2011; Martinez & ark., 2012). Klinik hipokalsemi hastalığının şiddeti daha fazla olmasına rağmen subklinik vakalar daha önemlidir; Çünkü çok daha sık görülürler, kolayca teşhis edilemezler ve ineğin yaşam süresini ve verimliliğini olumsuz etkilerler (Goff, 2008; Murray & ark., 2008). Sütçü inek sürülerinde SKH insidensi %50 olarak bildirilmektedir (Horst & ark., 2003; Kimura & ark., 2006; Reinhardt & ark., 2011). SKH yüksek insidansa sahip olan, ineklerin doğum sonrası sağlığını etkileyen ve bu dönemde görülen hastalıklar ile ilişkili önemli bir periparturient hastalıktır (Rodriquez & ark., 2017). Bu nedenle sunulan çalışmada SKH'nin geçiş dönemi hastalıkları ile ilişkisi incelenmiştir.

Subklinik Hipokalsemi İle İlişkili Geçiş Dönemi Hastalıkları

1.Puerperal Metritis

Puerperal metritis ineklerde postpartum ilk 21 gün içinde ortaya çıkan, genişlemiş uterus, pis kokulu, sulu, kırmızı-kahverengi vajinal akıntı, yüksek ateş ve genel durum bozuklukları ile karakterize enfeksiyöz bir hastalıktır (Sheldon & ark., 2006). Üreme verimliliğinde azalma, süt veriminde düşüş ve erken sürüden çıkarmaya sebep olarak sürü karlılığını azaltır (De Oliveira & ark., 2020). Güç doğum, ikiz doğum, yavru zarlarının atılamaması, ölü doğum gibi risk faktörleri bulunan ineklerde puerperal metritis insidansı artmakta ve % 30 ile % 45 arasında bildirilmektedir (Bell & Roberts, 2007; Benzaquen & ark., 2007).

Doğum yapan ineklerin tamamında uterus bakterilerle kontamine olmuş durumdadır. Fakat bu hayvanların hepsinde

metritis gelişmez. Uterusta enfeksiyon gelişmesi, bakteri yüküne, mikroorganizmanın patojenitesine ve uterusun savunma mekanizmasına bağlıdır (Sheldon & ark., 2006). Subklinik Hipokalsemi kanda nötrofil konsantrasyonları azaltmak ve nötrofil fonksiyonları bozmak suretiyle uterus savunma mekanizmasını sekteye uğratar (Martinez & ark., 2012). Böylece subklinik hipokalsemili ineklerde normokalsemik ineklere göre puerperal metritis gelişme insidensi artar (Martinez & ark., 2012). Ayrıca subklinik hipokalsemi buzağılamadan sonraki ilk östrusu geciktirir ve ineklerin laktasyonun ilk 60 günü boyunca östrus belirtileri gösterme olasılığını azaltır (Rodriquez & ark., 2017). Subklinik hipokalsemi, gönüllü bekleme süresi boyunca yumurtalık fonksiyonunun geri dönüşü üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir ve ilk serviste gebelik olasılığını azaltmaktadır (Caixeta & ark., 2017). Bu sayılanlar SKH'nin infertiliteye sebep olduğunu ve ineklerde döl verimini olumsuz etkilediğini göstermektedir.

2. Retensiyo Sekundinarum (Yavru Zarlarının Atılamaması)

İneklerde yavru zarlarının atılması fizyolojik olarak genellikle doğumdan sonraki 6-8 saat içinde tamamlanır (Rebhun, 1995). Doğumun üzerinden 24 saat veya daha fazla zaman geçtiği halde yavru zarlarının atılamaması Retensiyo sekundinarum olarak tanımlanır (Markusfeld, 1987). Yüksek verimli süt ineklerinde buzağılama zamanı, fetüsün yüksek talepleri ve laktasyonun başlaması sebebiyle kritik bir dönemdir. İneklerde retensiyo sekundinarumun etyolojisi çok faktörlüdür, ancak bulaşıcı hastalıklardan ari sürülerde en önemli nedenler; periparturient metabolik değişiklikler, iç denge ve stres bozukluklarıdır. Periparturient dönemde, ineklerde bağışıklık baskılanmasına ve

uterus hipotonisine neden olan en önemli faktör, metabolik dalgalanmalar, negatif enerji dengesi, protein, mineral, vitamin ve antioksidan eksikliği gibi hormonal ve beslenme faktörlerinden kaynaklanan metabolik streştir. Bu metabolik stres, iç metabolik homeostazdaki dengesizliğin bir sonucu olarak hipotalamus-hipofiz-adrenokortikal eksenini aktive eder ve özellikle buzağılama gününde serum kortikosterid (kortizol) konsantrasyonunu artırır. Kortizol, lökosit proliferasyonunun ve işlevlerinin baskılanmasına neden olan güçlü bir bağışıklık baskılayıcı faktördür. Doğum öncesi metabolik stres, özellikle adrenalin olmak üzere kateşolamin üretimini de uyandırabilir. Yüksek adrenalin seviyeleri, miyometriyumun adreno reseptörlerini aktive eder ve bu da ineklerde buzağılama sırasında uterusun hipotonisine veya atonisine neden olur. Yüksek kortizol ve adrenalin seviyeleri, ineklerde yavru zarlarının atılmasını önemli ölçüde engelleyebilir ve bu da retensiyon sekondinarumun daha fazla görülmesine neden olur (Mordak & ark., 2017). Hipokalseminin kortizol salınımını 5-7 kat daha fazla arttırdığı bildirilmiştir (Horst & Jorgensen, 1982). Ayrıca hipokalsemi meydana gelen Ca eksikliğinin bağışıklık fonksiyonlarını azaltarak retensiyon sekondinaruma yol açabileceği bildirilmiştir (Kimura & ark., 2006; Gray & ark., 2007).

Mastitis

İneklerde meme kanalı, patojenlerin meme bezine girebileceği yol olduğundan mastitise karşı ilk savunma hattıdır ve meme başı deliğinden sinüs papillarisine kadar uzanan elastik bir kas yapısıyla çevrilidir (Blowey & Edmondson, 2010). Kanal, sağlımlar arasında ve kuru dönem boyunca kanalın katmanlı epitelyumunun astarından türetilen bir keratin tıkaç ile kapatılır. Bu tıkaçın ana işlevi, bakteri

girişini önleyecek fiziksel bir bariyer oluşturmaktır (Schultze & ark., Bright, 1983). Meme kanalının kapanmasında meydana gelen gecikmeler yeni meme içi enfeksiyonların oluşma insidensini artırır (Strapak & ark., 2017; Martin, 2020). Kalsiyum meme savunma mekanizmalarındaki bir çok yapısal ve biyokimyasal süreçte rol oynayan bir mineraldir. Kalsiyumun Meme başı sfinkterinin kasılma aktivitesi (Paulrud, 2005; Mahjoubi & ark., 2018), memedeki bağışıklık hücre işlevleri (Kimura & ark., 2006; Zhang & ark., 2019), kan pıhtılaşması (Libera & ark., 2021) ve meme başı kanalı keratin oluşumu (Smolenski & ark., 2015; Zhong & ark., 2018) üzerinde etkileri vardır.

Subklinik hipokalsimisi olan ineklerde muhtemelen Ca eksikliğinden kaynaklanan yetersiz kas kasılması nedeniyle meme sfinkteri daha uzun süre açık kalır. Ayrıca, laktasyona başlarken hipokalsemik inekler normokalsemik ineklere kıyasla uzun süre boyunca yatar kalırlar. Bu, meme bezinin sarnıcına ulaşan ve burada çoğalıp mastitise neden olan çevresel patojenlerin meme kanalından girmesini kolaylaştırır (Goff & ark., 1996). Hipokalsemi olan ineklerde kortizol salgısı önemli ölçüde artar. Kortizol salgısı, normokalsemik ineklere göre hipokalsemik ineklerde daha yüksektir (Horst & Jorgensen, 1982). Ek olarak, kortizol çok güçlü bir bağışıklık baskılayıcı ajan olarak kabul edilir ve muhtemelen peripartum dönemde inekte gözlenen bağışıklık baskılanmasını artırır ve bunun sonucunda mastitis oluşma riski artar (Kehrli, 1989). Hipokalseminin periferik kan mononükleer hücrelerindeki Ca miktarı azalttığı, bu azalmanın hücrelerin nötrofil faaliyetlerini olumsuz etkileyerek mastitis insidansını arttırabileceği bildirilmektedir (Silvestre & ark., 2011; Martinez & ark., 2012).

4.Ketozis

Ketozis, geçiş dönemindeki ineklerde negatif enerji dengesinin (NED) şekillenmesi ile ortaya çıkan yaygın bir metabolik hastalıktır. Bu hastalık, kanda esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA) ve keton cisimcikleri (asetoasetat, β -hidroksibutirat, aseton) konsantrasyonlarının artması ve glikoz konsantrasyonlarının düşmesi ile karakterize edilir (Duffield, 2000; Melendez & ark., 2006; Li & ark., 2016).

Reinhardt & ark., (2011), SKH'li ineklerde serum NEFA konsantrasyonlarının normokalsemik ineklere göre daha yüksek olduğunu ve normokalsemik ineklerin enerji dengesinin SKH'lı ineklere göre daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Rodriguez & ark., (2017) SKH'li ineklerin doğum sayısına bakılmaksızın normokalsemik ineklere göre ketozis olma olasılığını 5.5 kat daha fazla olarak bildirmektedir. Klinik hipokalsemi geçiren ineklerin ise ketozis hastalığına yakalanma riskinin 9 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Curtis & ark., 1983). Ca eksikliğinin karbonhidrat metabolizmasını etkilediğı bunu da iki şekilde yaptığı açıklanmıştır. Birincisi Ca'un lipolizde görevli olduğu Ca'un azalması ile lipolizin arttığı şeklinde (Cifuentes & Rojas, 2008). İkincisi ise Ca hepatositlerde enerji metabolizması için önemli bir ikinci habercidir. Ca konsantrasyonlarındaki artış, mitokondrilerdeki Ca konsantrasyonunu artırır buda pirüvat dehidrogenazı aktif hale getirerek pirüvatın trikarboksilik asit döngüsüne girmesini sağlayarak karbonhidrat metabolizmasını etkiler (Hajnóczky & ark., 1995; Robb-Gaspers & ark., 1998). Dolayısıyla, plazma Ca miktarındaki değışiklikler hepatoselüler Ca konsantrasyonlarını etkileyebilir ve böylece pirüvat dehidrogenaz yetersiz hücre içi Ca

nedeniyle verimli bir şekilde aktive edilemeyebilir. Sonuç olarak, trikarboksilik asit döngüsü yoluyla karbonhidrat metabolizması azalır ve bu da daha ciddi bir negatif enerji dengesine neden olur, NED şekillenen ineklerde Ketozis hastalığı ortaya çıkar (Chamberlin & ark., 2013).

5.Abomazum Deplasmanı

Sığırlarda abomasal yer değiştirme dünya çapında bir hastalıktır ve bu hastalık geçiş döneminde ve çoğu zaman da buzağılamadan sonra ortaya çıkar (Radostits & ark., 2007). Süt sığırlarının abomasal hastalıkları çoğunlukla stres koşulları, beslenme bozuklukları ve metabolik bozukluklarla ilişkilidir. Yüksek süt verimi olan, egzersizin sınırlı olduğu yetiştirmelerde, büyük miktarlarda tahılla beslenen süt ineklerinde abomasal atoni görülebilir (Lester & Bolton, 1994). Abomasal hareketliliğin azalmasına neden olabilecek diğer katkıda bulunan faktörler arasında metabolik bozukluklar (hipokalsemi ve ketozis), eş zamanlı hastalıklar (mastitis, metritis, retensiyo sekundinarum veya subklinik hipokalsemi), karın içi organlardaki değişiklikler (özellikle gebeliğin sonlarında) ve genetik yatkınlık bulunur (Radostits & ark., 2007; Delgado-Lecaroz & ark., 2000). Abomasal yer değiştirmeler, tedavi maliyetleri, erken ayıklama ve üretim kaybı nedeniyle sütçü inek sürülerinde ekonomik kayıplara neden olabilir. Abomasum yer değiştirmesi olan ineklerde (LDA) komplike ketozis ve metritis riski artar (Radostits & ark., 2007). LDA'nın ekonomik sonuçları, doğum sonrası süt ineklerinde görülme oranının %5'e çıkmasıyla daha da önemli hale gelmiştir (Geishauser & ark., 2000).

Hipokalseminin abomasumun yer değiştirmesi riskini artırdığı bildirilmektedir (Chapinal & ark., 2011; Seifi & ark., 2011). Abomasum deplasmanı bulunan ineklerin %82'sinin doğumdan sonraki ilk haftada Ca değerlerinin dūřuk olduğu bildirilmiştir (Madison & Troutt, 1988). Hipokalsemi abomasum tonusunu azaltmak, abomazumda atoni meydana getirmek ve abomazumda gaz birikimine neden olmak suretiyle hastalığa yol açabilmektedir (Daniel, 1983; Massey & ark., 1993; Doll & ark., 2009). Seifi & ark., (2011), doğumdan sonraki ilk haftada serum Ca konsantrasyonları 2,3 mmol/L veya daha dūřuk olan ineklerde abomazum yer değiştirmesi hastalığının gelişme olasılığı 5,1 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir.

Sonuç

Klinik ve subklinik hipokalsemi inek yetiřtiricilięinde būyūk ekonomik etkiye sahiptir. Subklinik hipokalsemi klinik hipokalsemiye gōre daha yaygındır ve geçiř dōnemi ineklerinde potansiyel bir saęlık riski olarak gōrūlmelidir. Subklinik hipokalsemi ve buna baęlı řekillenen hastalıkların ciddi ekonomik kayıplara sebep olduęu gōz ardı edilmemelidir. Subklinik hipokalseminin iyi bir kuru dōnem yōnetimi ve uygun beslenme ile būyūk ōlūde ōnlenebileceęi unutulmamalıdır.

Kaynaklar

Bell, A. W. (1995). Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. *Journal of animal science*, 73(9), 2804-2819.

Bell, M. J., & Roberts, D. J. (2007). The impact of uterine infection on a dairy cow's performance. *Theriogenology*, 68(7), 1074-1079.

Benzaquen, M. E., Risco, C. A., Archbald, L. F., Melendez, P., Thatcher, M. J., & Thatcher, W. W. (2007). Rectal temperature, calving-related factors, and the incidence of puerperal metritis in postpartum dairy cows. *Journal of dairy science*, 90(6), 2804-2814.

Blowey, R. and Edmondson, P., 2010. Mastitis Control in Dairy Herds. 2nd Edition, CAB International, Cambridge, 55.

Caixeta, L. S., Ospina, P. A., Capel, M. B., Nydam, D. V. (2017). Association between subclinical hypocalcemia in the first 3 days of lactation and reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology*. 94: 1-7.

Chamberlin, W. G., Middleton, J. R., Spain, J. N., Johnson, G. C., Ellersieck, M. R., & Pithua, P. (2013). Subclinical hypocalcemia, plasma biochemical parameters, lipid metabolism, postpartum disease, and fertility in postparturient dairy cows. *Journal of dairy science*, 96(11), 7001-7013.

Chapinal, N., Carson, M., Duffield, T. F., Capel, M., Godden, S., Overton, M., ... & LeBlanc, S. J. (2011). The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period. *Journal of dairy science*, 94(10), 4897-4903.

Cifuentes, M., and C. V. Rojas. 2008. Antilipolytic effect of calcium-sensing receptor in human adipocytes. *Mol. Cell. Biochem.* 319:17–21

Curtis, C. R., H. N. Erb, C. J. Sniffen, R. D. Smith, P. A. Powers, M. C. Smith, M. E. White, R. B. Hillman, and E. J. Pearson. 1983. Association of parturient hypocalcemia with eight periparturient disorders in Holstein cows. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 183:559–561.

Daniel RC. Motility of the rumen and abomasum during hypocalcaemia. *Canadian Journal of Comparative Medicine.* 1983 Jul;47(3):276.

DeGaris PJ, Lean IJ. Milk fever in dairy cows: a review of pathophysiology and control principles. *The Vet J* 2008;176(1):58-69.

Delgado-Lecaroz, R., Warnick, L. D., Guard, C. L., Smith, M. C., & Barry, D. A. (2000). Cross-sectional study of the association of abomasal displacement or volvulus with serum electrolyte and mineral concentrations in dairy cows. *The Canadian Veterinary Journal*, 41(4), 301.

De Oliveira, E. B., Cunha, F., Daetz, R., Figueiredo, C. C., Chebel, R. C., Santos, J. E., ... & Galvão, K. N. (2020). Using chitosan microparticles to treat metritis in lactating dairy cows. *Journal of dairy science*, 103(8), 7377-7391.

Doll K, Sickinger M, Seeger T. New aspects in the pathogenesis of abomasal displacement. *The Veterinary Journal.* 2009 Aug 31;181(2):90-6.

Duffield, T. (2000). Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *Veterinary clinics of north america: Food animal practice*, 16(2), 231-253.

Geishauser, T., Leslie, K., & Duffield, T. (2000). Prevention and prediction of displaced abomasum in dairy cows. *The Bovine Practitioner*, 51-55.

Goff JP, Horst RL, Jardon PW, Borelli C, Wedam J. Field trails of an oral calcium propionate paste as an aid to prevent milk fever in periparturient dairy cows. *J Dairy Sci* 1996;79:378-383.

Goff JP. The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. *Vet J* 2008;176:50-57.

Gray CP, George TDSt, Jonsson NN 2007: Milk fever in dairy cattle: a novel hypothesis for immune mediated etiology. *Cattle Pract* 15: 277-282

Hajnóczky, G., L. D. Robb-Gaspers, M. B. Seitz, and A. P. Thomas. 1995. Decoding of cytosolic calcium oscillations in the mitochondria. *Cell* 82:415–424.

Horst RL, Jorgensen NA. Elevated plasma cortisol during induced and spontaneous hypocalcemia in ruminants. *J Dairy Sci* 1982;65(12):2332-2337

Horst RL, Goff JP, McCluskey B. Prevalence of sub-clinical hypocalcemia in US dairy operations. US Departament of Agriculture (USDA) Agr Res Serv. Washington, DC. 2003.

Kehrli Jr, M. E. (1989). Immunosuppression in periparturient Holstein heifers and cows in the pathogenesis of mastitis. Iowa State University.

Kimura K, Reinhardt TA, Goff JP. Parturition and hypocalcemia blunts calcium signals in immune cells of dairy cattle. *J Dairy Sci* 2006;89:2588-2595.

LeBlanc SJ, Lissemore KD, Kelton DF, Duffield TF, Leslie KE. Major advances in disease prevention in dairy cattle. *Journal of dairy science*. 2006 Apr 30;89(4):1267-79.

Lester, G. D., & Bolton, J. R. (1994). Effect of dietary composition on abomasal and duodenal myoelectrical activity. *Research in veterinary science*, 57(3), 270-276.

Li Y., Ding H., Wang X., Liu L., Huang D., Zhang R., Li X: High levels of acetoacetate and glucose increase expression of cytokines in bovine hepatocytes, through activation of the NF- κ B signalling pathway. *J. Dairy Res.* 2016, 83, 51-57.

Libera, K., Konieczny, K., Witkowska, K., Zurek, K., Szumacher- Strabel, M., Cieslak, A., Smulski, S., 2021. The Association between Selected Dietary Minerals and Mastitis in Dairy Cows— A Review, *Animals*, 11, 2330-2341.

Madison JB, Troutt HF. Effects of hypocalcaemia on abomasal motility. *Research in Veterinary Science*. 1988 Mar;44(2):264-6.

Mahjoubi, E., Zahmatkesh, D., Hossein-Yazdi, M., Khabbazan, M. H., Samadian, M. R., 2018. Test of the relationship between prepartum milk leakage and blood calcium concentration in

Holstein cows- An observational study, *Journal of Dairy Science*, 101, 3579-3582.

Markusfeld O. Periparturient traits in seven high dairy herds. Incidence rates, association with parity, and interrelationships among traits. *J Dairy Sci* 1987, 70, 158- 166.

Martin, L. M., 2020. Changes of inner teat morphology caused by the milking process and by incomplete milking during dry-off as assessed by innovative technologies, Ph.D. thesis, Bonn University Institut für Tierwissenschaften, Bonn.

Martinez, N., Risco, C. A., Lima, F. S., Bisinotto, R. S., Greco, L. F., Ribeiro, E. S., ... & Santos, J. E. P. (2012). Evaluation of peripartal calcium status, energetic profile, and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease. *Journal of dairy science*, 95(12), 7158-7172.

Massey CD, Wang CH, Donovan GA, Beede DK. Hypocalcemia at parturition as a risk factor for left displacement of the abomasum in dairy cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1993 Sep;203(6):852-3.

Melendez, P., Gonzalez, G., Aguilar, E., Loera, O., Risco, C., & Archbald, L. F. (2006). Comparison of two estrus-synchronization protocols and timed artificial insemination in dairy cattle. *Journal of dairy science*, 89(12), 4567-4572.

Mordak, R., Nicpoń, J., & Illek, J. (2017). Metabolic and mineral conditions of retained placenta in highly productive dairy

cows: pathogenesis, diagnostics and prevention—a review. *Acta Veterinaria Brno*, 86(3), 239-248.

Murray, R. D., Horsfield, J. E., McCormick, W. D., Williams, H. J., & Ward, D. (2008). Historical and current perspectives on the treatment, control and pathogenesis of milk fever in dairy cattle. *Veterinary Record*, 163(19), 561-565.

Oetzel GR. Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*. 2004 Nov 1;20(3):651-74.

Paulrud, C. O. 2005. Basic Concepts of the Bovine Teat Canal, *Veterinary Research*

Communications, 29, 215-245.

Radostits, O. M., Gay, C. C., Hinchcliff, K. W., & Constable, P. D. (2007). Diseases of the abomasum. *Ve te rinary Medicine—A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats*, 353-374.

Rebhun WC. Diseases of dairy cattle. Lea & Febiger, pp. 315-317, London, 1995.

Reinhardt, T. A., Lippolis, J. D., McCluskey, B. J., Goff, J. P., & Horst, R. L. (2011). Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. *The Veterinary Journal*, 188(1), 122-124.

Robb-Gaspers, L. D., P. Burnett, G. A. Rutter, R. M. Denton, R. Rizzuto, and A. P. Thomas. 1998. Integrating cytosolic calcium signals into mitochondrial metabolic responses. *EMBO J*. 17:4987–5000

Rodríguez, E. M., Arís, A., & Bach, A. (2017). Associations between subclinical hypocalcemia and postparturient diseases in dairy cows. *Journal of dairy science*, 100(9), 7427-7434.

Seifi HA. Production diseases in dairy herds: monitoring transition cows. In “Dairy cows: nutrition, fertility and milk production”. Nova science publishers, Inc. new York. 2011. P: 99-121.

Seifi HA, LeBlanc SJ, Leslie KE, Duffield TF. Metabolic predictors of post-partum disease and culling risk in dairy cattle. *The Veterinary Journal*. 2011 May 31;188(2):216-20.

Schultze WD, Bright SC. Changes in penetrability of bovine papillary duct to endotoxin after milking. *Am J Vet Res* 1983;44(12):2373-2375.

Sheldon IM, Lewis GS, LeBlanc S, Gilbert RO. 2006. Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*, 65:1516-1530.

Silvestre, F. T., Carvalho, T. S. M., Crawford, P. C., Santos, J. E. P., Staples, C. R., Jenkins, T., & Thatcher, W. W. (2011). Effects of differential supplementation of fatty acids during the peripartum and breeding periods of Holstein cows: II. Neutrophil fatty acids and function, and acute phase proteins. *Journal of Dairy Science*, 94(5), 2285-2301.

Smolenski, G. A., Cursons, R. T., Hine, B. C., Wheeler, T. T., 2015. Keratin and S100 calcium-binding proteins are major constituents of the bovine teat canal lining, *Veterinary Research*, 46, 113.

Strapák, P., Strapáková, E., Rušinová, M., Szencziová, I., 2017. The Influence of Milking on the Teat Canal of Dairy Cows Determined by Ultrasonographic Measurements, *Czech Journal of Animal Science*, 62(2), 75–81.

VandeHaar MJ, St-Pierre N. Major advances in nutrition: relevance to the sustainability of the dairy industry. *Journal of Dairy Science*. 2006 Apr 30;89(4):1280-91.

Zhang, B., Guo, H., Yang, W., Li, M., Zou, Y., Loor, J. J., Xia, C., Xu, C., 2019. Effects of ORAI Calcium Release-Activated Calcium Modulator 1 (ORAI1) on Neutrophil Activity in Dairy Cows with Subclinical Hypocalcemia, *Journal of Animal Science*, 97, 3326–3336.

Zhong, K., Zhang, C., Zha, G., Wang, X., Jiao, X., Zhu, H., Wang, Y., 2018. S100 calcium-binding protein A12 as a diagnostic index for subclinical mastitis in cows, *Reproduction in Domestic Animals*, 53(6), 1442-1447

BÖLÜM X

Biyomarkerlar ve Mastitis Teşhisinde Kullanımı

Sakine Ülküm ÇİZMECİ¹
Ayşe Merve KÖSE²

Giriş

Mastitis, çoğunlukla yetersiz hijyen koşullarıyla ilişkili olan; bakteri, mantar veya virüs gibi farklı patojenik ajanların veya bakterilerden üreyen toksinlerin neden olduğu meme bezinin iltihabı olarak tanımlanır (Sharma & ark., 2007; Yuan & ark., 2017). Meme bezlerinde meydana gelen enfeksiyöz süreç sonucunda süt bileşiminde biyokimyasal parametreler ve oksidatif stres belirteçlerini de içeren çok sayıda değişik şekillenmektedir (Leitner & ark., 2004). Meme bezinde oluşan enfeksiyon, lezyonların şiddetine, meme parankiminde şekillenen hasarın derecesine ve enfeksiyona neden olan patojene bağlı olarak farklılıklar gösteren bir

¹

²

dizi değişikliğe neden olur. Subklinik ve klinik mastitis durumunda süt üretiminde ve laktoz içeriğinde azalma, peynir altı suyu proteinlerinin konsantrasyonunda artma, kazeinlerin oranında değişme ve lipid konsantrasyonunda azalma şekillenen önemli değişiklikler arasındadır (Cristiana & Sanda 2020).

Meme bezinin şişmesi veya iltihaplanması ya da süt veriminde, renginde veya kıvamında meydana gelen değişiklikler mastitisin birincil belirtileri olabilir (Antanaitis & ark., 2021). Ancak bu belirtiler yalnızca klinik formda ortaya çıkar, bu nedenle süt ineklerinde mastitisi teşhis etmenin en yaygın yöntemi somatik hücre sayısını ölçülmesi (Wellnitz & Bruckmaier 2012; Ashraf & Imran 2020; Antanaitis ve ark., 2021) ve süt örneklerinin bakteriyolojik izolasyon ve identifikasyonun yapılmasıdır (Dohoo & ark., 2011). SHS, süt kalitesinin bir göstergesi olarak kullanılır (Hamann & Kromker 1997). Sağlıklı hayvanların memelerinden elde edilen sütün SHS düşüktür. Bu hücrelerin sayısının artması, mastitis nedeniyle oluşan düşük kaliteli anormal süt salgısını göstermektedir (Sandholm & ark., 1995). SHS her zaman meme enfeksiyonuyla ilişkili değildir ve yaş, laktasyon dönemi, parite, mevsim, stres, yönetim ve günlük değişim gibi çok sayıda faktörden de etkilenmektedir (Pyorola, 2003; Lakic & ark., 2009). Bu varyasyonlar, testin tanısal değerinin özgülüğünü zayıflatmaktadır. Ayrıca mastitis enfeksiyonu sırasında meme bezlerinin homeostazındaki değişiklikler nedeniyle süt laktoz yüzdesindeki azalmanın somatik hücre sayısındaki artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (Moussaoui & ark., 2004; Chedly & ark., 2009; Pessora & ark., 2012).

Enfeksiyonla ilişkili inflamasyonda patojenler ve konak arasındaki etkileşim karmaşık bir süreçtir. Bu sürecin teşhis, seyir ve prognozunu değerlendirmek için biyobelirteçler (lökositler, akut faz proteinleri, globulinler) kullanılmaktadır. Enfeksiyonla ilişkili inflamasyonun mekanizmalarının keşfedilmesi ile yeni belirteçler üretebilmesinin yanı sıra bulaşıcı hastalıklarda daha fazla tedavi seçeneği geliştirilebilir (Lehrer & Ganz 2002, Zasloff, 2002; Ganz, 2003).

"Biyobelirteç" vücutta veya ürünlerinde ölçülebilen, sonuç veya hastalığın insidansını etkileyebilen herhangi bir madde, yapı veya süreç olarak tanımlanmaktadır (WHO, 2001). Diğer bir tanımla, belirli bir patolojik veya fizyolojik sürecin, hastalığın vb. tanımlanmasını sağlayan, doğal olarak oluşan molekül, gen veya özellik olarak tanımlanabilmektedir (O'Connor, 2017). Biyobelirteçler ile maruz kalınan bilinmeyen kimyasallara tespit etmek de mümkündür (Gil & Pla 2001; Tashla & ark., 2018). Biyokimyasal ve hematolojik faktörler, hayvanların biyolojik sağlık durumunu belirlemede önemli bir rol oynar (Khan & ark., 2022). Çok çeşitli biyokimyasal parametreler, hayvanın cinsi, yaşı, gelişimi ve gebelik durumu gibi faktörlerden etkilenmekte ve sağlık durumunu değerlendirmek için önemli belirteçler olmaktadır (Herdt & Hoff 2011; Shoukat & ark., 2022). Süt hayvanlarında, çok çeşitli patolojik, fizyolojik ve metabolik sorunların tespit edilmesinde biyokimyasal ölçümlerden yararlanılmaktadır (Celi, 2005; Drackley & ark., 2005).

Daha da geniş bir tanımla, sadece hastalığın insidansını ve sonucunu değil, aynı zamanda tedavilerin, müdahalelerin ve kimyasallar maddeler gibi istenmeyen çevresel maruziyetin

etkilerini de hesaba katar. WHO biyobelirteçlerin gerçek tanımının "kimyasal, fiziksel veya biyolojik olabilen biyolojik bir sistem ile potansiyel bir tehlike arasındaki etkileşimi yansıtan hemen hemen her ölçümü" içerdiğini belirtmiştir" (WHO, 1993). Biyobelirteç örnekleri arasında nabız, kan basıncı, temel kimyasallar, kan ve diğer dokular bulunabilmektedir. Biyobelirteçler, modern laboratuvar biliminin tekrarlanabilir şekilde ölçmemize izin verdiği en nesnel, ölçülebilir tıbbi işaretlerdir (Strimbu & Tavel 2010).

Mastitisin patogenezinin açık bir şekilde anlaşılması, mastitis teşhisi için kullanılabilecek metotların geliştirilmesi için gereklidir (Viguer & ark., 2009; Hussein & ark., 2018). Mastitisin patogenezi, mikroorganizmaların meme kanalının fiziksel bariyerlerini aşması da dahil olmak üzere birçok faktöre yanıt olarak ortaya çıkan inflamatuvar bir reaksiyonu içerir. Bakteriler meme sarnıcına girdikten sonra çoğalmaya başlar (Rainard & Riolett 2006) ve bu istilacı bakterilerin sütteki SH ve epitel hücreleriyle teması sonucunda doğuştan gelen bağışıklık sistemi uyarılır (Kawai & ark., 2013; Kościuczuk & ark., 2014; Jin & ark., 2016; Gurao & ark., 2017), ardından sitokin üretimi artar (Lee & ark., 2006). Bu sitokinler, nötrofilleri inflamasyon bölgesine çeker (Pareek & ark., 2005), vasküler endotelial yapışma molekülünün ekspresyonunu başlatır ve nötrofillerin enfeksiyon bölgesine transendotelial göçünü uyarır (Wyble & ark., 1997).

Bu sitokinlerin bazıları ateş, lökosit mobilizasyonu ve akut faz proteinlerinin (AFP) üretiminin artması ile karakterize olan AFY'ı başlatır (Rainard & Riollet 2006). Günümüzde AFP'leri, beşeri ve veteriner hekimliğinde potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılmaya başlanmış ve hastanın inflamasyona yanıtının bir

parçası olarak değerlendirilmektedir (Eckersall, 2004; Ceciliani & ark., 2012; Chalmeh & ark., 2013; El-deeb, 2012; Tóthová & ark., 2014a; Hussein & ark., 2018).

Akut Faz Proteinleri (AFP)

Hastalık durumlarında iç ve dış etkilere maruz kalan hayvanlar, hem doğuştan hem de edinilmiş bağışıklık sistemlerinin aktivasyonu ile güçlü bir tepki gösterir. Antikor üretimi gibi belirli bir tepkiye bağlı olmayan konak savunma mekanizmalarını da kapsayan doğuştan gelen bağışıklık sistemi, yalnızca lökosit aktivitesini uyarmakla kalmaz, aynı zamanda konakçının metabolik süreçlerini de etkiler. Konağın enfeksiyona, inflamasyona veya travmaya verdiği tepkilerin tamamı “Akut Faz Yanıt” (AFY) olarak ifade edilir ve doku hasarını en aza indirirken onarım sürecini oluşturmak için ortaya çıkan ateş, lökositoz ve hormonal değişiklikleri gibi çok çeşitli patofizyolojik cevapları kapsar (Johnson, 1997). AFY, organizmanın non-spesifik ve oldukça karmaşık bir reaksiyondur. Herhangi bir uyaran karşısında fiziksel veya biyolojik bir yanıt şekillenir. Hastalığa karşı bu sistemik tepkilerden biri karaciğer tarafından AFP olarak bilinen bir dizi plazma proteininin üretimindeki artıştır (Baumann & Gauldie 1990; Whicher & Westacott 1992). AFY, lokal yara bölgesi yada yangı noktası ile AFP'lerin sentezlendiği hepatositler arasında iletişimi sağlayan sitokin olarak adlandırılan maddeler tarafından uyarılır. Birçok sitokinin çok sayıda kaynağı, hedefi ve işlevi mevcuttur (Gabay & Kushner 1999).

Akut faz proteinler (AFP) yangı olmaması durumunda oldukça düşük seviyelerde bulunur. Yangı şekillenmesiyle birlikte AFY

şekillenir ve karaciğerden AFP'ler sentezlenerek kandaki düzeyleri hızla artar. Bu sebeple de yangı belirtici olarak değerlendirilmektedir (Gökçe & Bozukluhan 2009). AFY ile ateş, kolesterolün azalması, anoreksi, lökositoz, glikokortikoidler ve ACTH salınımında artış, bazı mineral ve vitaminlerde azalmalar ve plazma proteinlerdeki (AFP) değişiklikler ile ortaya çıkmaktadır (Bochniarz & ark., 2020, Coşkun & Şen 2011). AFP'ler, enflamasyonun haricinde gebelik, doğum, metabolik hastalıklar ve stres gibi non-enflamatuar durumlarda da artabilmektedir. Klinik önemi bulunan AFP'lerin kan konsantrasyonları ve hastalıklara spesifik önem dereceleri hayvan türlerine göre farklılık gösterir (Bagga & ark., 2016; Thomas & ark., 2016a). APP'lerin maksimum serum konsantrasyonuna genellikle yangının başlangıcının 24 ila 48 saat sonra ulaşılır. İyileşmeyle aynı zamana denk gelen bir düşüş görülür ve genellikle ilk uyarıdan sonraki 4-7 gün içinde bazal seviyeye iner (Jain % ark., 2011).

İnek sütünde AFP'nin varlığının keşfedilmesi sonucunda; hastalığın tanısında biyobelirteçler ilgiyi üzerine çekmiştir (Gökçe & Bozukluhan 2009). Matitise neden olan mikroorganizmalar dokularda farklı derecelerde hasara neden olmaktadır. Oluşan hasarlı bölgelerde bulunan doku makrofajları yada kan monositlerinden enflamatuar araçılar serbest bırakılarak AFY başlar (Kalmus & ark., 2013). Pro-inflamatör sitokinler salınır, vasküler sistem aktive edilir ve yangısal hücreler uyarılır. (Coşkun & Şen 2011; Bochniarz & ark., 2020).

AFP'ler pozitif ve negatif olarak iki grupta incelenmektedir. Pozitif AFP'ler sitokin uyarımı sonrasında hepatositlerden salınır ve kan konsantrasyonu artar. Negatif AFP'ler de ise enfeksiyon

şekillendikten sonra kan seviyeleri azalan proteinlerdir (Gökçe & Bozukluhan 2009). Pozitif AFP'lerin opsonizasyonu, komplement aktivasyonu, mikroorganizmaların ve artıklarının ve hücre ölümü sonrası hücre çekirdeğinin kalıntıların bağlanarak uzaklaştırılması, serbest hemoglobin ve radikallerin toplanması, enzim nötralizasyonu ve immün yanıtın şekillenmesi gibi görevleri bulunmaktadır. Pozitif AFP'ler; Serum amiloid A (SAA), Haptoglobin (Hp), C Reaktif Protein (CRP), Seruloplazmin (Cp), α 1 Asit Glikoprotein (α 1-AGP) ve Fibrinojen (Fb) (Sevgisunar & Şahinduran 2014).

Serum Amiloid A (SAA)

Geviş getiren hayvanların başlıca APP'lerinden olan Serum amiloid A (SAA) (Eckersall, 2010; Tóthová & ark., 2014b), bir çok proinflatuar ve antiinflatuar aktiviteye sahiptir (Uhlar & Whitehead 1999). SAA, lipoprotein ile bir kompleks halde bulunan ve 180 kDa moleküler ağırlığına sahip proteinlerdir (Gökçe & Bozukluhan 2009). SAA humoral bağışıklıkta ve lipid homeostazında görev alır. Ayrıca enfeksiyonun yayılmasının engellenmesinde ve AFC'nin şekillenmesinde kritik bir öneme sahiptir (Sack, 2018; Jayaraman & ark., 2017; Noborn & Ancsin 2012).

Doku hasarından sonra kısa süre içerisinde (24 saat) plazma ve diğer vücut sıvılarında konsantrasyonu hızlı ve yoğun bir şekilde artması (1000 kat) sebebiyle (Sharifiyazdia & ark., 2012; Tóthová & ark., 2012) SAA spesifik olmayan yangı, tedavi ve prognoz belirteci olarak kullanılabilmektedir (Eckersall & ark., 2001).

SAA'nın bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda, uzun süreli açlık ve ketozis durumlarında, postoperatif dönemde, ketozide, doğum sırasında arttığı rapor edilmektedir. SAA daha çok karaciğer hücrelerinde sentezlenmektedir. Ancak çeşitli doku ve hücreler tarafından ekstrahepatik üretiminin olduğu da bildirilmektedir. Sığır ve atlarda sağlıklı hayvanların sütlerinde eser miktarda bulunan ve süt amiloid A (MAA) formun lokal olarak meme epitel hücreleri tarafından sentezlenmesi sebebiyle diğer subklinik mastitis biyobelirteçlerine göre daha avantajlı olduğu belirtilmektedir (Armağan Aydın, 2021, Gökçe & Bozukluhan 2009; Baranova & ark., 2010; Sevgisunar & Şahinduran 2014; O'Reilly & ark., 2024). Sütte hızlı ve yoğun konsantrasyon artışının tespit edilmesi ile mastitis teşhisi koyulabilmektedir (O'mahony & ark., 2006; Akerstedt, Waller & Sternesjo, 2007).

Enfekte meme dokusunun permabilitesinin bozulması sebebiyle SAA pasif olarak kan-süt bariyerinden geçer ve bazı izoformları (M-SAA3) da lokal olarak üretilir. SAA ve M-SAA3 ticari ELISA kitleri ile süt örneklerinde ölçülebilen süt amiloid A olarak adlandırılır subklinik ve klinik mastitis teşhisinde güvenilir bir biyobelirteçtir (Jaeger & ark., 2017, Hussein & ark., 2018; Bochniarz & ark., 2020). MAA, inek, koyun ve at gibi dahil bir çok farklı türün sütünde tespit edilmiştir. Meme epitel hücreleri tarafından sentezlenen MAA sağlıklı hayvanların sütlerinde düşük konsantrasyonda bulunurken kolostrumda konsantrasyonu yüksektir. Bu nedenle, sütte MAA konsantrasyonunun artması ile subklinik mastitis teşhisinin yapılması mümkündür (Taghdiri & ark., 2018).

Haptoglobin (Hp)

Haptoglobin (Hp), alfa 2 globin yapısında ve çift zincirli ve disülfür köprüleri ile bağlı bir AFP'dir. Hp molekül ağırlığı 1000-2000 kDa'dır ve serumda polimer şekilde bulunur. Hp, hemoglobine bağlanarak hem maddesinin bağlanmasını engeller ve bakterilerin hemi kullanarak büyümesini engellemektir. Hp; şiddetli mastitis, endometrit ve endokardit gibi bazı hastalıklar ile enfeksiyonun durumuna enflamatuvar yanıtın gelişimin belirlenmesi için klinik olarak faydalı bir parametre olabilmektedir. Hp konsantrasyonunun düşmesi enfeksiyonun baskılandığını gösterir (Cecilina & ark., 2012; Bhat ve ark., 2018). Hp ile yürütülen çalışmalarda sığırlarda immün modülasyon ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde etkin olduğu bildirilmektedir (Sevgisunar & Şahinduran 2014).

C Reaktif Protein (CRP)

C reaktif protein (CRP) 115 kDa moleküler ağırlığa sahip, beş kovalent bağ içeren bir polipeptiddir (Sevgisunar & Şahinduran 2014). CRP, pnömokokkal pnömoninin akut fazında pnömokokkal C polisakkartine bağlandığından C reaktif protein ismini almıştır (Gökçe & Bozukulhan 2009). Akut faz proteinlerinden biri olan C reaktif protein (CRP), bakteriyel-viral enfeksiyonların ya da akut-kronik hastalıkların birbirinden ayırt edilmesi amacıyla kullanılabilen ve enfeksiyon varlığında kandaki oranı hızla artmaktadır (Eckersall & ark., 2001; Hussein & ark., 2018). CRP yangıya neden olan kompleman sisteminin yanı sıra oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteinleri de aktive edebilmekte ve sürü

sağlığının takip edilmesinde de önemli bir parametre olduğu ifade edilmektedir (Jacob & ark., 2017).

Bu proteinin bazı lipoproteinlerin yanı sıra inflamasyona neden olan kompleman sistemini de uyarabileceği ifade edilmektedir. Köpeklerde CRP'nin obezite ve bazı Staphylococcus infeksiyonlarında da artışı tespit edilmiştir (Slavov & ark., 2011). Sığırlarda da yangı esnasında CRP'nin arttığı ve dolayısıyla bu proteinin sürü sağlığı ile doğrudan ilişkili olduğu belirtilmektedir (Sevgisunar & Şahinduran 2014). Bu nedenle çalışmalarda CRP'nin konsantrasyonunun sığırlarda mastitis teşhisinde önemli bir gösterge olduğu bildirilmektedir (Thomas & ark., 2016b).

Seruloplazmin (Cp)

Seruloplazmin (Cp), tek polipeptid zinciri barındıran ve 160 kDa molekül ağırlığına sahip, bakır içeren, ferroksidaz ve histaminaz aktivitesine sahip bir α_2 globulindir (Gökçe & Bozukluhan 2009). Kandaki demir iyonlarını detoksifiye eder. Hem karaciğer hem de ekstrahepatik üretimi olan seruloplazminin asıl kaynağı akciğerde bulunan havayolu epitelleridir. Endotel dokuda bulunan nötrofillerin sayısını düşürerek ekstraselüler peroksit toplar ve antienflamatuvar etki gösterir (Gruys & ark., 2005; Sevgisunar & Şahinduran 2014). Yemlerin içerdiği Cu miktarı, tür ve mevsim gibi etkenler sebebiyle Cp referans aralığı oldukça geniştir (Ulutaş & ark., 2008).

Fibrinojen (Fb)

Karaciğer tarafından sentezlenen fibrinojenin (Fb) doku onarıcı, pıhtılaştırıcı ve C3 komplement oluşturuıcı etkisi vardır. Fibrinojen değeri doku hasarı şekillendikten sonraki 24 saatte artar ancak kronik vakalarda hastalık devam ettiğı süre boyunca yüksek seviyelerde kalmaya devam eder. Ayrıca Fb değerinin 1000 mg/dl ve üzerinde seyretmezi prognozun kötü olduğunu göstermektedir. Fb konsantrasyonu; mastitis, apse odaklarının varlığı, akut retikulooperitonitis travmatika, gastrointestinal kanalda şekillenen yangılar, pnömoni, perikardit, ve peritonitiste artmaktadır (Gruys & ark., 2005b; Gökçe & Bozukluhan 2007, 2009).

α 1 Asit Glikoprotein- Orosomukoid (α 1-AGP)

Alfa-1-asit glikoprotein (α 1-AGP) 40 KDa molekül ağırlığına sahip ve 183 amino asit ihtiva eden ve esas olarak tükruk bezleriyle dalakta üretilirken, akciğer, lenf nodülleri, uterus, ovaryum böbrek ve dil dahil olmak üzere örneklenmiş tüm diğer dokularda minör ekspresyonu saptanmıştır bir proteindir (Alquaqa & ark., 2018). AGP non-spesifik bir antimikrobiyal ajan gibi (Klebsiella spp. inf. bloke etmesi) hareket etmektedir (Rahman & ark., 2008; Lecchia & ark., 2009).

Negatif Akut Faz Proteinleri

Karaciğerde sentezlenen ve enfeksiyon şekillendikten sonra kandaki konsantrasyonları düşen proteinlerdir (Coşkun & Şen 2011). Akut güçlendirici reaktanlar olarak da anılan bu proteinlerin

konsantrasyonların azalmasıyla serbest hormon düzeyleri artmakta ancak serum demir ve çinko değerlerinde de düşmeler görülmektedir (Sevgisunar & Şahinduran 2014). Albumin, transferrin, transtiretin ve prokalsitonin negatif AFP'lerdir.

Albumin

Albumin 69 kDa molekül ağırlığına sahip ve 585 amino asitten oluşan ve karaciğerden sentezlenen ve AFY sırasında konsantrasyonu düşen negatif bir AFP'dir. Albümin, hayvanlarda önemli plazma proteinlerinden (%35-50) biridir (Georgieva & ark., 2016). Albümin plazmada onkotik basıncı ayarlayan ve sadece karaciğerden sentezlenmesi sebebiyle plazma konsantrasyonunun düşmesinin direk karaciğer yetmezliği ile ilişkilendirilen önemli bir proteindir (Gökçe & Bozukluhan 2009).

Transferrin (Tf)

Transferrin (Tf) endositoz ile intraselüler yapıya alınan bunun yanı sıra birçok hücreye bağlanabilen ve demirin taşınmasında görev alan yaklaşık 700 aminoasitlik tek polipeptid zincirden oluşan önemli bir negatif AFP'dir. Asır sentezlenme yeri karaciğer olmasına rağmen az miktarda retikulo endotelyal sistem hücrelerinde de (RES) üretilmektedir. Sığırlarda akut enfeksiyon varlığında konsantrasyonu azalmaktadır ancak tavuklarda yangısal reaksiyonlarda arttığı da ifade edilmektedir (Calmettes & ark., 2011; Sevgisunar & Şahinduran 2014).

Transtiretin (TTR)

Transtiretin (TTR), beşeri hekimlikte yangı ve beslenme yetersizliği açısından biyomarker olarak kullanılan TTR, prealbumin olarak da bilinmektedir ve yarılanma ömrü albuminin yarılanma ömründen kısadır (Armağan Aydın, 2021).

Antimikrobiyal Peptidler (AMP)

Vücudun ilk savunma duvarı olan doğuştan gelen bağışıklık sistemi organizmaya patojenlerin bulaşmasını engellemede oldukça önemlidir. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminde evrimsel olarak korunmuş antimikrobiyal peptidler (AMP) veya konak savunma peptitleri (HDP) olarak bilinen biyoaktif küçük proteinler aktif rol almaktadır. AMP'ler insanlar, bitkiler, böcekler, kabuklular, bakteriler ve memeliler gibi tüm canlı formlarında bulunur. AMP'ler de lizin sayısı fazla olduğundan katyonik özellikte olup en fazla 100 aminoasit içeren polipeptitlerdir (Yang & ark., 2002; Ganz, 2003; Bagnicka & ark., 2010; Hazlett & ark., 2011).

Memelilerde birçok AMP, solunum, gastrointestinal veya ürogenital sistemin mukozal yüzeylerinde ve monositler/makrofajlar, epitel hücreleri, nötrofiller, mast hücreleri, keratinositler gibi birçok hücre türlerinde üretilir. Günümüze kadar gelen çalışmaların çoğunluğunda antimikrobiyal etkinlikleri üzerine, kemo-atraksiyonun artırılması, hücre dışı hücre içi bakterilerin öldürülmesi, pro- ve anti-inflamatuar yanıtların düzenlenmesi, yara onarımı, apoptozu ve piroptozu düzenleme ve makrofaj farklılaşmasını teşvik etme, doğuştan gelen hücrelerin aktive edilmesi dahil olmak üzere çok çeşitli immünomodülatör aktiviteler

sergiledikleri belirtilmektedir (Ganz & ark., 1995; Lehrer & ark., 2002). Bir bağışıklık tepkisini düzenlenmesinde; (i) anti- ve pro-inflamatuar sitokinlerin üretimi; kemokinlerin ekspresyonunun artması; (ii) lipopolisakkaritlerin (LPS) ve endotoksinlerin nötralizasyonu; (iii) reaktif oksijen (ROS) ve nitrojen (NOS) türlerinin üretiminin düzenlenmesi; (iv) antijen sunum uyarısı; (v) lökosit farklılaşmasının aktivasyonu yer almaktadır (Jenssen & ark., 2006).

AMP'ler, antimikrobiyal maddeler gibi hareket ederek enfeksiyonlara sebep olan bakterileri ve diğer patojenleri yok etmektedirler (Bahar & ark., 2013). Tüm bu özelliklerinden dolayı AMP'ler doğal bağışıklıkta önemli rollere sahiptirler. Memelilerde katelisidinler ve defensinler olmak üzere iki önemli antimikrobiyal peptid grubu vardır (Hazlett & ark., 2011). Defensinler ve katelisidinler genel olarak net pozitif yüke sahip katyonik antimikrobiyal peptitlerdir (Yang & ark., 2002). Bu iki grup arasında en yaygın peptidler defensinlerdir (Bagnicka & ark., 2010). Klasik memeli defensinleri yapısal olarak molekül ağırlığı 2-6 kDA arasında olan sisteinden zengin peptidlerdir (Yang & ark., 2002). Üç intramoleküler disülfid bağı içerirler. Korunmuş 6 sistein rezidüleri arasındaki eşleşmeye bağılı olarak α (alfa), β (beta) ve θ (teta) olmak üzere 3 alt sınıfa ayrılmaktadırlar (Lehrer & ark., 2002). Alfa defensinler çoğu memelide, β -defensinler tüm omurgalı hayvanlarda ve θ -defensinler sadece primatlarda bulunur (Jenssen, 2006). β -defensinler omurgalılarda damaktan rektuma kadar sindirim sistemi boyunca, solunum yolunda, gözün korneasını kaplayan hücrelerde, beyin korteksinde, purkinje hücrelerinde ve deri gibi çeşitli dokuların yüzeyini kaplayan epitel hücrelerinde üretilir (Patil,

Hughes & Zhang, 2004; Aono & ark., 2006). Çoğunlukla patojene maruz kalan doku ve organlardaki hücrelerin özelleşmiş lizozom benzeri sitoplazmik granülleri tarafından lokal olarak sentezlenir (Bahar & ark., 2013). Bazı defensinlerin sentezi yapısıdır ve sürekli olarak sentezlenir, bazılarının (indüklenebilir defensinler) ise bakteri ve lipopolisakkarit (LPS) varlığında veya yangısal mediatörler aracılığıyla nükleer faktör kappa-B (NF-κB)'nın aktive edilmesine bağlı olarak üretildikleri belirtilmektedir (Ackermann & ark., 2004).

Defensinler antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antiparaziter aktiviteye sahiptirler. Mikrobiyal invazyondan hemen sonra aktive olarak etkeni doğrudan öldürebilir veya düzenleyici aktiviteleri ile doğal immun yanıtı katkıda bulunurlar (Hazlett & ark., 2011). Antimikrobiyal aktivite mekanizmaları tüm defensin tiplerinde benzerdir. Mikroorganizmaların anyonik olan membran komponentleriyle (LPS, lipoteikoik asit, teikoik asit, viral glikoprotein, mantar hücresine ait kitin, plasma membranı ve aktin filamentleri) etkileşime girerek hücre membranına zarar verir ve membranda por oluşturarak membran permeabilitesini arttıırırlar (Hussain, Mukhopadhyay & Arora, 2014). Eksternal ve internal membrana penetre olarak, nükleik asit ile protein sentezini inhibe eder ve hücre ölümüne neden olurlar (Wojdak-Maksymiec & ark., 2012).

Büyük oranda epitelyal hücreler ve bazen de lökositler tarafından salgılanan defensinlerin, kemotaktik ve immun düzenleyici aktivitelerinden dolayı doğal dirençte önemli rol oynadıkları ve doğal kazanılmış bağışıklık arasında bir köprü görevi yürüttükleri bildirilmektedir. Defensinlerin, hücre membranında bulunan reseptörlerle etkileşime girdikleri, sitokin salınımında ve

antijen sunumunda rol oynadıkları ileri sürülmektedir. İlâveten immun sistem hücreleri üzerinde kemotaktik aktiviteye sahip oldukları, lenfosit proliferasyonunu sağladıkları ve mast hücre degranülasyonunu destekledikleri, bu fonksiyonlarının yanı sıra defensinlerin endotoksin ve tümörlere karşı da aktivite gösterdikleri belirtilmektedir. Ayrıca β -defensinlerin yara iyileşmesi sırasında epitelyal çoğalma ve farklılaşmanın bir parçası olabilecekleri gibi, anjiyogenezisi sağlayabilecekleri de ileri sürülmektedir (Bagnicka & ark., 2010; Wojdak-Maksymiec & ark., 2012).

Katolisidinler insanlarda ve çiftlik hayvanları (sığır, at, domuz, koyun, keçi, tavuk, tavşan ve bazı balık türleri) dahil olmak üzere diğer türlerde bulunan küçük, katyonik, antimikrobiyal peptitlerdir. Bu proteolitik olarak aktive edilen peptitler, birçok omurgalının doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Bu peptitler bakterilere, zarflı virüslere ve mantarlara karşı geniş bir antimikrobiyal aktivite spektrumu gösterir. Doğrudan antimikrobiyal etki göstermenin yanı sıra, katelisidinler aynı zamanda konakçıda spesifik savunma tepkilerini de tetikleyebilir. Çeşitli patofizyolojik durumlardaki rolleri farelerde ve insanlarda incelendiği, ancak çiftlik hayvanlarındaki ekspresyon yerleri ve aktiviteleri hakkında sınırlı bilgi bulunduğu ifade edilmektedir (Zanetti, 2004, 2005). Katelisidinler, bir domuz sistein-proteaz inhibitörü olan katelininkine benzer bir analog ile korunmuş alan içerir ve epitel hücre yüzeyinde erken ve geniş spektrumlu antimikrobiyal etki sağlar. Bu peptitler, antimikrobiyal ve immünomodülatör aktivitelerinden sorumlu değişken C-terminal alanlarına ve katelin ile homolog olan yüksek oranda korunmuş bir N-terminal pre-pro bölgesine sahiptir. Amino asit dizisi, yapısı ve

boyutu bakımından farklılık gösterir. Nötrofillerin salgı granüllerinde depolanırlar. Miyeolid olmayan hücrelerde, örneğin epitelyal hücrelerde bulunur (Zhao & ark., 2016; Contreras & ark., 2020)

Doğuştan gelen bağışıklık bileşenlerinden biri olan β -defensinler, meme içi enfeksiyonun önlenmesinde birinci basamak fiziksel bariyerden sonra en ulaşılabilir ikinci savunmadır. Ayrıca bir antimikrobiyal peptit (AMP) olarak, diğer AMP'lerde, yani sitokinlerde olduğu gibi, epitelyal membranda enflamasyona neden olmadan patojenlerin tamamen temizlenmesini sağlayabilir. Mastitis sırasında fonksiyonel defensinler dikkate alınırsa, mastitis tanısı için potansiyel bir araç olarak düşünülebilir. Özellikle meme epitel hücreleri patojenlerin memeye girişiyle tetiklenen ilk olaylardan biri olarak hızlı, hassas ve spesifik bir şekilde katelisidin ve diğer antimikrobiyal proteinleri de salgılar. Bu nedenle katelisidin salınımı hem epitel hücrelerinde hem de süt nötrofillerinde sinerjistik olarak meydana gelir ve güçlü bir proinflatuar aracının yanı sıra doğrudan bir antimikrobiyal ajan olarak hareket ederek mikroorganizmaya karşı ilk savunma hattını sağlar. Bu ilk tepkinin ardından, memede büyük bir bağışıklık hücresi artışı olur ve sütte daha fazla katelisidinin çoğalması sağlanır. Bu nedenle, mikroorganizmalara karşı yanıt olarak epitel hücreleri tarafından katelisidin üretimi, bu proteinleri bulaşıcı bir olayın erken ve hassas belirteçleri olarak daha da anlamlı hale getirir. Diğer birçok inflamasyon belirteci ile karşılaştırıldığında katelisidin'in diğer avantajları, diğer antimikrobiyal proteinlerin aksine, sağlıklı hayvanların sütünde neredeyse tespit edilemez olmasıdır ve seviyelerinin yalnızca bir inflammatuar uyarıya maruz kaldığında hızlı

ve önemli ölçüde artmasıdır. Üstelik, bir enfeksiyon tespit edilmezse katelisinin seviyeleri hızlı bir şekilde başlangıç düzeyine döner ve aynı durumun geç ve iyileşen enfeksiyonlarda da meydana geldiği düşünülmektedir. Tüm bu faktörler ele alındığında katelisinin mastitis belirteçlerinden biri olarak görülebilir (Addis & ark., 2016).

Laktoz

Sütteki laktoz konsantrasyonu meme sağlığı ile ineğin enerji dengesi ve metabolizmasından etkilenir (Pollott, 2004; Lemosquet & ark., 2009; Costa & ark., 2019). Yüksek verimli ineklerde postpartum negatif enerji dengesi ve subklinik mastitis arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmektedir (Valde & ark., 1997; Washburn & ark., 2002; Costa & ark., 2019). Sütteki düşük laktoz konsantrasyonu, metabolik bozukluklar, infertilite ve subklinik mastitisin (süt somatik hücreleri $\geq 1,0 \times 10^5$ hücre/mL) tanısında kullanılabilir (Televičius & ark., 2021).

Prokalsitonin (PCT)

Kalsitoninin bir prohormonu olan Prokalsitonin (PCT), sağlıklı organizmalarda tiroidin C hücrelerinde 11. kromozomda bulunan peptid I (CALC-1) tarafından sentezlenir. Sağlıklı bireylerde dolaşımda neredeyse hiç PCT salınmaz ve PCT değerleri çok düşüktür. Enfeksiyon şekillendiğinde, PCT üretimi iki farklı mekanizma ile gerçekleşir; mikroorganizma veya lipopolisakkaritlerden kaynaklanan toksik metabolitlerin uyardığı (doğrudan) yol ve yangı mediatörlerinin inflamatuvar medyatörlerin

(tümör nekroz faktörü- α , IL-6 vb.) uyardığı (dolaylı) yoldur (Mierzchala-Pasierb & ark., 2019). Bu nedenle akut faz reaktanı olarak kabul edilen PCT, bakteriyel enfeksiyonlarda serum PCT konsantrasyonu çok fazla artar ve enfeksiyon sona erdiğinde seviye aynı hızla düşer ve önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (Velissaris & ark., 2021; Neumann, Siegert & Fischer, 2023).

Enzimler

Sütün yapısında doğal olarak bulunan birçok enzimin aktivitesi yangı sırasında artış göstermektedir. Bu enzimler süt veriminde düşüş ve yangısal reaksiyonların artması ile ilişkilidir (Baştan, 2010). Laktasyon esansında meme bezindeki enzimatik aktivitede önemli değişiklikler şekillenmektedir. Lokal enzimler yangı sürecinde artar ancak süt sentezinde görev alan enzimlerdeki değişim daha az belirgindir (Pyorola, 2003). Süt enzimleri, lizozomal ve lizozomal olmayanlar olmak üzere iki kategoriye ayrılmaktadır. Laktat dehidrogenaz (LDH) ve plazmin (Rainard & ark., 2018) mastitis sırasında artan enzimlerdendir. Yangı esnasında artan diğer enzimler ise galaktozidaz, mannosidaz, N-asetil-glukozaminidaz (NAG-ase) ve glukuronidazdır (Albenzio & Santillo, 2011). Ayrıca, meme içi enfeksiyonlar oksidatif stresin şekillenmesine ve meme dokusunda reaktif oksijen türlerinin birikmesine yol açar. Olumsuz etkileri dengelemek için memenin kendi antioksidan sistemleri vardır. Sütün antioksidan aktivitesi, laktoperoksidaz, glutatyon-peroksidaz, ksantin oksidaz, katalaz, non-enzimatik bileşikler, vitaminler ve provitaminler gibi maddeler tarafından sağlanır. Meme içi enfeksiyonlarda laktoperoksidaz,

glutasyon-peroksidaz, NAGase ve katalaz gibi bazı bileşikler biyobelirteç olarak kullanılabilir (Andrei & ark., 2011, 2016). Subklinik olgularda bu enzimler dışında lipaz, plazmin, fosfataz, esteraz gibi enzimlerde artış göstermektedir. Bu enzimlerin düzeyleri mastitis tanısında yardımcı olmaktadır (El Nahas & ark., 2017). Mastitis olgularında NA-Gase, Katalaz, lipaz, Beta-glukuronidaz, Alfa-mannosidaz, Arilesteraz, Karboksilesteraz, Arisulfataz, Asit fosfataz, Glutamat oksalasetat, Plazmin, Alkali fosfataz, Laktat dehidrogenaz, Transaminidaz Aldolaz Lipoprotein, Ferroksidaz enzimleri artarken, Galaktoziltransferaz, Gama-glutamil transferaz, Ornitine dekarboksilaz b ve Laktaz sentaz ise azalmaktadır (Alaçam, 1997).

MiRNA

Genetikte, mikroRNA (miRNA) yaklaşık 18-24 nükleotit uzunluğunda tek iplikli RNA molekülü türüdür, gen ifadesinin düzenlenmesinde rol oynar. miRNA'lar kodlamayan RNA'lardandır, yani DNA'dan transkripsiyonu yapılan ama proteine çevirisi yapılmayan genler tarafından kodlanır ve fonksiyon olarak gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynar (Saydam & ark., 2011). Bir veya birden fazla hedef geni baskılayarak gelişim, farklılaşma, çoğalma, hücre ölümü gibi süreçlerde rol oynarlar (Tunalı & Tiryakioğlu 2010).

Süt sığırlarında yürütülen çalışmalarda, süt üretimi ve mastitiste etkili olan 943 gen ve genetik marker tespit edilmiş ve bunlardan 359 adedinin miRNA'lerden etkilendiği bildirilmiştir (Ogorevc & ark., 2009). Bunun yanında, meme dokusunda spesifik

genlerin miR-21, miR-23a ve miR-24 olduğu da bildirilmektedir (Gu, Eleswarapu & Jiang, 2007).

Kaynaklar

1. Ackermann, M.R., Gallup, J.M., Zabner, J., Evans, R.B., Brockus, C.W., Meyerholz, D.K., Grubor, B. & Brogden, K.A. (2004). Differential expression of sheep beta-defensin-1 and -2 and interleukin 8 during acute Mannheimia haemolytica pneumonia, *Microbial Pathogenesis*, 37, 21-27.
2. Addis, M.F., Tedde, V., Puggioni, G.M.G., Pisanu, S., Casula, A., Locatelli, C., Rota, N., Bronzo, V., Moroni, P. & Uzzau, S. (2016). Evaluation of milk cathelicidin for detection of bovine mastitis. *J. Dairy Sci.* 99, 8250–8258.
3. Akerstedt, M., Waller, K.P. & Sternesjo, A. (2007) Haptoglobin and serum amyloid A in relation to the somatic cell count in quarter, cow composite and bulk tank milk samples. *J. Dairy Res.*, 74 (2): 198-203.
4. Alaçam E (1997). *Sığır Hastalıkları*. Medisan Yayıncılık. Ankara.
5. Albenzio, M. & Santillo, A. (2011). Biochemical characteristics of ewe and goat milk: Effect on the quality of dairy products. *Small Rumin. Res.* 101, 33–40.
6. 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. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 9 (9):283–291.
7. 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.
8. 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.
9. Antanaitis, R., Juozaitiene, V., Jonike, V., Baumgartner, W. & Paulauskas, A. (2021). Milk Lactose as a

Biomarker of Subclinical Mastitis in Dairy Cows. *Animals* 11, 1736.
<https://doi.org/10.3390/ani11061736>

10. Aono, S., Li, C., Zhang, G., Kemppainen, R. J., Gard, J., Lu, W., Hu, X., Schwartz, D. D., Morrison, E.E., Dykstra, C. & Shi, J. (2006). Molecular and functional characterization of bovine β -defensin-1, *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 113, 181-190.

11. Armağan Aydın, T. (2021).İneklerde Subklinik Mastitis Tanısında Akut Faz Proteinlerinden Amiloid A ve C-Reaktif Protein'in Belirlenmesi. T.C. Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa.

12. Ashraf, A. & Imran, M. (2020). Causes, types, etiological agents, prevalence, diagnosis, treatment, prevention, effects on human health and future aspects of bovine mastitis. *Anim. Health Res. Rev.* 21, 36–49.

13. Bagga, A., Randhawa, S.S., Sharma, S. & Bansal, B.K. (2016). Acute Phase Response in Lame Crossbred Dairy Cattle. *Vet World*, 9 (11), 1204-1208

14. Baranova, I.N., Bocharov, A.V., Vishnyakova, T.G., Kurlander, R., Chen, Z., Fu, D., Arias, I.M., Csako, G., Patterson, A.P. & Eggerman, T.L. (2010). CD36 Is a Novel Serum Amyloid A (SAA) Receptor Mediating SAA Binding and SAA-induced Signaling in Human and Rodent Cells. *J.Biol Chem.* 285 (11):8492-8506.

15. Bahar, A.A. & Ren, D. (2013). Antimicrobial peptides. *Pharmaceuticals*, 6, 1543-1575.

16. Baştan A. (2010). *İneklerde Meme Sağlığı ve Sorunları*. (1. Baskı) Kardelen Matbaacılık Ankara.

17. 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, 487-497.

18. Baumann, H. & Gauldie, J. (1990). Regulation of acute phase plasma protein genes by hepatocyte stimulating factors and other mediators of inflammation. *Mol Biol Med*, 7. 147-59.

19. Bhat, I.A., Bashir, S., Rather, W., Iqbal, Z., Kawa, M.A., Quadir, A., Hussain, A.S., Beigh, S.A., Nabi S. & Dar, A.A. (2018). Acute Phase Proteins and Their Clinical Significance in Veterinary Medicine: An Overview. *The Pharma Innovation Journal*. 7 (1), 104-108.
20. Bochniarz, M., Szczubial, M., Brodzki, P., Krakowski, L. & Dabrowski, R. (2020). Serum amyloid A as an marker of cow's mastitis caused by *Streptococcus* sp. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 72, 101498
21. Calmettes, C., Yu, R.H., Silva, L.P., Curran, D., Schriemer, D.V., Schryvers, A.B. & Moreas, T.F. (2011). Structural Variations within the Transferrin Binding Site on Transferrin-binding Protein B, TbpB. *J Biol Chem*. 2011;286 (14),12683-12692.
22. Cecilina, F., Ceron, J.J., Eckersall, P.D. & Sauerwein, H. (2012). Acute Phase Proteins In Ruminants. *Journal of Proteomics*. 75 (14), 4207-31.
23. Celi, P. (2011). Biomarkers of Oxidative Stress in Ruminant Medicine. *Immunopharmacol. Immunotoxicol*. 33, 233–240.
24. Chalmeh, A., Badiei, K., Poujafar, M. & Nazifi, S. (2013) Acute phase response in experimentally *Escherichia coli* serotype O55:B5 induced endotoxemia and its comparative treatment with dexamethasone and flunixin in Iranian fattailed sheep. *Vet. Arhiv*. 83 (3), 301-312.
25. Chedly, H.B., Lacasse, P., Marnet, P.G., Wiart-Letort, S., Finot, L. & Boutinaud, M. (2009). Cell junction disruption after 36h milk accumulation was associated with changes in mammary secretory tissue activity and dynamics in lactating dairy goats. *J. Physiol. Pharmacol*. 60 (3), 105–111.
26. Contreras, G., Shirdel, I., Braun, M.S. & Wink, M. (2020). Defensins: Transcriptional regulation and function beyond antimicrobial activity, *Developmental and Comparative Immunology*, 104, 103556.
27. Costa, A., Lopez-Villalobos, N., Sneddon, N.W., Shalloo, L., Franzoi, M., De Marchi, M. & Penasa, M. (2019).

Invited review: Milk lactose—Current status and future challenges in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 102, 5883–5898.

28. Coşkun, A. & Şen, İ. (2011). Sığırlarda Akut Faz Proteinleri ve Klinik Kullanım Alanları. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 20 (3)240-246.

29. Cristiana, S. & Sanda, A. (2020). The Impact of Mastitis on the Biochemical Parameters, Oxidative and Nitrosative Stress Markers in Goat's Milk: A Review. *Pathogens*, 9, 882; doi:10.3390/pathogens9110882

30. Dohoo, I.R., Smith, J., Andersen, S., Kelton, D.F. & Godden, S. (2011). Diagnosing intramammary infections: Evaluation of definitions based on a single milk sample. *J. Dairy Sci.*, 94, 250-261.

31. Drackley, J.K., Dann, H.M., Douglas, N., Guretzky, N.A.J., Litherland, N.B. Underwood, J.P. & Loor, J.J. (2005). Physiological and Pathological Adaptations in Dairy Cows That May Increase Susceptibility to Periparturient Diseases and Disorders. *Ital. J. Anim. Sci.* 4, 323–344.

32. Eckersall, P.D. (2004) The time is right for acute phase protein assays. *Vet. J.*, 168 (1), 3-5.

33. Eckersall, P.D. (2010). Acute phase proteins: From research laboratory to clinic. *Vet. Clin. Pathol.*, 39 (1), 1-2.

34. Eckersall, P.D., Young, F.J., McComb, C., Hogarth, C.J.M., Safi, S., Weber, A., McDonald, T., Nolan, A.M. & Fitzpatrick, J.L. (2001). Acute phase proteins in serum and milk from dairy cows with clinical mastitis. *Vet. Rec.*, 148 (2): 35-41.

35. El Nahas, S.M., El Kasas, A.H., Mossallem, A.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. *J Adv Res.* 8 (6): 617–625.

36. El-Deeb, W.M. (2012) Novel biomarkers for pregnancy toxemia in ewes: Acute phase proteins and pro-inflammatory cytokines. *Open Access Sci. Rep.*, 1 (4), 243.

37. O'Reilly, E.L., Viora, L., Malcata, F., Pepler, P.T., Zadoks, R., Brady, N., Hanh, H.Q., McLaughlin, M., Horvatic, A., Gelemanovic, A., Kules, J., Mrljak, V. & Eckersall, P.D. (2024). Biomarker and proteome analysis of milk from dairy cows with clinical mastitis: Determining the effect of different bacterial pathogens on the response to infection. *Research in Veterinary Science*, 172,105240.
38. Gabay, C. & Kushner, I. (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 34, :448-54.
39. Ganz, T. & Lehrer, R. I. (1995). Defensins. *Pharmacology Therapeutics*, 66, 191-205.
40. Ganz, T. (2003). Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 3, 710–20. doi: 10.1038/nri1180
41. 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*. *Rev. Med. Vet-Toulouse.* 162, 12, 580- 585.
42. Gil, F. & Pla, A. (2001). Biomarkers as Biological Indicators of Xenobiotic Exposure. *J. Appl. Toxicol.* 21, 245–255.
43. Gökce, İ. & Bozukluhan, K. (2007). Retikulooperitonitis Travmatika ve Retikulooperikarditis Travmatika'lı Sığırlarda Bazı Akut Faz Proteinlerin Araştırılması. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg*, 4 (2)107-113
44. Gökçe, İ. & Bozukluhan, K. (2009). Çiftlik Hayvanlarında Önemli Akut Faz Proteinleri ve Bunların Veteriner Hekimlik Alanındaki Kullanımı. *Dicle Üniv Vet Fak Derg*, 1(1):1-14.
45. Gruys, E., Toussaint, M.J., Upragarin, N., Van, E.A., Adewuyi, A.A., Candani, D., Nguyen, T.K.A. & Sabackiene, J. (2005a). Acute phase reactants challenge in the near future of animal production and veterinary medicine. *J Zhejiang Univ Sci B*, 6, 941-7.

46. Gruys, E., Toussaint, M.J.M., Niewold, T.A. & Koopmans, S.J. (2005b). Acute Phase Reaction and Acute Phase Proteins. *J Zhejiang Univ Sci B*. 6 (11):1045-105
47. Gu, Z., Eleswarapu, S. & Jiang, H. (2007). Identification and characterization of microRNAs from the bovine adipose tissue and mammary gland. *FEBS Lett*, 581, 981–988.
48. Gurao, A., Kashyap, S.K. & Singh, R. (2017). β -defensins: An innate defense for bovine mastitis. *Vet. World*, 10 (8), 990-998.
49. Hamann, J. & Kromker, V. (1997). Potential of specific milk composition variables for cow health management. *Livestock Prod. Sci.*, 4,: 201-208.
50. Hazlett, L. & Wu, M. (2011). Defensins in innate immunity, *Cell Tissue Research*, 343, 175-188.
51. Herdt, T.H. & Hoff, B. (2011). The Use of Blood Analysis to Evaluate Trace Mineral Status in Ruminant Livestock. *Vet. Clin. Food Anim. Pract.* 27, 255–283.
52. Hussain, S., Mukhopadhyay, C.S. & Arora, J.S. (2014). Applications and implications of mammalian antimicrobial peptides- a review, *Agriculture Reviewers*, 35, 299-306.
53. Hussein, H.A., Abd El-Razik, K.A., Gomaa, A.M., Elbayoumy, M.K., Abdelrahman, K.A. & Hosein, H.I. (2018) Milk amyloid A as a biomarker for diagnosis of subclinical mastitis in cattle. *Veterinary World*, 11 (1), 34-41.
54. Jacob, T., Subramani, G., Sivaprakasam P, Xavier, A.P. & Mukhopadhyay, H.K. (2017). Immuno-Detection of C3a, a C3 Complement Activated Product in Mastitis Milk, a Potential Diagnostic Marker. *Vet Sci*. 23, 4(1).
55. Jaeger, S., Virchow, F., Torgerson, P.R., Bischoff, M., Biner, B., Hartnack, S. & Rüegg, 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. *J Dairy Sci*. 100 (9):7419-7426.
56. Jain, S., Gautam, V. & Naseem, S. (2011). Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J Pharm Bioall Sci*, 1, 118-27

57. Jayaraman, S., Gantz, D.L., Haupt, C. & Gursky, O. (2017). Serum Amyloid A Forms Stable Oligomers that Disrupt Vesicles at Lysosomal pH and Contribute to the Pathogenesis of Reactive Amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 114 (32):, E6507-E6515.
58. Jenssen, H., Hamill, P. & Hancock, R.E.W. (2006). Peptide antimicrobial agents, *Clinical Microbiology Reviews*, 19, 491-511.
59. Jin, D., Chang, G., Zhang, K., Gua, J., Xu, T. & Shen, X. (2016) Rumen-derived lipopolysaccharide enhances the expression of lingual antimicrobial peptide in mammary glands of dairy cows fed a high-concentrate diet. *BMC Vet. Res.*, 12, 128.
60. Johnson, R.W. (1997). Inhibition of growth by pro-inflammatory cytokines; an integrated view. *J Anim Sci* 75, 1244-55.
61. Kalmus, P., Ihojoki, H.S., Pyörälä, S., Taponen, S., Holopainen, J. & Orro, T. (2013). Milk Haptoglobin, Milk Amyloid A, and N-acetyl- β -D-glucosaminidase Activity in Bovines With Naturally Occurring Clinical Mastitis Diagnosed With a Quantitative PCR test. *J. Dairy Sci.* 96, 3662–3670.
62. Kawai, K., Akamatsu, H., Obayashi, T., Nagahata, H., Higuchi, H., Iwano, H., Oshida, T., Yoshimura, Y. & Isobe, N. (2013). Relationship between concentration of lingual antimicrobial peptide and somatic cell count in milk of dairy cows. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 153 (3-4), 298-301.
63. Khan, M.S., Buzdar, S.A., Hussain, R., Afzal, G., Jabeen, G., Javid, M.A., Iqbal, R., Iqbal, Z., Mudassir, K.B., Saeed, S., Rauf, A. & Ahmad, H.I. (2022). Hematobiochemical, Oxidative Stress, and Histopathological Mediated Toxicity Induced by Nickel Ferrite (NiFe₂O₄) Nanoparticles in Rabbits. *Oxid. Med. Cell. Longev.* e5066167.
64. Kościuczuk, E.M., Lisowski, P., Jarczak, J., Krzyżewski, J., Zwierzchowski, L. & Bagnicka, E. (2014). Expression patterns of β -defensin and cathelicidin genes in parenchyma of bovine mammary gland infected with coagulase-

positive or coagulase-negative staphylococci. *BMC Vet. Res.*, 10, 246.

65. Lakic, B., Wredle, E., Svennersten-Sjaunja, K. & Östensson, K. (2009) Is there a special mechanism behind the changes in somatic cell and polymorphonuclear leukocyte counts, and composition of milk after a single prolonged milking interval in cows? *Acta Vet. Scand.*, 51: 4.

66. Lecchia, C., Avallone, G., Giurovich, M., Roccabianca, P. & Cecilian, F. (2009). Extra Hepatic Expression of the Acute Phase Protein Alpha 1 acid glycoprotein in Normal Bovine Tissues. *Vet. J.* 180, 256-58.

67. Lee, J.W., Bannerman, D.D., Paafe, M.J., Huang, M.K. & Zhao, X. (2006) Characterization of cytokine expression in milk somatic cells during intramammary infections with *Escherichia coli* or *Staphylococcus aureus* by real-time PCR. *Vet. Res.*, 37(2), 219-229.

68. Lehrer, R.I. & Ganz T. (2002). Defensins of vertebrate animals. *Curr Opin Immunol.* 14, 96–102. doi: 10.1016/S0952-7915(01)00303-X

69. Leitner, G., Merin, U. & Silanikove, N. (2004). Changes in milk composition as affected by subclinical mastitis in goats. *J. Dairy Sci.*, 87, 1719–1726.

70. Lemosquet, S., Delamaire, E., Lapiere, H., Blum, J.W. & Peyraud, J.L. (2009). Effects of glucose, propionic acid, and nonessential amino acids on glucose metabolism and milk yield in Holstein dairy cows. *J. Dairy Sci.* 92, 3244–3257.

71. Luenser, K., Fickel, J. & Ludwig, A. (2005). Evolution of caprine and ovine β -defensin genes. *Immunogenetics*, 57, 487-498.

72. Mierzchała-Pasierb, M. & Lipińska-Gediga, M. (2019). Sepsis diagnosis and monitoring-Procalcitonin as standard, but what next? *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 51, 299–305.

73. Moussaoui, F., Vangroenweghe, F., Haddadi, K., Le Roux, Y., Laurent, F., Duchateau, L. & Burvenich, C. (2004).

Proteolysis in milk during experimental *Escherichia coli* mastitis. *J. Dairy Sci.* 87, 2923–2931.

74. Neumann, S., Siegert, S. & Fischer, A. (2023). Procalcitonin as an Endogenous Biomarker for Mastitis in Cows. *Animals*, 13, 2204. <https://doi.org/10.3390/ani13132204>

75. 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. *J. Biol. Chem.* 287 (30), 25669–25677.

76. O'Connor, J.P.B., Aboagye, E.O., Adams, J.E., Aerts, H.J.W.L., Barrington, S.F., Beer, A.J., Boellaard, R., Bohndiek, S.E., Brady, M., Brown, G. & et al. (2017). Imaging Biomarker Roadmap for Cancer Studies. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 14, 169–186.

77. O'Mahony, M.C., Healy, A.M., Harte, D., Walshe, K.G., Torgerson, P.R. & Doherty, M.L. (2006) Milk amyloid A: correlation with cellular indices of mammary inflammation in cows with normal and raised serum amyloid A. *Res. Vet. Sci.*, 80 (2): 155–161.

78. 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.

79. Pareek, R., Wellnitz, O., van Dorp, R., Burton, J. & Kerr, D. (2005) Immunorelevant gene expression in LPSchallenged bovine mammary epithelial cells. *J. Appl. Genet.* 46 (2), 171–177.

80. Patil, A., Hughes, A.L. & Zhang, G. (2004). Rapid evolution and diversification of mammalian α -defensins as revealed by comparative analysis of rodent and primate genes, *Physiological Genomics*, 20, 1–11.

81. Pessora, R.B., Blagitz, M.G., Batista, C.F., Santos, B.P., Parra, A.C., Souza, F.N. & Della Libera. (2012). A.M.M.P. Avaliação da apoptose de leucócitos polimorfonucleares CH138+ em leite bovino de alta e baixa contagem de células somáticas dados preliminares. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 64, 533–539.

82. Pollott, G.E. (2004) Deconstructing milk yield and composition during lactation using biologically based lactation models. *J. Dairy Sci.* 87, 2375–2387.
83. Pyorala, S. (2003). Indicators of inflammation in the diagnosis of mastitis. *Vet Res*, 34, 565-78.
84. Rahman, M., Ribera, A.M., Lecchi, C., Bronzo, V., Sartorelli, P., Franciosi, F. & Ceciliani, F. (2008). Alpha1- acid glycoprotein is Contained in Bovine Neutrophil Granules and Released After Activation. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 125, 71–81.
85. Rainard, P. & Riollet, C. (2006) Innate immunity of the bovine mammary gland. *Vet. Res.*, 37 (3), 369-400.
86. Rainard, P.; Gitton, C.; Chaumeil, T.; Fassier, T.; Huau, C.; Riou, M.; Tosser-Klopp, G.; Krupova, Z.; Chaize, A.; Gilbert, F.B.; et al. Host factors determine the evolution of infection with *Staphylococcus aureus* to gangrenous mastitis in goats. *Vet. Res.* 2018, 49, 72.
87. Sack, G.H. (2018). Serum Amyloid A – A review. *Mol Med.* 24, 46
88. Sandholm, M., Honkanen-Buzalski, T., Kaartinen, L. & Pyörälä, S. (1995). *The bovine udder and mastitis*. Gummerus Kirjapaino Oy, Jyväskylä, Finland. pp89-104.
89. Saydam, F., Değirmenci, İ. & Güneş, H.V. (2011): MiRNA’lar ve kanser. *Dicle Tıp Dergisi*, 38 (1), 113-120.
90. 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
91. Sharifiyazdia, H., Nazifi, S., Nikseresht, K. & Shahriari, R. (2012). Evaluation of serum amyloid A and haptoglobin in dairy cows naturally infected with brucellosis. *J. Bacteriol. Parasitol.*, 3, 157.
92. Sharma, N., Gautam, A., Upadhyay, S.R., Hussain, K., Soodan, J.S. & Gupta, S.K. (2007). Role of antioxidants in udder health: A review. *Indian J. Field. Vet.*, 8 (2), 284-295.

93. Shoukat, F., Khan, R.U., De Marzo, D., Mazzei, D., Laudadio, V. & Tufarelli, V. (2022). Interaction of Blood Calcium with Luteal Activity, Energy Metabolites and Somatic Cells Count in Post-Partum Dairy Cows. *Reprod. Domest. Anim.* 57, 849–855.
94. Slavov, E., Mircheva, G.T., Andonova, M., Urumova, V., Girginov, D. & Dzhelebov, P. (2011). Blood C Reactive Protein (CRP) and Fibrinogen Concentrations During Staphylococcal Experimental Infection in Obese Dogs. *Rev. Med. Vet-Toulouse*, 162, 599–603.
95. Strimbu, K. & Tavel, J.A. (2010). What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 5, 463–466.
96. Taghdiri, M., Karim, G., Safi, S., Foroushani, A.R. & Motalebi, A. (2018). Study on the Accuracy of Milk Amyloid A Test and Other Diagnostic Methods for Identification of Milk Quality. *Veterinary Research Forum*, 9 (2)179 – 185.
97. Tashla, T., Žuža, M., Kenjveš, T., Prodanovi'c, R., Soleša, D., Bursi'c, V., Petrovi'c, A., Ljubojevi'c Peli'c, D., Boškovi'c, J. & Puva'ca, N. (2018). Fish as an Important Bio-Indicator of Environmental Pollution with Persistent Organic Pollutants and Heavy Metals. *J. Agron. Technol. Eng. Manag.* 1, 52–56.
98. Televičius, M., Juozaitiene, V., Malašauskiene, D., Antanaitis, R., Rutkauskas, A., Urbutis, M. & Baumgartner, W. (2021). Inline Milk Lactose Concentration as Biomarker of the Health Status and Reproductive Success in Dairy Cows. *Agriculture*, 11, 38.
99. Thomas, F.C., Mullen, W., Tassi, R., Torres, A.R., Mudaliar, M., McNeilly, T.N., Zadokks, R.N., Burchmore, R. & Eckersall P.D. (2016a). Mastitomics, the Integrated Omics of Bovine Milk in an Experimental Model of Streptococcus Uberis Mastitis:1.High Abundance Proteins, Acute Phase Proteins and Peptidomics. *Mol Biosyst*, 12 (9), 2735–2747.
100. Thomas, F.C., Santana, A.M., Waterston, M., Haining, H. & Eckersall, P.D. (2016b). Effect of preAnalytical

Treatments on Bovine Milk Acute Phase Proteins. *BMC Vet Res.* 25, 12(1):151.

101. Tóthová, C., Nagy, O., Seidel, H. & Kovác, G. (2012). Acute Phase Proteins in Relation to Various Inflammatory Diseases of Calves. *Comp. Clin. Pathol.* 21 (5), 1037-1042.

102. Tóthová, C., Nagy, O. & Kovác, G. (2014a) Changes in the concentrations of selected acute phase proteins and variables of energetic profile in dairy cows after parturition. *Appl. Anim. Res.*, 42 (3), 278-283.

103. Tóthová, C., Nagy, O. & Kovác, G. (2014b) Acute phase proteins and their use in the diagnosis of diseases in ruminants: A review. *Vet. Med. (Praha)*, 59 (4), 163-180.

104. Tunalı, N.E. & Tiryakioğlu NO. (2010). Kanserde MiRNA'ların Rolü. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 30 (5), 1690-700

105. Uhlar, C.M. & Whitehead, A.S. (1999). Serum amyloid a, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur. J. Biochem.*, 265 (2): 501-523.

106. Ulutaş, P.A., Voyvoda, H., Ulutaş, B. & Aypak, S. (2008). Miks Helmint Enfeksiyonlu Keçilerde Haptoglobin, Serum Amiloid-A ve Seruloplazmin Konsantrasyonları. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 32 (3), 229 – 233.

107. Valde, J.P., Hird, D.W., Thurmond, M.C. & Østerås, O. (1997). Comparison of ketosis, clinical mastitis, somatic cell count, and reproductive performance between free stall and tie stall barns in Norwegian dairy herds with automatic feeding. *Acta Vet. Scand.* 38, 181–192.

108. Velissaris, D., Zareifopoulos, N., Lagadinou, M., Platanaki, C., Tsiotsios, K., Stavridis, E.L., Kasartzian, D.I., Pierrakos, C. & Karamouzos, V. (2021). Procalcitonin and sepsis in the Emergency Department: An update. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 25, 466–479.

109. Viguier, C., Arora, S., Gilmartin, N., Welbeck, K. & O’Kennedy, R. (2009). Mastitis detection: Current trends and future perspectives. *Trends Biotechnol.*, 27 (8), 486-493.

110. Washburn, S.P., White, S.L., Green, J.T., Jr. & Benson, G.A. (2002). Reproduction, mastitis, and body condition of seasonally calved Holstein and Jersey cows in confinement or pasture systems. *J. Dairy Sci.* 85, 105–111.
111. Whicher, J.T. & Westacott, C.I. (1992). *The acute phase response*. In: Whicher JT, Evans SW, (Ed.), *Biochemistry of Inflammation* (243-271). London: Kluwer Academic.
112. "WHO International Programme on Chemical Safety Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles" (1993). World Health Organization, Geneva.
<https://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc155.htm>
113. WHO International Programme on Chemical Safety. Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation. 2001.
<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm>
114. Wojdak-Maksymiec, K., Strabel, T., Szyda, J. & Mikolajczyk, K. (2012). Clinical mastitis and combined defensin polymorphism in dairy cattle, *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 11, 2230-2237. DOI: 10.3923/javaa.2012.2230.2237
115. Wyble, C.W., Hynes, K.L., Kuchibhotla, J., Marcus, B.C., Hallahan, D. & Gewertz, B.L. (1997). TNF alpha and IL-1 upregulate membrane-bound and soluble E-selectin through a common pathway. *J. Surg. Res.*, 73 (2): 107-112.
116. Yang, D., Biragyn, A., Kwak, L.W. & Oppenheim, J.J. (2002). Mammalian defensins in immunity: more than just microbicidal. *Trends Immunol*, 23, 291– 6. doi: 10.1016/S1471-4906(02)02246-9
117. Yuan, Y.G., Peng, Q.L. & Gurunathan, S. E. (2017). Effects of silver nanoparticles on multiple drug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* from mastitis-infected goats: An alternative approach for antimicrobial therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 18, 569.
118. Zasloff, M. (2002). Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*. 415, 389–95. doi: 10.1038/415389a

119. Zhao, B.C., Lin, H.C., Yang, D., Ye, X. & Li, Z.G. (2016). Disulfide Bridges in Defensins. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 16, 206-219.
120. Zanetti, M. (2004). Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. *Journal of Leukocyte Biology*, 75, 39–48. <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0403147>.
121. Zanetti, M. (2005). The role of cathelicidins in the innate host defenses of mammals. *Current Issues in Molecular Biology*, 7, 179–196.

BÖLÜM XI

Büyükbaş Hayvanlarda Sürü Takip Sistemleri ve Yenilikçi Sistemlerin Fertilite Üzerine Etkisi

Fatih Yücel¹
Fırat Can Temur²
İsmail İlker Kocaer³
Gökhan Bozkurt⁴

1. Giriş

Süt sığırcılığı, hayvancılık sektöründe ekonomik sürdürülebilirliği belirleyen en kritik üretim alanlarından biri olarak kabul edilmektedir (Walsh ve ark., 2011). Sürü yönetiminde

¹ Vet. Hek.Fatih YÜCEL Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Burdur /Türkiye ORCID: 0009-0008-3292-3391 mail: vethekfatihyucel@gmail.com

² Vet. Hek.Fırat Can TEMUR Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Burdur /Türkiye ORCID: 0009-0005-4836-3534 mail: firatcantemur07@gmail.com

³ Vet. Hek.İsmail İlker KOCAER Selçuk Üniversitesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı Konya /Türkiye ORCID: 0009-0007-5387-0375 mail: ilkerkocaer@atasancak.com.tr

⁴ Doç. Dr.Gökhan BOZKURT Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve jinekoloji Anabilim Dalı Burdur /Türkiye ORCID: 0000-0003-1837-4492 mail: gokhanbozkurt325@gmail.com

karşılaşılan başlıca sorunlardan biri ise, kızgınlık dönemlerinin zamanında ve doğru biçimde tespit edilememesidir (Roelofs ve ark., 2010). Kızgınlık (östrus) döneminde yapılan suni tohumlama uygulamalarının zamanlaması, kızgınlık dönemlerinin atlanmasıyla birlikte gebelik oranlarında düşüş görülmektedir (Knight, 2020).

Geleneksel kızgınlık tespit yöntemleri, çoğunlukla üretici gözlemlerine ve deneyimlerine dayalıdır ve sınırlı insan kaynağı ile büyük sürülerin yönetilmesinde yetersiz kalabilmektedir (Firk ve ark., 2002). Özellikle “gözle görülmeyen (sessiz) kızgınlık olguları” gibi davranışsal belirtilerin görülmediği durumlarda, klasik yöntemlerle doğru tespit oranı ciddi şekilde düşmektedir (Van Eerdenburg ve ark., 2002). Ayrıca gözlemci faktörü, çevresel stres etmenleri ve sürü büyüklüğü gibi değişkenler, klasik yöntemlerin güvenilirliğini sınırlandırmaktadır (Reith ve ark., 2017).

Bu bağlamda, tarım 4.0 ve dijitalleşme kavramlarının hayvancılık sektörüne entegrasyonu, kızgınlık tespiti başta olmak üzere birçok alanda otomatik sistemlerin yaygınlaşmasına yol açmıştır (Rutten ve ark., 2013). Geliştirilen sensör tabanlı teknolojiler ve yapay zekâ destekli karar sistemleri hem davranışsal hem de fizyolojik değişiklikleri gerçek zamanlı olarak izleyerek kızgınlık dönemlerini yüksek doğrulukla saptayabilmektedir (De Vries ve ark., 2023).

Pedometre, ivmeölçer, termal kamera, basınç sensörü, mikrofon tabanlı cihazlar ve vücut içi sensörler gibi teknolojiler sayesinde, ineklerdeki aktivite artışı, seslenme sıklığı, vücut sıcaklığı değişimleri gibi parametreler sürekli izlenebilmekte ve bu veriler yapay zekâ algoritmaları ile işlenerek östrus tahmini

yapılabilmektedir (Alsaad ve ark., 2015; Higaki ve ark., 2018; Wang ve ark., 2023). Bu teknolojiler yalnızca kızgınlık dönemlerinin tespitinde değil, aynı zamanda hayvan refahı, hastalıkların erken teşhisi ve yem davranışı gibi birçok parametrenin izlenmesinde de etkin bir biçimde kullanılmaktadır (Aquilani ve ark., 2022; Borchers ve ark., 2017).

Modern sistemlerin kullanımıyla birlikte, klasik gözlem yöntemlerinin sınırlılıkları aşılakta; fertilitte yönetiminde verimlilik, doğruluk ve sürdürülebilirlik sağlanmaktadır (Roelofs ve ark., 2010; Cabrera, 2014). Bu bağlamda, bu bitirme çalışmasında, kızgınlık tespitinde kullanılan geleneksel ve modern teknolojik yöntemler karşılaştırmalı olarak ele alınacak; sensör sistemlerinin işleyiş prensipleri, uygulama alanları ve reprodüktif performansa etkileri detaylı biçimde incelenecektir (Selvaggi ve ark., 2024).

2. Sürü Takip Sistemleri

2.1 Geleneksel Yöntemler

Geleneksel sürü yönetimi sistemlerinde sığırlarda kızgınlık tespiti, çoğunlukla doğrudan gözlem ve üretici deneyimine dayalı olarak gerçekleştirilmektedir . Kızgınlık belirtileri arasında diğer ineklerin üzerine atlama, atlamaya izin verme, huzursuzluk, vulva şişliği ve çara adı verilen berrak vajinal akıntı gibi davranışsal ve fizyolojik değişimler yer almaktadır. Bu belirtiler, özellikle sabah erken ve gece geç saatlerde belirgin hâle gelmekte, bu nedenle gözlemin gün içinde en az üç kez ve her biri en az 30 dakika olacak şekilde yapılması önerilmektedir (Güngör ve ark., 2006).

Kızgınlık tespiti için en güvenilir işaretlerden biri, ineğin üzerine atlama davranışına tepki vermeden durması, yani “standing

heat” olarak adlandırılan davranıştır (Reith ve ark., 2017). Ancak modern süt sığırı sürülerinde bu birincil belirtiyi gösteren inek oranının %50’nin altına düştüğü, dolayısıyla sadece gözlemlerle kızgınlık saptamanın yetersiz kalabileceği bildirilmiştir (Reith ve ark., 2017).

Sınırlı personel ve artan sürü büyüklüğü, gözleme dayalı kızgınlık tespiti yöntemlerinin başarısını azaltmakta, sonuçta kızgınlık dönemlerinin atlanmasıyla birlikte gebelik oranlarında düşüş görülmektedir (Britt ve ark., 1986). Gözlemin yapıldığı yüzeyin bile kızgınlık davranışlarını etkilediği, örneğin toprak zeminde östrus davranışlarının daha uzun sürdüğü ve daha sık gözlemlendiği gösterilmiştir (Britt ve ark., 1986). Buna karşılık beton zeminlerde hem mounting (atlama) hem de standing (durma) davranışlarında belirgin azalma yaşanmaktadır (Reith ve ark., 2017).

Geleneksel yöntemlerin bir başka zorluğu da “gözle görülmeyen (sessiz) kızgınlık olguları” adı verilen durumlardır; bu tür olgularda hayvan hormonal olarak kızgınlıkta olmasına rağmen tipik davranışsal belirtiler göstermeyebilir. Bu gibi durumlarda yalnızca gözlem yetersiz kalmakta ve hayvan kayıtlarının düzenli tutulması, geçmişteki döngülerin takibi gibi destekleyici yöntemlere başvurulması gerekmektedir (Güngör ve ark., 2006). Ayrıca, gözlemin etkili yapılabilmesi için ortam koşulları da kritik öneme sahiptir; sıcaklık, nem oranı ve barınak içi alan darlığı gibi faktörler kızgınlık davranışlarının baskılanmasına neden olabilir (Reith ve ark., 2017). Özellikle yaz aylarında ısı stresi altında kalan ineklerin kızgınlık süresi kısalmakta ve davranış şiddeti azalmaktadır (Brith ve ark., 1986).

Sonuç olarak, geleneksel yöntemlerle kızgınlık tespiti düşük maliyetli olmakla birlikte yüksek dikkat, deneyim ve zaman gerektirmektedir; ayrıca gözlem koşullarına, sürü yoğunluğuna ve hayvanın bireysel fizyolojik farklılıklarına bağlı olarak başarı oranı ciddi ölçüde değişmektedir (Reith ve ark., 2017). Bu nedenlerle, günümüzde geleneksel yöntemlerin tek başına kullanımı yetersiz kalmakta ve modern teknolojilerle desteklenmeleri gerekmektedir (Güngör ve ark., 2006).

2.2 Modern Teknolojik Yöntemler

2.2.1. Pedometreler

Pedometreler, sığırlarda kızgınlık dönemini saptamak amacıyla kullanılan en eski ve yaygın sensör tabanlı sistemlerden biridir (Roelofs ve ark., 2005). Bu cihazlar, hayvanların adım sayısını ve dolayısıyla genel hareketlilik düzeylerini ölçerek kızgınlık dönemine ait davranışsal artışları belirleme esasına dayanır (Brehme ve ark., 2008). Kızgınlık döneminde sığırların aktivitesinde ortalama %30 ile %393 arasında artış görüldüğü bildirilmektedir (Brehme ve ark., 2008).

Pedometrelerle yapılan kızgınlık tespitinde, hayvanın gün içinde yaptığı adım sayısındaki ani artışlar esas alınarak algoritmalar tarafından uyarı oluşturulur (Roelofs ve ark., 2005). Bu cihazlar genellikle hayvanın ön veya arka bacağına sabitlenerek kullanılır ve verileri belirli zaman aralıklarında kaydeder (Roelofs ve ark., 2005). Elde edilen veriler, önceki günlerin ortalama hareket düzeyleriyle karşılaştırılarak anormal artışlar analiz edilir ve bu artışlar potansiyel kızgınlık belirtisi olarak değerlendirilir (Roelofs ve ark., 2005).

Yeni nesil pedometre sistemleri, adım sayısının yanı sıra yürüyüş süresi, yatma-kalkma sıklığı ve hatta vücut sıcaklığı gibi parametreleri de izleyerek kızgınlık tespitinde doğruluğu artırmayı hedeflemektedir. RumiWatch gibi üç boyutlu ivmeölçer entegreli pedometreler, hayvanın davranışsal değişimlerini hassas bir şekilde analiz edebilecek algoritmalarla geliştirilmiştir .Geliştirilen algoritmalar, ayakta durma, yürüme, yatma gibi aktiviteleri yüksek doğrulukla ayırt edebilmekte ve klinik gözlemlerle karşılaştırıldığında %98'e varan güvenilirlik sunmaktadır (Alsaad ve ark., 2015).

Yapılan başka bir çalışmada, pedometreler ile elde edilen verilerin doğrudan mobil cihazlarla okunabilmesi ve cihazların IT altyapısı gerektirmeden çalışabilmesi, çiftçilerin bu sistemlere yönelmesini kolaylaştıran önemli faktörler arasında yer almaktadır. Araştırmada, çiftçilerin pedometre kullanımına yönelik istekliliği üzerinde fiyatlandırma, veri erişim kolaylığı ve cihazın sunduğu bilgi türü (örneğin kızgınlık tespiti) gibi parametrelerin belirleyici olduğu tespit edilmiştir (Selvaggi ve ark., 2024).

Pedometrelerin bir diğer önemli avantajı, gözleme dayalı yöntemlere kıyasla daha tutarlı veri sunmasıdır; örneğin klasik yöntemlerle yapılan gözlemlerde bazı gözle görülmeyen (sessiz) kızgınlık olgularının atlanması mümkünken, pedometreler bu dönemlerdeki davranışsal artışları tespit edebilmektedir (Roelofs ve ark., 2005). Bununla birlikte, çiftlikte kullanılan zemin tipi, sürü yoğunluğu ve hayvanların bireysel aktivite düzeyleri gibi çevresel ve biyolojik faktörler cihazın performansını etkileyebilmektedir (Brehme ve ark., 2008).

Sonuç olarak pedometreler, sığırlarda kızgınlık döneminin izlenmesinde etkin bir araç olmakla birlikte, doğru analiz algoritmaları ve kullanıcı dostu arayüzlerle desteklendiklerinde, fertilitte yönetimi açısından önemli avantajlar sağlamaktadır (Alsaad ve ark., 2015; Selvaggi ve ark., 2024).

2.2.2. İvmeölçerler

İvmeölçerler, sığırlarda kızgınlık döneminin belirlenmesi ve davranış temelli izlenmesi amacıyla yaygın biçimde kullanılan üç eksenli hareket sensörleridir (Benaissa ve ark., 2023). Bu sensörler hayvanın hareketlerini x, y ve z düzlemlerinde milisaniyelik hassasiyetle ölçerek yürüme, yatma, ayakta durma, geviş getirme ve benzeri davranışları sınıflandırabilir (Chang ve ark., 2022).

İvmeölçerler genellikle hayvanın kulak, boyun ya da bacak bölgesine entegre edilmekte olup, yerleştirildiği konuma göre davranış örüntülerinin algılanmasında farklı derecelerde başarı sağlamaktadır (Arablouei ve ark., 2024). Örneğin, boyun bölgesine takılan cihazlar geviş getirme ve yeme davranışlarını daha net izleyebilirken, bacak üzerindeki sensörler yatma ve adım atma gibi motor aktivitelere odaklanmaktadır (Benaissa ve ark., 2020).

Kızgınlık döneminde hayvanlarda artan aktivite seviyeleri, ivmeölçerler tarafından güvenilir şekilde algılanabilir ve bu değişimler genellikle kızgınlığın başlangıcına işaret etmektedir. CowManager gibi kulak etiketi tabanlı sistemlerde yüksek aktivite ile kulak sıcaklığında artış gibi biyometrik değişkenler de ölçülmekte, böylece kızgınlık tespiti daha hassas hâle getirilmektedir (Perez Marquez ve ark., 2023).

İvmeölçerlerle toplanan veriler sıklıkla makine öğrenimi algoritmaları ile analiz edilmekte, bu sayede davranış örüntüleri yüksek doğrulukla sınıflandırılabilir (Chang ve ark., 2022). Bu analizlerde destek vektör makineleri, karar ağaçları ve lineer diskriminant analiz gibi algoritmaların kullanıldığı; bireysel hayvana özel modellerin daha yüksek doğruluk sağladığı bildirilmiştir (Kour ve ark., 2021).

Bazı araştırmalarda ivmeölçer ile elde edilen davranışsal veriler, süt progesteron düzeyleri ile karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı korelasyonlar bulunduğu ortaya konmuştur. Bu bulgu, ivmeölçerlerin hormonal analizlere kıyasla daha pratik ve maliyet etkin bir alternatif sunduğunu göstermektedir (Perez Marquez ve ark., 2023).

İvmeölçerlerin veri toplama frekansı da tespit doğruluğunu etkilemektedir; örneğin 5 dakikalık örnekleme aralıklarının 1 saatlik aralıklara göre kızgınlık saptamada daha başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiştir (Smolik ve ark., 2024). Ayrıca, bazı çalışmalarda ivmeölçerlerin lokalizasyon sistemleriyle birleştirildiğinde, kızgınlık ve buzağılama gibi olayların tahmin doğruluğunun anlamlı şekilde arttığı da belirtilmiştir (Benaissa ve ark., 2020).

Sonuç olarak, ivmeölçer teknolojisi, hayvanların fizyolojik döngülerine dair davranışsal ipuçlarını izleyerek, kızgınlık döneminin erken ve güvenilir biçimde tespit edilmesine imkân tanımaktadır (Arablouei ve ark., 2024). Uygun sensör konumlandırması, yüksek örnekleme sıklığı ve etkili algoritmik analizle desteklendiğinde bu sistemler, süt sığırlarında fertilitite yönetiminde önemli avantajlar sağlamaktadır (Chang ve ark., 2022).

2.2.3. Basınç Sensörü- Heatwatch

HeatWatch, kızgınlık dönemindeki ineklerin üzerine binme (mounting) davranışlarını tespit eden ve bu sayede kızgınlığın başlangıcını doğru bir şekilde belirlemeye olanak tanıyan basınç sensörü tabanlı bir radyo telemetri sistemidir (Xu ve ark., 1998). Sistem, ineğin kuyruk sokumuna yerleştirilen bir basınç algılayıcı sensör aracılığıyla çalışır ve hayvanın üzerine başka bir hayvan bindiğinde oluşan mekanik basıncı elektronik sinyale dönüştürerek merkeze iletir (At-Taras ve ark.,2001).

Bu sistemin temel bileşenleri arasında, pil ile çalışan basınca duyarlı vericiler, sinyal alıcısı, veri tampon ünitesi ve analiz yazılımı yer alır (Xu ve ark., 1998). Basınç algılayıcı, ineğin sırt bölgesine (sacrum bölgesi) sağlam bir şekilde yapıştırılır ve ≥ 1 saniyelik bir binme davranışı meydana geldiğinde sinyal gönderir (At-Taras ve ark., 2001). Alıcı sistem, sinyalleri alarak bilgisayara iletir ve zaman, süre ve verici kimliğini içeren veriler analiz edilerek kızgınlık teşhisi konur (Xu ve ark., 1998).

HeatWatch sistemi ile bir ineğin kızgınlıkta olduğu kabul edilmesi için, 4 saatlik bir zaman dilimi içinde en az üç adet binme davranışı kaydedilmiş olmalıdır (At-Taras ve ark., 2001). Bu eşik değerin altındaki binmelerde, sistem ineği “şüpheli kızgınlık” listesine alır; böylece hem yüksek doğruluk hem de çiftçiye erken uyarı sağlanmış olur (Xu ve ark., 1998).

Sistemin en önemli avantajlarından biri, binme davranışlarını 7/24 kesintisiz olarak izleyebilmesi ve böylece gözleme dayalı yöntemlerin kaçırabileceği kızgınlık dönemlerini tespit edebilmesidir (At-Taras ve ark., 2001). Ayrıca, sistemin sinyal

aktarımı kablosuz olarak gerçekleştirildiği için geniş alanlı otlatma koşullarında da etkili çalışabilmektedir (Xu ve ark., 1998).

Çalışmalarda HeatWatch sisteminin östrus tespit etkinliği %91,7, doğruluğu ise %100 olarak bildirilmiştir; bu değerler, klasik görsel gözlem (tail painting + gözlem) yöntemiyle karşılaştırıldığında oldukça yüksek bir hassasiyet göstermektedir . Ayrıca sistemin kullanıldığı çiftliklerde, suni tohumlama başarısı da anlamlı düzeyde artmıştır ve en yüksek gebelik oranı, binme davranışından 12–18 saat sonra yapılan tohumlamalarda elde edilmiştir (Xu ve ark., 1998).

Bununla birlikte, sistemin etkinliği bazı teknik faktörlerden etkilenebilir. Örneğin, sensörün yerinden oynaması ya da tamamen düşmesi durumunda binme davranışı kaydedilemeyebilir; bu da sistemin gözden kaçırabileceği kızgınlıklara neden olabilir (At-Taras ve ark.,2001). Özellikle kızgınlık sürecinde fazla hareket eden veya kızgınlık davranışı düşük olan hayvanlarda, cihazın sık sık kontrol edilmesi önerilmektedir (Xu ve ark., 1998).

HeatWatch ayrıca, bireysel ineğe ait kızgınlık profillerinin oluşturulmasına imkân vererek fertilité yönetimini bireyselleştirme yönünde de önemli katkılar sunmaktadır (At-Taras ve ark., 2001). Bu özellik, özellikle büyük sürülerde suni tohumlama zamanlamasının optimizasyonu açısından önemlidir (Xu ve ark., 1998).

2.2.4. Vücut Sıcaklığı Sensörü

Vücut sıcaklığı sensörleri, hayvanların fizyolojik durumlarını izlemek amacıyla cilt yüzeyine yerleştirilen kablosuz cihazlardır. Miura ve arkadaşlarının Japonya’da yürüttüğü çalışmada, bu tür

sensörlerin ineklerde kuyruk altı bölgesine uygulanarak kızgınlık döneminin saptanmasında etkin olduğu gösterilmiştir (Miura ve ark., 2017).

Çalışmada kullanılan sensör, 2 dakikalık aralıklarla sıcaklık verilerini kaydeden bir termistörle donatılmış olup, 100 metre mesafeye kadar kablosuz veri aktarımı sağlayacak şekilde tasarlanmıştır. Sensör, hayvanın kuyruğuna elastik bantlarla sabitlenmiş ve yaklaşık 6 ay pil ömrü sunacak şekilde optimize edilmiştir. Bu sensörler, invaziv olmayan yapısı sayesinde vajinal sıcaklık ölçümüne göre daha az stres oluşturarak hayvan refahını da destekler (Miura ve ark., 2017).

Araştırmada, kızgınlık öncesi dönemde vücut yüzey sıcaklığında artış gözlemlenmiş ve bu değişimin luteinize edici hormon (LH) salınımı ile eşzamanlı gerçekleştiği belirlenmiştir. Ortalama $1.27 \pm 0,30$ °C'lik sıcaklık artışı, kızgınlığın başlamasından yaklaşık 2.4 saat önce ve ovulasyondan 26,9 saat önce kaydedilmiştir (Miura ve ark., 2017).

Bu sıcaklık verileri, çevresel ve sirkadiyen etkilerden arındırılarak "rezidüel sıcaklık" (residual temperature, RT) kavramı ile analiz edilmiş ve RT değerlerinin zaman içindeki dalgalanmasının kızgınlıkla doğrudan ilişkili olduğu ortaya konmuştur. RT analizine dayalı eşik değerler kullanılarak yapılan tahminlerde kızgınlık tespitinde %89'a varan duyarlılık ve %71'e ulaşan doğruluk elde edilmiştir (Miura ve ark., 2017).

Bu çalışma, vücut yüzey sıcaklığına dayalı kablosuz sensörlerin, büyükbaş hayvanlarda kızgınlık saptamasında

kullanılabilecek güvenilir ve etkili bir biyoteknolojik araç olduğunu göstermektedir (Miura ve ark., 2017).

2.2.5. Mikrofon Tabanlı Sistemler

Mikrofon tabanlı sistemler, süt sığırlarında kızgınlık (östrus) dönemini belirlemek amacıyla geliştirilen yenilikçi biyosensör teknolojilerindendir (Röttgen ve ark., 2020). Bu sistemler, dışı sığırların kızgınlık döneminde ortaya çıkan karakteristik ses değişimlerini analiz ederek, bireysel düzeyde kızgınlık tespiti yapabilmektedir (Schön ve ark., 2007). Kızgınlık döneminde seslenme sıklığında belirgin bir artış gözlenmiş ve bu artışın östrus zirvesiyle örtüştüğü ortaya konmuştur (Schön ve ark., 2007; Röttgen ve ark., 2020).

Grup hâlinde serbest dolaşan hayvanlar arasında bireysel tanımlamayı sağlamak amacıyla geliştirilen sistemler hem hava yoluyla hem de yapısal (vücut kaynaklı) sesleri aynı anda toplayarak bireysel çağrının kaynağını tanımlayabilmektedir (Röttgen ve ark., 2020). Bu sistemler, çağrının frekansı, süresi ve formant yapısını analiz ederek hangi hayvanın ses çıkardığını tespit edebilir (Green ve ark., 2018). Böylece birey bazında östrus döneminin tanımlanması mümkün olurken, aynı zamanda çiftlik yönetimi açısından inseminasyon zamanlaması daha verimli hâle gelmektedir (Wang ve ark., 2023).

Yeni geliştirilen çift kanallı mikrofon etiketleri, gürültülü çiftlik ortamlarında dahi yüksek doğrulukla östrus çağrılarını filtreleyip analiz edebilmektedir (Wang ve ark., 2023). Bu amaçla yönlü ve yönsüz mikrofon içeren bir etiket tasarlamış; makine öğrenimi algoritmalarıyla (özellikle Geriye Yayılım Sinir Ağı)

%97,6'ya varan doğrulukla kızgınlık tespiti gerçekleştirmiştir. Bu gelişmeler, mikrofon tabanlı sistemlerin pedometre gibi klasik yöntemlere göre daha erken ve hassas kızgınlık belirleme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (Wang ve ark., 2023).

Sığırların sesleri yalnızca üreme davranışı değil, aynı zamanda duygusal durumlar hakkında da bilgi taşımaktadır. Özellikle açık ağızla çıkan yüksek frekanslı çağrılar, stres, izolasyon gibi olumsuz duygusal durumlarla ilişkilidir ve bu çağrılar bireysel tanımlamaya uygun “akustik parmak izi” niteliği taşır. Bu özellik, bireysel refah takibinin yanı sıra fertlileyle yakından ilişkili olan stres faktörlerinin izlenmesini de mümkün kılar (Gavojdian ve ark., 2024).

Mikrofon tabanlı sistemler, ses verilerini ivmeölçer, sıcaklık sensörü ve pedometre gibi diğer sensör verileriyle entegre ederek daha güvenilir bir kızgınlık tahmini sağlamaktadır (Green ve ark., 2018). Bu çoklu sensör verilerinin analizi, özellikle gözle görülmeyen (sessiz) kızgınlık olguları tespitinde önemli avantajlar sunmaktadır (Röttgen ve ark., 2020).

Ayrıca, sığırların bireysel olarak ayırt edilebilen çağrılar üretmesi, ses analizine dayalı otomasyonun sürü büyüklüğü artsa bile etkili bir şekilde uygulanabileceğini göstermektedir (Gavojdian ve ark., 2024). Bu yöntem, yalnızca üreme yönetimini değil, aynı zamanda genel sürü refahını da izleyebilecek potansiyele sahiptir (Green ve ark., 2018).

Sonuç olarak, mikrofon tabanlı sistemler hem kızgınlık tespitinin doğruluğunu artırmakta hem de fertlileyi etkileyen stres faktörlerinin izlenmesine olanak tanımaktadır. Bu teknolojinin, ileri düzey süt sığırcılığı sistemlerinde yaygın kullanımı, üreme başarısını

önemli ölçüde artırabilir (Wang ve ark., 2023; Gavojdian ve ark., 2024).

2.3 Fizyolojik ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Takip

2.3.1. Vajinal ve Vücut İçi Sensörler

Vajinal ve vücut içi sensörler, süt sığırlarında kızgınlık (östrus) tespitinin hassasiyetini artırmak, gözle görülmeyen (sessiz) kızgınlık olguları belirlemek ve fertilité yönetimini optimize etmek amacıyla geliştirilen ileri biyosensör sistemleridir (Ferreira ve ark., 2025). Bu sensörler genellikle vajinal kanal içerisine ya da rumen gibi vücut boşluklarına yerleştirilerek sıcaklık, iletkenlik, pH, hareket gibi fizyolojik verileri doğrudan ölçmekte ve bu verileri kablolu olarak analiz sistemlerine aktarmaktadır (Andersson ve ark., 2016).

Östrus döneminde vajinal sıcaklıkta ani artışlar ve mukozal iletkenlikte belirgin düşüşler meydana gelir. Bu parametrelerin birlikte ölçülmesi, tek başına sıcaklık veya iletkenlik ölçümüne kıyasla çok daha doğru sonuçlar vermektedir. Higaki ve arkadaşlarının (2018) gerçekleştirdiği bir çalışmada, 17 inek üzerinde sürekli olarak ölçülen vajinal sıcaklık (VT) ve vajinal iletkenlik (VC) verileri, östrus öncesi progesteron düzeyinin düşmesi ve LH dalgasının başlamasıyla paralel olarak değişim göstermiştir. Bu fizyolojik veriler, denetimli makine öğrenme algoritmaları (özellikle yapay sinir ağı) kullanılarak analiz edildiğinde %94'ün üzerinde hassasiyetle östrus tespiti sağlanmıştır (Higaki ve ark., 2018).

Kitwood ve arkadaşları (1993) tarafından yürütölen başka bir deneyde ise vajinal mukusun elektriksel empedansında östrus

döneminde anlamlı bir azalma olduğu belirlenmiştir. Çalışmada kullanılan empedans ölçüm cihazı, vajinal kanal boyunca farklı derinliklerden veri toplamış ve 15–20 cm derinliğinde ölçülen minimum empedans değerlerinin östrusun güvenilir bir göstergesi olduğu gösterilmiştir. Bu sistem sayesinde, yalnızca davranışsal gözleme dayalı yöntemlerle tespit edilemeyen ek östrus olayları da belirlenebilmiştir (Kitwood ve ark., 1993).

Andersson ve arkadaşları (2016) tarafından geliştirilen kablosuz vajinal sensör, sıcaklık, iletkenlik ve hareket gibi üç farklı parametreyi aynı anda ölçebilmekte, bu sayede klasik sistemlerin karşılaştığı yanlış pozitif ve negatif oranlarını düşürmektedir. Söz konusu cihaz, hayvanın vajinal kanalına yerleştirildikten sonra haftalarca enerji tüketimini minimize ederek çalışabilmekte ve veri iletimini kesintisiz sürdürebilmektedir. Bu sayede hem küçük ölçekli hem de geniş alanlara yayılmış çiftliklerde etkin bir kullanım imkânı sunmaktadır (Andersson ve ark., 2016).

Ferreira ve arkadaşları (2025), güncel bir derleme çalışmasında vücut içi sensörlerin yalnızca kızgınlık takibinde değil, aynı zamanda sindirim sağlığı, iç sıcaklık ve metabolik denge gibi çok sayıda biyobelirtecin izlenmesinde de kullanılabileceğini belirtmektedir. Özellikle rumene yerleştirilen bolus sensörler, ısı değişimlerinden çevresel etkilenmelerden izole olduğu için vücut iç sıcaklığını en doğru şekilde yansıtmaktadır. Bu sistemler, aynı zamanda pH, su alımı, hareket ve rumen fonksiyonlarını da izleyerek hayvanın genel sağlığına ilişkin erken uyarı sağlayabilmektedir (Ferreira ve ark., 2025).

Vajinal ve rumen sensörlerin bir diğer önemli avantajı da davranışsal gözlem gerektirmemeleridir. Özellikle büyük sürülerde gözlem süresinin sınırlı olması ya da hayvanların sınırlı alanda tutulmaları gibi durumlar, klasik yöntemlerin etkinliğini azaltmaktadır. Oysa bu iç sensörler, hayvanın davranışına değil doğrudan biyolojik tepkilerine odaklandıkları için gözle görülmeyen (sessiz) kızgınlık olguları da başarıyla tespit edilmesine olanak tanımaktadır (Higaki ve ark., 2018; Andersson ve ark., 2016).

Sonuç olarak, vajinal ve vücut içi sensörler, geleneksel kızgınlık tespit yöntemlerine kıyasla daha yüksek doğruluk, düşük iş gücü ihtiyacı ve erken teşhis olanağı sağlayarak fertlitye artırmakta ve üreme yönetimini optimize etmektedir. Bu sistemlerin gelişen yapay zekâ algoritmalarıyla entegre edilmesi, gelecekte daha hassas ve bireyselleştirilmiş hayvan yönetim sistemlerinin temelini oluşturacaktır (Ferreira ve ark., 2025).

2.3.2. Termal Kameralar ile Kızgınlık Tespiti

Termal kameralar (infrared thermography – IRT), süt sığırlarında östrus dönemine özgü vücut sıcaklığı değişimlerinin temassız şekilde saptanmasına imkân tanıyan, invazif olmayan görüntüleme sistemleridir (Perez Marquez ve ark., 2021). Canlı organizmalar kızılötesi (IR) dalga boyunda ısı yayar; termal kameralar bu radyasyonu algılayarak deri yüzeyinde sıcaklık farklılıklarını milimetrik düzeyde haritalayabilir (Talukder ve ark., 2015).

Kızgınlık döneminde östrojen hormonunun etkisiyle vulva bölgesinde hiperemi ve vazodilatasyon oluşur, bu da bölgesel sıcaklığın artmasına yol açar. Perez Marquez ve arkadaşlarının

(2019) çalışmasında, kızgınlık öncesi 48 saat içinde vulva, yanak, ense ve kuyruk başı gibi anatomik bölgelerde 0,3°C ile 1,2°C arasında sıcaklık artışı gözlenmiştir . Aynı çalışmada, bu termal değişimlerin 24 saat öncesinden tespit edilmesi sayesinde ovulasyonun zamanlamasına dair erken uyarı üretilebildiği belirtilmiştir (Perez Marquez ve ark., 2019).

Talukder ve arkadaşları (2015) ise, farklı vücut bölgelerinin termal hassasiyetini karşılaştırmış ve vulva bölgesinin ovulasyon tahmininde en yüksek özgüllüğe (%80), ancak nispeten düşük duyarlılığa (%21) sahip olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, pratikte vulva sıcaklığının ölçümünde kuyruk örtüsünün kaldırılması ve dışkı kalıntılarının temizlenmesi gibi işlemlerle ölçüm güvenilirliği artırılabilir (Talukder ve ark., 2015).

Perez Marquez ve arkadaşlarının (2021) gerçekleştirdiği çalışmada, termal ölçümler kızgınlık davranışlarıyla (özellikle kuyruk ve kalça hareketleri) birlikte değerlendirildiğinde, yalnız başına termal veriden daha yüksek doğrulukla östrus tespiti sağlandığı gösterilmiştir. Çalışmada, vulva bölgesi (özellikle kuyruk örtüsüz bölge- Vnotail) PM süt sağımından sonra ölçülen kalıntı sıcaklık değerlerinin (Residual IR), en yüksek özgüllük (%97) ve pozitif öngörü değeri (%90) sunduğu rapor edilmiştir (Perez Marquez ve ark., 2021).

Bununla birlikte, el tipi termal kameraların açısı, mesafe ve ortam ısısı gibi değişkenlere bağlı olarak sonuçlarında sapmalar oluşabileceği belirtilmiş ve bu nedenle standardize edilmiş ölçüm protokollerinin kullanılması gerektiği vurgulanmıştır (Talukder ve ark., 2015). Özellikle serbest ahır sistemlerinde hayvanların

hareketliliği ve dışkı kirliliği gibi faktörler, IRT'nin doğruluğunu etkileyebilir; ancak bağlamalı sistemlerde yapılan çalışmalarda daha stabil ve tekrar edilebilir sonuçlar elde edilmiştir (Perez Marquez ve ark., 2019).

Sonuç olarak, termal kameralar süt sığırlarında östrus tespitinde davranışsal gözlem eksikliklerini tamamlayan, temassız ve biyofiziksel temele dayanan önemli bir teknolojidir. Bu sistemlerin sensör tabanlı veri analiz sistemlerine entegrasyonu ile doğru zamanlı suni tohumlama olanakları artmakta ve fertilitite yönetimi optimize edilmektedir (Perez Marquez ve ark., 2021; Talukder ve ark., 2015).

2.3.3. Yapay Zekâ Makine Öğrenmesi ile Kızgınlık ve Fertilitite Tahmin

Yapay zekâ (YZ) ve makine öğrenmesi (MÖ), modern süt sığırcılığında fertilitite yönetimini daha öngörülebilir ve veriye dayalı hale getiren yenilikçi teknolojiler arasında öne çıkmaktadır (De Vries ve ark., 2023). Bu yaklaşımlar, klasik gözlemsel yöntemlerin ötesine geçerek süt verimi, vücut kondisyon skoru, yeme erişim, süt bileşimi, yürüyüş paterni gibi çok çeşitli veri kaynaklarını analiz ederek hayvan bazlı östrus tahminleri yapabilmektedir (Distant ve ark., 2025).

Makine öğrenmesi algoritmaları, bu karmaşık veri setlerinden desen öğrenerek tohumlama başarısını tahmin etmeyi amaçlamaktadır (Lou ve ark., 2024). Mid-infrared (MIR) spektroskopisiyle sütten elde edilen veri setleri, ineklerin fizyolojik durumuna dair hassas bilgiler sunmakta ve bu bilgiler tohumlama

öncesi gebe kalma olasılığını belirlemede kullanılmaktadır (Hempstalk ve ark., 2015).

Barden ve ark. (2024), Birleşik Krallık'ta 108 süt çiftliğinden toplanan verilerle XGBoost algoritması kullanarak her bir tohumlamanın gebelikle sonuçlanma olasılığını tahmin etmeyi amaçlamışlardır. Model, nullipar, primipar ve multipar inek grupları üzerinde ayrı ayrı çalıştırılmış ve ECE (expected calibration error) değerlerinin kabul edilebilir düzenlerde olduğu bildirilmektedir (Barden ve ark., 2024).

Yapay zekaya dayalı modellerin başarısı, sadece tahmin doğruluğuyla değil, aynı zamanda öğrenilen modelin karar verme sürecine dair sağladığı yorumlanabilirlikle de önem kazanmaktadır. Özellikle random forest, support vector machine (SVM) ve PLS-DA gibi yöntemler, süt MIR spektrumları ve çiftlik verileri ile kullanıldığında östrus tahmini ve tohumlama zamanlaması için başarılı sonuçlar vermektedir (Lou ve ark., 2024; Mahato ve ark., 2024).

Ayrıca, yüz tanıma, yürüme paterni, kuyruk hareketleri gibi verilerin bilgisayarla görü ve derin öğrenme teknikleriyle analiz edilmesi sayesinde ineklerin bireysel davranış örüntülerine göre östrus tahmini yapılabilmektedir (Mahato ve ark., 2024). Bu bireyselleştirilmiş yaklaşım hem hayvan refahını hem de reproduktif verimliliği optimize etme potansiyeli taşımaktadır.

Sonuç olarak, yapay zekâ destekli tahmin modelleri, klasik gözlemsel ve istatistiksel yöntemlerin ötesine geçerek süt sığırcılığında östrus zamanlaması, gebelik olasılığı ve hedefli

çiftleştirme kararlarını daha bilinçli hale getirmektedir (De Vries ve ark., 2023; Distant ve ark., 2025; Barden ve ark., 2024).

3. Kızgınlık Takibi ve Otomatik Tespit Sistemleri

3.1. Klasik Kızgınlık Tespit Yöntemleri

Klasik kızgınlık tespiti, süt sığırlarında fertilite yönetiminin temel taşlarından birini oluşturur ve genellikle davranışsal gözlem ile referans testleri gibi yöntemlere dayanır (Firk ve ark., 2002). Bu yöntemler, teknolojik sistemlerin yaygınlaşmasından önce, çiftliklerde kızgınlık döngüsünü belirlemek için temel başvuru araçları olmuştur (Roelofs ve ark., 2010).

Davranışsal gözlem yöntemi, ineklerin kızgınlık esnasında sergilediği belirgin davranışların izlenmesine dayanır. En güvenilir kızgınlık belirtisi, hayvanın üzerine çıkılmasına izin vermesi yani "standing heat" durumudur (Roelofs ve ark., 2010). Bunun yanında, kuyruk kaldırma, huzursuzluk, diğer hayvanları koklama, çene dayama ve anırma gibi ikincil belirtiler de gözlemlenebilir (Firk ve ark., 2002). Ancak bu belirtiler her hayvanda net şekilde görülmeyebilir; Van Eerdenburg ve ark. (2002), gözlem yapılan sürülerin %50'sinde ineklerin hiç ayağa kalkma davranışı göstermediğini bildirmiştir.

Bu yöntemin başarısı, gözlem süresi ve sıklığı ile doğrudan ilişkilidir. Sabah ve akşam olmak üzere günde en az üç kez 30 dakikalık gözlemler önerilmekte, ancak bu pratik ticari çiftliklerde nadiren uygulanabilmektedir (Firk ve ark., 2002). Ayrıca, gözlemcinin deneyimi ve dikkat düzeyi gibi insan faktörleri de hata payını artırmaktadır (Roelofs ve ark., 2010).

Referans testleri, kızgınlığın varlığını doğrulamak veya davranışsal gözlemleri desteklemek amacıyla kullanılan yöntemlerdir. Bunlar arasında progesteron düzeylerinin ölçülmesi, ultrasonografik incelemeler, vaginal mukus direnci ölçümleri ve vücut sıcaklığı takibi gibi testler yer alır. Progesteron seviyesi düşüken başlayan ve daha sonra hızla yükselen bir hormonal profil, başarılı ovulasyonun işareti olarak kabul edilir (Firk ve ark., 2002).

Van Eerdenburg ve ark. (2002), davranış puanlaması ile ovulasyon zamanı arasında anlamlı bir ilişki kurmuş ve özellikle yüksek davranış puanı toplayan ineklerin çoğunun 24 saat içinde ovulasyon gösterdiğini bildirmiştir. Buna karşılık, 24 saatten sonra ovulasyon gösteren ineklerin gebelik oranı yalnızca %15 olarak bulunmuştur (Van Eerdenburg ve ark., 2002).

Her ne kadar klasik yöntemler uzun süredir kullanılmakta olsa da gözle görülmeyen (sessiz) kızgınlık olguları, tespit oranlarını ciddi şekilde düşürmektedir. Roelofs ve arkadaşları (2010), modern süt sığırı ırklarında, yüksek süt veriminin estrus davranışlarını baskılayabileceğini ve bunun da klasik yöntemlerin güvenilirliğini sınırladığını belirtmiştir. Bu nedenle klasik yöntemler günümüzde genellikle otomatik sistemlerin doğrulama aracı olarak kullanılmakta, tek başlarına yeterli görülmemektedir (Roelofs ve ark., 2010; Firk ve ark., 2002).

3.2. Otomatik Kızgınlık Tespit Sistemleri (AED)

3.2.1. Heatime, SenseHub ve CowManager Sistemlerinin Çalışma Prensibi

Heatime sistemi, kızgınlık döneminde artan fiziksel aktiviteyi algılamak amacıyla ineklerin boynuna takılan ivmeölçer tabanlı

sensörler kullanır. Sistem, hayvanın aktivite düzeyindeki ani artışları kaydederek potansiyel östrus dönemlerini belirler ve bu veriler bilgisayarlı analizlerle bir aktivite piki olarak değerlendirilir. Heatime, özellikle 6–8 saatlik aktivite süresi ve sınır değer üzerinde oluşan piklerde estrus tespit doğruluğunu %87,5’e kadar çıkartabilmektedir (Aungier ve ark., 2012).

SenseHub, kulak etiketi veya boyun tasması şeklinde takılan akıllı sensörler aracılığıyla aktivite, geviş getirme, yeme davranışı ve vücut sıcaklığı gibi parametreleri izler. Bu sistem, kızgınlık tespiti amacıyla ineklerin davranış örüntülerini analiz ederek olası östrus periyotlarını yüksek doğrulukla belirleyebilir (Knight, 2020). SenseHub, aynı zamanda sürü yönetim yazılımıyla entegre çalışarak çiftçilere erken uyarı sağlar ve reprodüktif verimliliği artırmayı hedefler (Aquilani ve ark., 2022).

CowManager, kulağa takılan ivmeölçerli elektronik etiketlerle çalışan bir sistem olup, ineklerin yeme, geviş getirme ve aktivite gibi davranışlarını gerçek zamanlı olarak takip eder. Sistem, özellikle “yüksek aktivite” durumlarını östrus göstergesi olarak sınıflandırmakta ve bu verileri çiftçi ekranlarına anlık olarak aktarmaktadır. CowManager, kızgınlık dışında sağlık ve beslenme davranışlarını da analiz ederek hastalıkların erken tanısını mümkün kılar (Reynolds ve ark., 2019).

Üç sistemin ortak noktası, kızgınlık sırasında fiziksel aktivite artışına dayalı verileri analiz ederek suni tohumlama zamanlamasını optimize etmeleridir. Ancak farklı sensör yerleşimleri (boyun, kulak), kullanılan algoritmalar ve ek fonksiyonlar (örneğin ruminasyon, sıcaklık takibi) bakımından sistemler arasında

farklılıklar bulunmaktadır (Valenza ve ark., 2012; Gaude ve ark., 2017). Bu sistemlerin kullanımı hem iş gücünü azaltmakta hem de reproduktif başarı oranlarını artırarak ekonomik verimliliğe katkı sağlamaktadır (Knight, 2020).

3.2.2. Kullanılan Parametreler

Otomatik kızgınlık tespit sistemleri (AED), sığırlarda kızgınlık dönemine özgü davranışsal ve fizyolojik değişimleri sürekli izleyerek belirleme amacı taşır (Higaki ve ark., 2018). Bu sistemlerde en yaygın kullanılan parametrelerden biri hareketlilik artışıdır (Walker ve ark., 1977). Kızgınlık döneminde ineklerde adım sayısı ve fiziksel aktivite düzeyinde önemli oranda artış meydana gelir; bazı çalışmalarda bu artış %200 ile %300 arasında bildirilmiştir (Walker ve ark., 1977). Bu parametre, pedometre ve ivmeölçer sensörleri kullanılarak otomatik sistemlerle yüksek doğrulukta saptanabilmektedir (Gaude ve ark., 2021).

Bir diğer önemli davranışsal gösterge durma kabulü (standing to be mounted) davranışdır. Bu davranış kızgınlığın doğrudan belirtisi olup, görsel tespit yöntemlerinde en yüksek kızgınlık puanını alır ve genellikle altın standart kabul edilir (Röttgen ve ark., 2018). Bu davranış basınç sensörleriyle donatılmış tasmalar veya sırt etiketleriyle otomatik olarak tespit edilebilmektedir (Higaki ve ark., 2018).

Vokalizasyon (sesli iletişim), kızgınlık döneminde artış gösteren bir diğer önemli davranışsal parametredir. Holstein düveler üzerinde yapılan çalışmalarda, kızgınlık tepe noktasına yakın zaman diliminde vokalizasyon sıklığında anlamlı artış saptanmıştır

(Röttgen ve ark., 2018). Bu değişim, ses sensörleri ile saptanarak kızgınlığın tespiti için kullanılabilmektedir (Gaude ve ark., 2021).

Kızgınlık döneminde geviş getirme süresinde azalma olduğu da belirlenmiştir. Bir çalışmada, kızgınlık gününde ineklerin geviş getirme süresinde ortalama %17 oranında azalma saptanmış, bu değer bazı bireylerde %24'e kadar çıkmıştır. Bu değişim, artan aktiviteye ve azalan yem alımına bağlı olarak yorumlanmaktadır (Reith ve Hoy, 2012).

Vücut sıcaklığı değişimi, kızgınlık döneminin fizyolojik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Vajinal sıcaklık, kızgınlık öncesinde artış göstermekte ve hormon düzeyleri ile korelasyon göstermektedir. Geliştirilen vajinal sensörler sayesinde bu parametre sürekli olarak izlenebilmekte ve kızgınlık tespiti için güvenilir veriler sağlamaktadır (Higaki ve ark., 2018).

Sonuç olarak, bu parametrelerin her biri tek başına anlamlı bilgiler sunarken, birlikte değerlendirilmesi durumunda kızgınlık tespitinde duyarlılık ve özgüllük önemli ölçüde artmaktadır (Röttgen ve ark., 2018; Higaki ve ark., 2018).

4. Yenilikçi Sistemlerin Fertiliteye Etkisi

4.1. Otomatik Kızgınlık Tespit Sistemlerinin Fertilité Performansına Etkisi

Süt sığırlarında fertilité performansı, işletmelerin verimliliğini ve ekonomik sürdürülebilirliğini doğrudan etkileyen kritik bir faktördür (Walsh ve ark., 2011). Kızgınlık döneminin zamanında ve doğru biçimde tespiti, tohumlamanın başarı oranını artırarak gebelik sürecini hızlandırır. Otomatik kızgınlık tespit sistemleri, ineklerin davranışsal ve fizyolojik verilerini gerçek zamanlı izleyerek, gözle

tespiti zor olan gözle görülmeyen (sessiz) kızgınlık olgularını bile saptayabilmektedir (Roelofs ve ark., 2010). Bu sistemler sayesinde insan kaynaklı gözlem hataları azalmakta, tohumlama zamanlaması daha isabetli yapılmaktadır (Walsh ve ark., 2011).

Doğru zamanlamayla yapılan tohumlamalar sayesinde hem doğum aralıkları kısalmakta hem de sürü başına düşen yavru sayısı artmaktadır (Roelofs ve ark., 2010). Aynı zamanda iş gücü ihtiyacı azalmakta ve veteriner müdahalesi gibi dışsal maliyetler düşmektedir (Walsh ve ark., 2011). Bu teknolojiler yalnızca fertilitate performansını değil, işletmenin genel üretim ve sağlık yönetimi başarısını da doğrudan desteklemektedir (Roelofs ve ark., 2010).

4.2. Yapay Zekâ ve Veri Analitiği Tabanlı Karar Destek Sistemleri

Modern süt sığırcılığında, büyük miktarda sensör verisinin toplanması ve anlamlı hale getirilmesi, yapay zekâ (YZ) ve veri analitiği tabanlı sistemlerin önemini artırmaktadır (Rutten ve ark., 2013). Bu sistemler, aktivite, vücut sıcaklığı, geviş süresi gibi çoklu parametreleri aynı anda değerlendirerek kızgınlık tespiti ve tohumlama zamanlaması gibi kararları otomatikleştirir (Borchers ve ark., 2017). Makine öğrenimi algoritmaları sayesinde geçmiş veriler analiz edilerek östrus tahmini yapılabilir ve her hayvan için bireyselleştirilmiş yönetim stratejileri oluşturulabilir (Rutten ve ark., 2013).

Bu tür karar destek sistemleri yalnızca kızgınlık değil, fertilitateyle ilişkili genel sağlık durumunun izlenmesini de sağlar (Borchers ve ark., 2017). Böylece sadece yüksek doğrulukla kızgınlık saptanmaz, aynı zamanda reproduktif kayıpların erken

önlenmesine katkı sunulur (Rutten ve ark., 2013). Yapay zekâ uygulamaları, özellikle yüksek verimli sürülerde gözlem eksikliğini telafi ederek, tohumlama başarısını ve gebelik oranlarını dolaylı olarak iyileştirme potansiyeline sahiptir (Borchers ve ark., 2017).

4.3. Teknolojik Uygulamaların Ekonomik ve Reprodüktif Kazanımları

Süt sığırcılığında teknolojik uygulamalar, özellikle otomatik kızgınlık tespit sistemleri (AOD) ve zamanlanmış suni tohumlama programlarının entegre edilmesi hem ekonomik verimliliği hem de reprodüktif başarıyı artıran stratejik araçlardır (Adenuga ve ark., 2020). Bu teknolojilerin uygulanması, sığırlarda kızgınlık dönemlerinin daha hassas ve zamanında tespitiyle doğrudan gebelik oranlarının artmasına ve doğumlar arası sürenin azalmasına katkı sağlar. Artan gebelik oranı, laktasyon eğrisinin en verimli döneminde daha fazla sayıda hayvanın yer almasına olanak tanır ve bu da birim başına süt üretimini yükseltir (Cabrera ve ark.,2014).

Ekonomik açıdan bakıldığında, AOD sistemleri ve benzeri dijital yönetim araçları ilk yatırım maliyeti yüksek sistemler olsa da zaman içinde iş gücü ihtiyacını azaltmaları, süt geliri üzerindeki yem maliyetini optimize etmeleri ve erken gebelik teşhisiyle tedavi maliyetlerini düşürmeleri sayesinde yatırımın geri dönüşünü sağlar (Adenuga ve ark., 2020). Ayrıca, reprodüktif performanstaki artış, buzağı satışları ve sürü yenileme stratejileri açısından da doğrudan kazanç yaratmakta; bu durum özellikle yüksek üretimli işletmelerde agresif sürü yönetimi kararlarının alınmasına olanak sunmaktadır (Cabrera,ve ark., 2014). Sonuç olarak, teknolojik uygulamaların verimli kullanımı, yalnızca teknik performansı değil, aynı zamanda

işletmenin uzun vadeli finansal istikrarını da güçlendirmektedir (Adenuga ve ark., 2020).

5. Sonuç

Süt sığırıcılığında verimliliğı etkileyen en kritik faktörlerden biri, kızgınlık dönemlerinin doğru ve zamanında tespit edilmesidir. Geleneksel yöntemler uzun yıllardır kullanımda olmakla birlikte, artan sürü büyüklükleri, gözlemciye bağılı hata payları ve gözle görülmeyen (sessiz) kızgınlık olguları nedeniyle bu yöntemler tek başına yeterli olmaktan çıkmıştır. Özellikle süt verimi yüksek ineklerde davranışsal belirtilerin baskılanması, klasik tespit yöntemlerinin doğruluğunu ciddi ölçüde sınırlandırmaktadır.

Bu gereksinimlerden hareketle geliştirilen sensör tabanlı sistemler, kızgınlık döneminde ortaya çıkan davranışsal ve fizyolojik değişimleri yüksek hassasiyetle izleyebilmekte ve elde edilen verileri analiz ederek çiftçiye erken ve doğru bilgi sunabilmektedir. Pedometre, ivmeölçer, termal kamera, basınç sensörü, mikrofon ve vücut içi sensörler gibi çeşitli teknolojik araçlar, kızgınlık belirtilerini otomatik olarak izleyerek klasik yöntemlerde karşılaşılan pek çok sınırlılığı ortadan kaldırmaktadır. Bu sistemlerin etkinliğı, özellikle yapay zekâ ve makine öğrenimi algoritmalarıyla entegre edildiğinde önemli ölçüde artmakta ve bireyselleştirilmiş sürü yönetimi olanakları sunmaktadır.

Çalışma kapsamında değerlendirilen sistemler, sadece kızgınlık tespitiyle sınırlı kalmayıp aynı zamanda hayvan sağığı, refahı ve genel üretim verimliliğine yönelik kapsamlı çözümler de sunmaktadır. Bu durum, modern süt sığırıcılığı işletmeleri için hem

reprodüktif başarıyı artırmakta hem de iş gücünden tasarruf sağlamakta, böylece ekonomik sürdürülebilirliği güçlendirmektedir.

Sonuç olarak, geleneksel yöntemlerin modern teknolojik uygulamalarla desteklenmesi, süt sığırlarında üreme yönetimini optimize etmenin anahtarı olarak öne çıkmaktadır. Bu entegrasyon, hem bireysel hayvan bazında doğru kararlar alınmasına olanak tanımakta hem de sürü genelinde yüksek verimliliği mümkün kılmaktadır. Gelecekte, bu sistemlerin daha da gelişerek yapay zekâ temelli bütünleşik karar destek platformlarına dönüşmesi beklenmekte; böylece çiftlik yönetiminde dijitalleşmenin daha yaygın ve etkin bir şekilde kullanılması öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

Adenuga, A. H., Jack, C., Olagunju, K. O., & Ashfield, A. (2020). Economic viability of adoption of automated oestrus detection technologies on dairy farms: A review. *Animals*, 10(7), 1241

Alsaad, M., Niederhauser, J. J., Beer, G., Zehner, N., Schuepbach-Regula, G., & Steiner, A. (2015). Development and validation of a novel pedometer algorithm to quantify extended characteristics of the locomotor behavior of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 98(9), 6236-6242.

Andersson, L. M., Okada, H., Miura, R., Zhang, Y., Yoshioka, K., Aso, H., & Itoh, T. (2016). Wearable wireless estrus detection sensor for cows. *Computers and Electronics in Agriculture*, 127, 101-108.

Aquilani, C., Confessore, A., Bozzi, R., Sirtori, F., & Pugliese, C. (2022). Precision Livestock Farming technologies in pasture-based livestock systems. *Animal*, 16(1), 100429.

Arablouei, R., Bishop-Hurley, G. J., Bagnall, N., & Ingham, A. (2024). Cattle behavior recognition from accelerometer data: Leveraging in-situ cross-device model learning. *Computers and Electronics in Agriculture*, 227, 109546.

Arshad, M. F., Burrai, G. P., Varcasia, A., Sini, M. F., Ahmed, F., Lai, G., ... & Parpaglia, M. L. P. (2024). The groundbreaking impact of digitalization and artificial intelligence in sheep farming. *Research in Veterinary Science*, 105197.

At-Taras, EE, & Spahr, SL (2001). Elektronik ısı dağılımı dedektörü ve elektronik aktivite etiketi ile süt sığırlarında östrusun tespiti ve karakterizasyonu. *Süt Bilimi Dergisi* , 84 (4), 792-798.

Aungier, S. P. M., Roche, J. F., Sheehy, M., & Crowe, M. A. (2012). Effects of management and health on the use of activity monitoring for estrus detection in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 95(5), 2452-2466.

Aungier, S. P. M., Roche, J. F., Sheehy, M., & Crowe, M. A. (2012). Effects of management and health on the use of activity monitoring for estrus detection in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 95(5), 2452-2466.

Barden, M., Hyde, R., Green, M., Bradley, A., Can, E., Clifton, R., ... & O'Grady, L. (2024). Development and evaluation of predictive models for pregnancy risk in UK dairy cows. *Journal of dairy science*, 107(12), 11463-11476.

Benaissa, S., Tuytens, F. A. M., Plets, D., Trogh, J., Martens, L., Vandaele, L., ... & Sonck, B. (2020). Calving and estrus detection in dairy cattle using a combination of indoor localization and accelerometer sensors. *Computers and electronics in agriculture*, 168, 105153.

Borchers, M. R., Chang, Y. M., Proudfoot, K. L., Wadsworth, B. A., Stone, A. E., & Bewley, J. M. (2017). Machine-learning-based calving prediction from activity, lying, and ruminating behaviors in dairy cattle. *Journal of dairy science*, 100(7), 5664-5674.

Brehme, U., Stollberg, U., Holz, R., & Schleusener, T. (2008). ALT pedometer—New sensor-aided measurement system for improvement in oestrus detection. *Computers and electronics in agriculture*, 62(1), 73-80.

Bretzinger, L. F., Hölper, M., Tippenhauer, C. M., Plenio, J. L., Madureira, A., Heuwieser, W., & Borchardt, S. (2024). Evaluation of Four Different Automated Activity Monitoring Systems to Identify Anovulatory Cows in Early Lactation. *Animals*, 14(21), 3145.

Britt, J. H., Scott, R. G., Armstrong, J. D., & Whitacre, M. D. (1986). Determinants of estrous behavior in lactating Holstein cows. *Journal of dairy science*, 69(8), 2195-2202.

Burgers, E. E. A., Kok, A., Goselink, R. M. A., Hogeveen, H., Kemp, B., & Van Knegsel, A. T. M. (2021). Fertility and milk production on commercial dairy farms with customized lactation lengths. *Journal of Dairy Science*, 104(1), 443-458.

Cabrera, V. E. (2014). Economics of fertility in high-yielding dairy cows on confined TMR systems. *Animal*, 8(s1), 211-221.

Cerri, R. L. A., Burnett, T. A., Madureira, A. M. L., Silper, B. F., Denis-Robichaud, J., LeBlanc, S., ... & Vasconcelos, J. L. M. (2021). Symposium review: Linking activity-sensor data and physiology to improve dairy cow fertility. *Journal of Dairy Science*, 104(1), 1220-1231.

Chang, A. Z., Fogarty, E. S., Moraes, L. E., García-Guerra, A., Swain, D. L., & Trotter, M. G. (2022). Detection of rumination in cattle using an accelerometer ear-tag: A comparison of analytical

methods and individual animal and generic models. *Computers and Electronics in Agriculture*, 192, 106595.

De Vries, A., Bliznyuk, N., & Pinedo, P. (2023). Invited Review: Examples and opportunities for artificial intelligence (AI) in dairy farms. *Applied Animal Science*, 39(1), 14-22.

Distante, D., Albanello, C., Zaffar, H., Faralli, S., & Amalfitano, D. (2025). Artificial Intelligence Applied to Precision Livestock Farming: A Tertiary Study. *Smart Agricultural Technology*, 100889.

Ferreira, C., Todorovic, M., Sugrue, P., Teixeira, S., & Galvin, P. (2025). Emerging Sensors and Instrumentation Systems for Bovine Health Monitoring. *animal*, 101527.

Firk, R., Stamer, E., Junge, W., & Krieter, J. (2002). Automation of oestrus detection in dairy cows: a review. *Livestock Production Science*, 75(3), 219-232.

Gaude, I., Kempf, A., Strüve, K. D., & Hoedemaker, M. (2017). Comparison of visual and computerized estrous detection and evaluation of influencing factors. *Animal Reproduction Science*, 184, 211-217.

Gavojdian, D., Mincu, M., Lazebnik, T., Oren, A., Nicolae, I., & Zamansky, A. (2024). BovineTalk: machine learning for vocalization analysis of dairy cattle under the negative affective state of isolation. *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1357109.

Green, A. C., Johnston, I. N., & Clark, C. E. F. (2018). Invited review: The evolution of cattle bioacoustics and application for advanced dairy systems. *animal*, 12(6), 1250-1259.

Güngör, M., & Tümer, S. (1999). Sığırlarda Kızgınlığın Saptanması, Kimi Üreme Problemleri ve Tohumlamalar. *Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü, Çiftçi broşürü*, (88).

Hempstalk, K., McParland, S., & Berry, D. P. (2015). Machine learning algorithms for the prediction of conception success to a given insemination in lactating dairy cows. *Journal of dairy science*, 98(8), 5262-5273.

Higaki, S., Miura, R., Suda, T., Andersson, L. M., Okada, H., Zhang, Y., ... & Yoshioka, K. (2019). Estrous detection by continuous measurements of vaginal temperature and conductivity with supervised machine learning in cattle. *Theriogenology*, 123, 90-99.

Higaki, S., Miura, R., Suda, T., Andersson, L. M., Okada, H., Zhang, Y., ... & Yoshioka, K. (2019). Estrous detection by continuous measurements of vaginal temperature and conductivity with supervised machine learning in cattle. *Theriogenology*, 123, 90-99.

Ipema, A. H., Goense, D., Hogewerf, P. H., Houwers, H. W. J., & Van Roest, H. (2008). Pilot study to monitor body temperature of dairy cows with a rumen bolus. *Computers and Electronics in Agriculture*, 64(1), 49-52.

Kiddy, C. A. (1977). Variation in physical activity as an indication of estrus in dairy cow Gaude, I., Kempf, A., Strüve, K. D., & Hoedemaker, M. (2021). Estrus signs in holstein friesian dairy cows and their reliability for ovulation detection in the context of visual estrus detection. *Livestock science*, 245, 104449.s. *Journal of Dairy Science*, 60(2), 235-243.

Kitwood, S. E., Phillips, C. J. C., & Weise, M. (1993). Use of a vaginal mucus impedance meter to detect estrus in the cow. *Theriogenology*, 40(3), 559-569.

Knight, C. H. (2020). Sensor techniques in ruminants: more than fitness trackers. *Animal*, 14(S1), s187-s195.

Kour, H., Patison, K. P., Corbet, N. J., & Swain, D. L. (2021). Recording cattle maternal behaviour using proximity loggers and tri-axial accelerometers. *Applied Animal Behaviour Science*, 240, 105349.

Lou, W., Bonfatti, V., Bovenhuis, H., Shi, R., van der Linden, A., Mulder, H. A., ... & Ducro, B. (2024). Prediction of likelihood of conception in dairy cows using milk mid-infrared spectra collected before the first insemination and machine learning algorithms. *Journal of Dairy Science*, 107(11), 9415-9425.

Mahato, S., & Neethirajan, S. (2024). Integrating artificial intelligence in dairy farm management– biometric facial recognition for cows. *Information Processing in Agriculture*.

Marquez, H. P., Ambrose, D. J., Schaefer, A. L., Cook, N. J., & Bench, C. J. (2019). Infrared thermography and behavioral biometrics associated with estrus indicators and ovulation in estrus-synchronized dairy cows housed in tiestalls. *Journal of dairy science*, 102(5), 4427-4440.

Miura, R., Yoshioka, K., Miyamoto, T., Nogami, H., Okada, H., & Itoh, T. (2017). Estrous detection by monitoring ventral tail base surface temperature using a wearable wireless sensor in cattle. *Animal reproduction science*, 180, 50-57.

Nadimi, E. S., Jørgensen, R. N., Blanes-Vidal, V., & Christensen, S. (2012). Monitoring and classifying animal behavior using ZigBee-based mobile ad hoc wireless sensor networks and artificial neural networks. *Computers and electronics in agriculture*, 82, 44-54.

Perez Marquez, H. J., Ambrose, D. J., & Bench, C. J. (2023). Behavioral changes to detect estrus using ear-sensor accelerometer compared to in-line milk progesterone in a commercial dairy herd. *Frontiers in Animal Science*, 4, 1149085.

Reith, S., & Hoy, S. (2012). Relationship between daily rumination time and estrus of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 95(11), 6416-6420.

Reith, S., & Hoy, S. (2018). Behavioral signs of estrus and the potential of fully automated systems for detection of estrus in dairy cattle. *Animal*, 12(2), 398-407.

Reynolds, M. A., Borchers, M. R., Davidson, J. A., Bradley, C. M., & Bewley, J. M. (2019). An evaluation of technology-recorded rumination and feeding behaviors in dairy heifers. *Journal of dairy science*, 102(7), 6555-6558.

Roelofs, J. B., Van Eerdenburg, F. J. C. M., Soede, N. M., & Kemp, B. (2005). Various behavioral signs of estrous and their relationship with time of ovulation in dairy cattle. *Theriogenology*, 63(5), 1366-1377.

Roelofs, J. B., van Eerdenburg, F. J., Soede, N. M., & Kemp, B. (2005). Pedometer readings for estrous detection and as

predictor for time of ovulation in dairy cattle. *Theriogenology*, 64(8), 1690-1703.

Roelofs, J., Lopez-Gatius, F., Hunter, R. H. F., Van Eerdenburg, F. J. C. M., & Hanzen, C. H. (2010). When is a cow in estrus? Clinical and practical aspects. *Theriogenology*, 74(3), 327-344.

Röttgen, V., Becker, F., Tuchscherer, A., Wrenzycki, C., Düpjan, S., Schön, P. C., & Puppe, B. (2018). Vocalization as an indicator of estrus climax in Holstein heifers during natural estrus and superovulation. *Journal of dairy science*, 101(3), 2383-2394.

Röttgen, V., Schön, P. C., Becker, F., Tuchscherer, A., Wrenzycki, C., Düpjan, S., & Puppe, B. (2020). Automatic recording of individual oestrus vocalisation in group-housed dairy cattle: development of a cattle call monitor. *Animal*, 14(1), 198-205.

Rutten, C. J., Velthuis, A. G. J., Steeneveld, W., & Hogeveen, H. (2013). Invited review: Sensors to support health management on dairy farms. *Journal of dairy science*, 96(4), 1928-1952.

Schön, P. C., Hämel, K., Puppe, B., Tuchscherer, A., Kanitz, W., & Manteuffel, G. (2007). Altered vocalization rate during the estrous cycle in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 90(1), 202-206.

Selvaggi, R., Pappalardo, G., Zarbà, C., & Lusk, J. L. (2024). Driving factors behind precision livestock farming tools adoption: The case of the pedometer on dairy farms. *Agricultural Systems*, 220, 104090.

Smith, R. F., Oultram, J., & Dobson, H. (2014). Herd monitoring to optimise fertility in the dairy cow: making the most of herd records, metabolic profiling and ultrasonography (research into practice). *Animal*, 8(s1), 185-198.

SMOLÍK, P., VRHEL, M., SMUTNÝ, L., & ŠOCH, M. (2024). Overview of current methods for monitoring behavioral activities and reproduction in dairy cattle: a review. *Journal of Central European Agriculture*, 25(3), 606-619

Talukder, S., Thomson, P. C., Kerrisk, K. L., Clark, C. E. F., & Celi, P. (2015). Evaluation of infrared thermography body temperature and collar-mounted accelerometer and acoustic technology for predicting time of ovulation of cows in a pasture-based system. *Theriogenology*, 83(4), 739-748.

Valenza, A., Giordano, J. O., Lopes Jr, G., Vincenti, L., Amundson, M. C., & Fricke, P. M. (2012). Assessment of an accelerometer system for detection of estrus and treatment with gonadotropin-releasing hormone at the time of insemination in lactating dairy cows. *Journal of dairy science*, 95(12), 7115-7127.

Van Eerdenburg, F. J. C. M., Karthaus, D., Taverne, M. A. M., Mercis, I., & Szenci, O. (2002). The relationship between estrous behavioral score and time of ovulation in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 85(5), 1150-1156.

Walsh, S. W., Williams, E. J., & Evans, A. C. O. (2011). A review of the causes of poor fertility in high milk producing dairy cows. *Animal reproduction science*, 123(3-4), 127-138.

Walsh, SW, Williams, EJ, & Evans, ACO (2011). Yüksek s t  reten s t ineklerinde d    k do  urganl  ının nedenlerine ili  kin bir inceleme. *Hayvan  reme bilimi* , 123 (3-4), 127-138.

Wang, J., Chen, H., Wang, J., Zhao, K., Li, X., Liu, B., & Zhou, Y. (2023). Identification of oestrus cows based on vocalisation characteristics and machine learning technique using a dual-channel-equipped acoustic tag. *animal*, 17(6), 100811.

Xu, Z. Z., McKnight, D. J., Vishwanath, R., Pitt, C. J., & Burton, L. J. (1998). Estrus detection using radiotelemetry or visual observation and tail painting for dairy cows on pasture. *Journal of Dairy Science*, 81(11), 2890-2896.

