

Günümüzde Veteriner Doğum ve Jinekoloji Çalışmaları

Editör
HİKMET YETER ÇOĞUN



BİDGE Yayınları

Günümüzde Veteriner Doğum ve Jinekoloji Çalışmaları

Editör: HİKMET YETER ÇOĞUN

ISBN: 978-625-372-954-7

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2025-12-25

BİDGE Yayınları

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

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

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

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

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



ÖNSÖZ

Veteriner doğum ve jinekolojisi; üreme fizyolojisinden klinik tanı–tedaviye, sürü/koloni yönetiminden hayvan refahı ve üretim sürdürülebilirliğine uzanan kapsamlı bir disiplindir. Bu kitap, türler arası ortak ilkeleri ve özgün farklılıkları bütüncül bir bakışla ele alarak; üreme performansını belirleyen fizyolojik mekanizmaları, sahada sık karşılaşılan sorunları ve kanıt temelli çözüm yaklaşımlarını akademik bir çerçevede sunmayı amaçlamaktadır.

B kitapta, çevresel stres faktörlerinin (özellikle ısı stresi) fertilite üzerine etkileri, nöroendokrin düzenleyicilerden kisspeptin sisteminin üreme yönetimindeki yeri, peripartum–neonatal dönemde hızlı klinik değerlendirme yaklaşımları ve üreme sağlığını etkileyen önemli enfeksiyöz sorunlar gibi güncel başlıklar sistematik biçimde değerlendirilmiştir.

Kitabın; veteriner fakültesi öğrencileri, lisansüstü araştırmacılar ve klinisyen veteriner hekimler için temel bilgiyi uygulamayla buluşturan güvenilir bir başvuru kaynağı olması hedeflenmektedir. Emegi geçen tüm yazarlara ve katkı sunanlara teşekkür eder, eserin okuyuculara bilimsel ve mesleki açıdan yararlı olmasını dileriz.

Prof. Dr. Hikmet Yeter ÇOĞUN

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ

İÇİNDEKİLER

İNEKLERDE REPEAT BREEDER SENDROMU	1
<i>İBRAHİM TAŞAL</i>	
TAVŞANLARDA ÜREME	24
<i>AYŞE MERVE KÖSE, SAKİNE ÜLKÜM ÇİZMECİ</i>	
SİĞİRLARDA VİRAL MASTİTİSLER	42
<i>SAKİNE ÜLKÜM ÇİZMECİ, AYŞE MERVE KÖSE</i>	
KÜÇÜK RUMİNANT ÜREMESİNDE KİSSPEPTİN: TRANSLASYONEL PERSPEKTİF	59
<i>GÖKHAN UYANIK</i>	
KÖPEKLERDE PROSTAT HASTALIKLARI	78
<i>VOLKAN KOŞAL</i>	
SÜT İNEKLERİNDE ISI STRESİNİN FERTİLİTE ÜZERİNE ETKİSİ	94
<i>MERVENUR İPEK, GÖKHAN BOZKURT, İBRAHİM TAŞAL</i>	
YENİDOĞAN KEDİ VE KÖPEKLERDE APGAR SKORLAMASI VE ÇEŞİTLİ HAYATİ RİSKLER	128
<i>SELİN MÜRÜVET İŞMAN, ECE KOLDAŞ ÜRER</i>	

İneklere Repeat Breeder Sendromu

Repeat Breeder Syndrome in Cows

İlayda KAYHAN¹ İbrahim Taşal²

¹Veteriner Hekim İlayda KAYHAN Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Burdur/Türkiye ORCID: 0009-0003-4963-8347 Mail: ilaydakayhan@gmail.com

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

1. GİRİŞ VE TANIM

Repeat breeder; düzenli östrus sikluslarına sahip olmasına ve klinik olarak sağlıklı görünmesine rağmen, üç veya daha fazla ardışık suni tohumlamaya karşın gebe kalamayan ve herhangi bir belirgin reproduktif patoloji saptanmayan inek olarak tanımlanmaktadır.

Bu tanımın bilimsel dayanağı güçlüdür; çok sayıda çalışma, aynı tanı kriterlerinin tutarlı biçimde rapor edildiğini göstermektedir. Sendromun süt sığırları sürülerinde görülme oranı yaklaşık %5-36 arasında bildirilmiş olup, bu durum önemli bir ekonomik sorun oluşturmaktadır (Çakıcı ve ark., 2017). Repeat Breeder Sendromu (RBS); fertilizasyon başarısızlığı, erken embriyonik ölüm ve dişi, erkek ile yönetim faktörleri arasındaki karmaşık etkileşimler gibi

çok sayıda nedene bağılı olarak ortaya çıkabilmektedir (Levine ve ark., 1999).

Ekonomik etkisi oldukça yüksektir; artan tohumlama sayısı, gebe kalmanın gecikmesi ve olası sürüden çıkarma (reform) nedeniyle, laktasyon başına yaklaşık 385 ABD doları düzeyinde kayba yol açtığı bildirilmiştir (Bartlett ve ark., 1986).

Üreme verimliliği, süt sığırcılığı işletmelerinin ekonomik sürdürülebilirliğini belirleyen en önemli unsurlardan biridir. Günümüzde artan süt verimi ineklerde metabolik yükü artırarak doğurganlık oranlarının düşmesine neden olmuştur. 1950'lerde tohumlama başına gebelik oranı yaklaşık %55 iken günümüzde bu oran %35-45'e kadar düşmüştür (Çetin, 2025).

Repeat breeder inekler, bu düşüşün en belirgin göstergelerindendir. Bu hayvanlarda normal östrus döngüsü bulunmasına rağmen gebelik sağlanamamakta, bu durum hem ekonomik kayıplara (uzamış servis periyodu, artan tohumlama maliyeti, yüksek sürü yenileme oranı) hem de süt veriminde azalmaya yol açmaktadır (Singha ve ark., 2025).

2. İNSİDANSI

İneklerde RBS insidansının farklı çalışmalar arasında oldukça geniş bir dağılım gösterdiği, oranların %6,64 ile %62 arasında değiştiği bildirilmektedir. Örneğin genel insidansı %6,64 gibi düşük bir düzeyde rapor ederken, Yusuf ve ark. (2010) tropikal koşullarda yürüttükleri çalışmada repeat breeder oranını %62 gibi oldukça yüksek bir seviyede saptamıştır. Bir başka çalışmada ise genel insidans %16,82 olarak belirlenmiş, Nishi ve ark. (2018) repeat breeder prevalansını %15,2 olarak bildirmiştir.

Repeat breeder oluşumunu etkileyen başlıca faktörler arasında ırk özellikleri (Nishi ve ark., 2018), parite ve mevsimsel değişkenlik yer almaktadır. Çalışmalar arasında bildirilen bu geniş varyasyon, repeat breeder insidansının yerel çevresel koşullar, hayvan

materyali, yetiştirme ve sürü yönetimi uygulamaları ile araştırmalarda kullanılan metodolojik yaklaşımlardaki farklılıklardan önemli ölçüde etkilendiğini göstermektedir. Bu bağlamda araştırmacılar, repeat breeder'in süt sığırı yetiştiriciliğinde ciddi ekonomik kayıplara yol açabilen, karmaşık ve multifaktöriyel bir problem olduğunu vurgulamaktadır (Levine ve ark., 1999).

3. ETİYOLOJİ

İneklerde repeat breeder sorunu, hem fertilizasyon başarısızlığı hem de erken embriyonik ölümle ilişkili çok sayıda potansiyel etiyolojik faktörü içeren, karmaşık bir sendromdur. Bu sendromun oluşumunda başlıca nedenler arasında tubal patolojiler ve fertilizasyonla ilişkili sorunlar ile suboptimal uterin ortam ve uterus–embriyo asenkronisi yer almaktadır (Levine ve ark., 1999). Ayrıca oosit ve embriyo kompetansındaki bozukluklar, ovaryum kistleri ve luteal disfonksiyon gibi ovaryan bozukluklar (Pérez-Marín ve ark., 2007) ile olası hormonal dengesizlikler ve stresle ilişkili fizyolojik değişikliklerin de repeat breeder gelişiminde rol oynadığı bildirilmektedir (Rizzo ve ark., 2007).

Sendromun bu çok nedenli yapısı, Carbonari ve ark. (2024) tarafından da vurgulandığı üzere, repeat breeding olgusunu tek bir faktörün evrensel olarak açıklamasının mümkün olmadığını göstermektedir.

4. ETİYOPATOGENEZ

Repeat breeder sendromu (RBS), ineklerde döl tutmama sorunlarının en önemli nedenlerinden biri olup etiyolojisinde çok sayıda faktör rol oynamaktadır. RBS, patofizyolojik açıdan iki ana kategori altında değerlendirilmektedir: fertilizasyon başarısızlığı ve erken embriyonik ölümler.

4.1. FERTİLİZASYON BAŞARISIZLIĞI

4.1.1. Anatomik Bozukluklar ve Ovidukt Tıkanıklığı

Yumurta kanalında (ovidukt/fallopı tüpü) tıkanıklık veya stenoza gibi anatomik bozukluklar, gamet göçünü engelleyerek döllenmeyi önler. Bu patolojilerin RBS ineklerde %6 ilni olarak tanımlanmıştır. RBS olgularında bilateral ovidukt tıkanıklığı %20, unilateral tıkanıklık ise %24 oranında görülmektedir (Carbonari , 2024). Çoğu tıkanıklık dışarıdan ultrason veya palpasyonla fark edilemeyecek derecede subklinik seyretmektedir (Villar ve ark., 2025). İnfertilite ve repeat breeder sendromu olan ineklerde uterus problemlerinin %36-89 arasında görüldüğü bildirilmiştir (Ellington ve Schlafer, 1988).

4.1.2. Sperm kaynaklı faktörler

Düşük sperm motilitesi, morfolojik anormallikler, ölü sperm oranının artması fertilizasyonu doğrudan azaltır (Czada, 1953)

Kötü semen depolama, uygunsuz çözdürme ve yetersiz sperm dozu da başarısızlığa katkı sağlar (Purohit, 2008). Semen yavaş depolanması veya çözme hataları sonucunda spermatozoonların fonksiyonel kapasitesi azalır. Singha ve ark. (2025) çalışmasında semen hazırlama ve depolama sürecinin, RBS yönetiminde en kritik noktalar arasında olduğu vurgulanmıştır.

Ayrıca boğa infertilitesi veya subfertilitesi fark edilmeksizin aynı boğanın sürekli kullanılması sürüde gizli RBS artışına yol açabilir (Pérez-Marín & Quintela, 2023).

4.1.3. Subklinik Endometritis (SE)

Klinik belirti göstermeyen rahim içi iltihabı, RBS'nin önemli bir nedeni olarak kabul edilir. Bu durum, embriyonun tutunması ve gelişimi için uygun olmayan bir rahim ortamı yaratarak döllenme veya implantasyon başarısızlığına yol açabilir. SCE'nin teşhisi, genellikle vajinal sitolojide yüksek oranda polimorfonükleer nötrofil (PMN) varlığına dayanır.

SE, lokal inflamasyona bağlı sperm transportunun bozulması, endometrial sekresyonlardaki değişiklikler ve sitokin dengesizliği sonucunda embriyonun gelişimi için elverişsiz bir uterin ortam oluşması gibi birden fazla mekanizma üzerinden fertilizasyonu ve konsepsiyon başarısını azaltmaktadır.(Koshimizu ve ark., 2024).

Literatürde RBS ineklerinin yaklaşık %50'sinde SE görüldüğü ve RBS olgularında uterin sıvıdaki lipopolisakkarit (LPS) seviyelerinin anlamlı derecede artmış olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca bu durumun bakteriyel endotoksemiye bağlı inflamasyondan dolayı fertilizasyonu engellediği kaydedilmiştir (Koshimizu ve ark., 2024).

4.1.4. Uterus Ortamının Spermier İçin Elverişsiz Hale Gelmesi

Herhangi bir klinik bulgu olmasa bile uterus ortamı fertilizasyonu olumsuz etkileyebilir.

4.1.4.1. Subklinik inflamasyon

Pothmann ve ark. (2015), RBS'li ineklerin %87'sinde bakteriyel enfeksiyon saptanmamasına rağmen uterusta sitolojik düzeyde inflamasyon bulgularının görülebileceğini bildirmiştir. Bu subklinik inflamatuvar durum; spermierin fagositozunun artmasına, serbest radikal üretiminin yükselmesine, akrozom reaksiyonunun prematür olarak tetiklenmesine ve sonuç olarak spermierin oosit tarafından tanınmasının engellenmesine yol açarak fertilizasyon başarısını olumsuz etkilemektedir.

4.1.4.2. Luteal faz yetersizliği

Progesteronun geç yükselmesi uterusun fizyolojik hazırlığını geciktirir (Jeong ve Kim, 2022).

4.1.5. Ovulasyon Bozuklukları ve LH piki Gecikmesi

4.1.5.1. Dişi üreme kanalına bağlı faktörler

Sağlıklı bir ovulasyonun gerçekleşebilmesi için pre-ovulatuvar LH yükselişi kritik öneme sahiptir; ancak RBS'li ineklerde LH pikinde gecikme, foliküler persistens ve ovulasyonun gecikmesi sıklıkla bildirilmektedir (Tiwari ve ark., 2019; Carbonari ve ark., 2024). Bu bozuklukların başlıca nedenleri arasında supra-bazal progesteron düzeyleri, foliküler gelişimde asenkronizasyon ve negatif enerji dengesi (NEBAL) sonucu LH reseptör ekspresyonunun azalması yer almakta olup, söz konusu endokrin ve foliküler düzensizlikler uzamış veya belirsiz östrus, fertil olmayan ovulasyon ve sonuçta fertilizasyon başarısızlığı ile ilişkilendirilmektedir.

Oviduyal sıvının iyon, protein ve hormon düzeyleri spermin yaşaması için kritik olup RBS'de değişebilmektedir (Pérez-Marín ve Quintela, 2023). Normal pH: 7.2–7.6 ; RB ineklerde 6.9–8.5 arası uç değerler gözlenebilir (Purohit, 2015)

Uterus veya ovidukta hafif inflamasyon dahi spermin oosit ile karşılaşmasını engelleyebilir (Villar ve ark., 2025)

Maurer ve Echternkamp (1985) çalışmasında repeat breeder ineklerde oosit/embriyo non-recovery oranı %40.8 olup normal ineklerin yaklaşık beş katıdır; bu da gamet transportunda veya erken fertilizasyon aşamasında belirgin bir bozukluğa işaret etmektedir.

4.1.5.2. Oosit Maturasyon Bozuklukları

Oosit kalitesi, fertilizasyon başarısının belirleyici unsurlarından biridir ve negatif enerji dengesi, ısı stresi ile yüksek süt verimi gibi metabolik ve çevresel stres faktörleri oosit maturasyon sürecini olumsuz etkileyebilmektedir (Carbonari ve ark., 2024). Bu koşullar

altında gelişen bozuk oositlerde sitoplazmik maturasyon yetersizliği, kromozomal ayrılma hataları, zona pellucida reaksiyonlarında düzensizlik ve mitokondriyal enerji üretiminde bozulma gözlenmekte; sonuç olarak sperm oosite ulaşmış olsa dahi normal bir zigot oluşamamakta veya oluşan zigot erken dönemde kaybedilmektedir.

4.1.5.3. Hormonal Bozukluklar

Ovulasyon öncesi yüksek progesteron düzeyleri, ineklerde gecikmiş, düzensiz veya gerçekleşmeyen ovulasyonlara yol açabilir. Buna ek olarak ovaryum kistleri de tekrarlayan döl tutmama (RBS) vakalarında gözlenmiştir. Bu durum genellikle önceden yaşanmış hormonal veya uterin bozuklukların bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (Pérez-Marín ve España, 2007).

4.1.6. Tohumlama Tekniği Kaynaklı Fertilizasyon Başarısızlıkları

Uygun olmayan tohumlama tekniği, RBS gelişiminde önemli bir risk faktörü olup; spermin servikal bölgede yanlış lokalizasyona bırakılması, uterus kornularının hatalı seçimi, pipetin aşırı ileri itilmesine bağlı mukozal hasar ve aseptik kurallara uyulmaması fertilizasyon başarısını olumsuz etkilemektedir. Nitekim Singha ve ark. (2025), doğru şekilde uygulanmış bir tohumlama protokolü ile teknik iyileştirmelerin tek başına gebelik oranlarını anlamlı düzeyde artırabildiğini bildirmiştir.

4.1.7. Metabolik ve Beslenmeye Bağlı Nedenler

Yüksek verimli süt ineklerinde sık görülen negatif enerji dengesi, fertilizasyon başarısızlığı açısından önemli bir risk faktörüdür. Negatif enerji dengesi koşullarında glukoz ve insülin düzeylerinin azalması, ketozis ve lipolizin artması ile leptin düzeylerindeki düşüşe bağlı olarak ovaryumda LH reseptör ekspresyonunun azalması söz konusu olmakta; bu metabolik ve

endokrin değişiklikler anöstrus, yetersiz folikül gelişimi ve düşük fertilite ile yakın ilişki göstermektedir (Carbonari ve ark., 2024).

4.1.8. Hatalı Sürü Yönetimi

Hatalı östrus tespiti, yanlış tohumlama zamanlaması, düşük sperma kalitesi veya uygun olmayan tohumlama teknikleri de dölleme başarısızlığına neden olabilir (Rizzo, Lillo ve ark., 2023).

4.1.9. Çevresel Faktörler

Isı stresi, sperma canlılığı ve oosit kalitesi üzerine olumsuz etkileri nedeniyle fertilizasyon başarısızlığının önemli bir nedenidir. RBS ineklerinde termoregülasyon kapasitesinin sağlıklı ineklere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (Carbonari ve ark., 2024).

4.2. ERKEN EMBRİYONİK ÖLÜMLER

Erken embriyonik ölüm (Early Embryonic Death, EED), döllemenin gerçekleşmesine rağmen embriyonun implantasyondan önce veya hemen sonrasında canlılığını kaybetmesiyle karakterizedir. RBS olgularında fertilizasyon gerçekleşse bile gebelik oluşmamasının en sık nedeni olarak kabul edilmektedir. Literatür, tüm embriyonik kayıpların %70'e yakınının ilk 16 gün içinde meydana geldiğini göstermektedir (Pérez-Marín ve Quintela, 2023). Bu nedenle RBS'de görülen gebelik başarısızlıklarının büyük çoğunluğu, döllenmiş yumurtanın uterusda gelişimini sürdürememesinden kaynaklanmaktadır.

4.2.1. Luteal Fonksiyon Bozuklukları ve Progesteron Eksikliği

RBS'li ineklerde sıklıkla luteal fazda progesteronun geç yükseldiği veya yetersiz olduğu bildirilmektedir (Jeong ve Kim, 2022). Maurer (1985), RB ineklerde 6. gün progesteron düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir (1.8 vs. 2.7 ng/mL). Düşük progesteron seviyeleri gebelik tanınması için kritik bir faktör

olan interferon-tau üretimini de azaltabilir (Pérez-Marín ve Quintela, 2023).

Embriyonun erken dönemdeki büyüme hızının azalması, interferon-tau (IFN- τ) sentezinde gecikmeye yol açmakta; bunun sonucunda korpus luteum yeterince korunamamakta ve prostaglandin $F_{2\alpha}$ (PGF $_{2\alpha}$) aracılı luteoliz gelişerek erken gebelik kaybı ile sonuçlanmaktadır (Carbonari ve ark., 2024).

4.2.2. Uterin Enfeksiyonlar ve İnflamasyon

4.2.2.1. Subklinik endometritis

Pothmann ve ark. (2015), RBS’li ineklerde klasik uterin patojenlerin düşük oranda saptanmasına rağmen uterusun hücresel düzeyde inflamasyon gösterebildiğini bildirmiştir. Klinik olarak sinsi seyreden ve çoğu zaman dışarıdan akıntı ile kendini göstermeyen bu subklinik endometritis olgularında, sitolojik muayenede polimorfonükleer lökosit (PMN) oranındaki artış fertilizasyonu ve erken embriyonik gelişimi olumsuz etkilemektedir. Nitekim Villar (2025), RB ineklerin %22’sinde subklinik endometritis varlığını rapor etmiştir.

4.2.2.2. Uterin mikrobiyota ve Lipopolisakkarit etkisi

Son dönem çalışmaları, RB uterusunda bakteriyel endotoksinlerin (lipopolisakkarit; LPS) lizozomal sistem tarafından yeterince elimine edilemediğini ortaya koymaktadır. Nobiletin üzerine yapılan güncel moleküler araştırmalar, RBS’li ineklerde endometrial hücrelerin lizozomal fonksiyonlarında ve inflamatuvar yanıtlarında bozulma olduğunu ve buna bağlı olarak LPS kaynaklı inflamasyonun belirgin şekilde arttığını göstermektedir (Koshimizu ve ark., 2024). Bu süreç, interlökin-8 (IL-8) başta olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin artışına ve uterusu embriyonun gelişimi için elverişsiz bir mikroçevrenin oluşmasına yol açmaktadır.

4.2.2.3. Seminal antijenlere karşı antikor üretimi

Bazı ineklerde seminal plazmadaki proteinlere karşı lokal immün yanıt oluşur ve sperm eliminasyonu hızlanır (Purohit, 2015)

4.2.3. Foliküler Popülasyondaki Bozukluklar

Maurer (1985), RB ineklerde 1-3 mm folikül sayısının belirgin düşük olduğunu bildirmiştir (25.4 vs 36.5). Bu durum ovaryum rezervi ve folikulogenezin etkilenmiş olabileceğini düşündürür.

4.2.4. Uterus Asenkronizasyonu

Embriyonun gelişim aşaması ile endometriyumun fizyolojik hazırlık durumu arasındaki uyumsuzluktur ve gebeliğin devam etmesini engeller (Levine, 1999).

4.2.5. Oviduktal Patoloji ve Tıkanıklıklar

Tuba uterina, fertilizasyonun gerçekleştiği temel anatomik yapı olup, RB ineklerin yaklaşık %3'ünde oviduktal tıkanıklık saptandığı bildirilmiştir (Villar, 2025). Oviduktal tıkanıklığın başlıca nedenleri arasında geçirilmiş subklinik salpingitis, ovarobursal yapışıklıklar ve mekanik obstrüksiyonlar yer almakta olup, bu patolojiler gametlerin karşılaşmasını engelleyerek fertilizasyonun tamamen başarısızlıkla sonuçlanmasına neden olmaktadır.

4.2.6. Metabolik ve Beslenmeye Bağlı Embriyonik Kayıplar

Doğum sonrası metabolik hastalıklar (ketozis, hipokalsemi, yağlı karaciğer) embriyonun yaşama şansını azaltır. Jeong ve Kim (2022), metabolik bozukluk yaşayan ineklerin RBS olma olasılığının 2.47 kat arttığını göstermiştir.

Periparturient dönemde görülen metabolik hastalıklar, uterin involüsyon sürecini geciktirerek RBS gelişimine zemin hazırlamaktadır. Buna ek olarak metabolik stres, oksidatif mekanizmalar aracılığıyla korpus luteumda apoptozu tetikleyerek progesteron (P₄) düzeylerinde azalmaya neden olabilmektedir (Carbonari ve ark., 2024). Metabolik stres koşullarında insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeylerinin azalmasına bağlı olarak foliküler ve luteal gelişim bozulmakta, uterin ortamın asidifikasyonu gerçekleşmekte ve yükselen non-esterifiye yağ asitleri (NEFA) ile β -hidroksibütirat (BHBA) konsantrasyonları embriyo için toksik bir mikroçevre oluşturarak fertilizasyon ve erken gebelik başarısını olumsuz etkilemektedir.

4.2.7. Isı Stresi

Yüksek sıcaklık progesteron metabolizmasını hızlandırarak progesteron seviyelerini düşürür ve oosit-embriyoya doğrudan zarar verir (Carbonari ve ark., 2024).

4.2.8. Genetik ve Kromozomal Faktörler

Maurer (1985), RB ineklerin %14.3'ünde kromozomal anormallik saptamıştır (translokasyonlar, mozaiklik vb.) Bu durum bazı bireylerde genetik alt yapıdaki dengesizliklerin RB'nin kronikleşmesine neden olabileceğini göstermektedir

5. TANI

Repeat Breeder Sendromu tanısı, elimine edilmesi gereken çok sayıda olası patolojiyi kapsayan tanısı (diagnosis of exclusion) yaklaşımına dayanır. RBS'li inekler klinik olarak sağlıklı görünür, östrus döngüleri normaldir ve genital kanal muayenesinde belirgin bir bozukluk görülemez. Bu nedenle tanıda doğru bir algoritma kullanmak kritik öneme sahiptir (Pérez-Marín ve Quintela, 2023; Pothmann ve ark., 2015).

5.1. Detaylı Anamnez ve Kayıt Analizi

RBS tanısının ilk ve en kritik adımıdır.

RBS olgularında anamnez alınırken; son 3-5 tohumlamanın tarihleri, östrus tespitinde kullanılan yöntemler (insan gözlemi, pedometre, aktivite ölçer vb.), tohumlama zamanlamasının AM-PM kuralına uygunluğu, kullanılan boğanın fertilite geçmişi, semen saklama koşulları, çözme sıcaklığı ve uygulama tekniği, gebelik kaybı öyküsü, doğum sonrası uterin hastalıklar (metritis, endometritis), postpartum metabolik bozukluklar, beden kondisyon skoru (BCS) ile süt verimi ve enerji dengesi ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Nitekim Jeong ve Kim (2022), postpartum metabolik hastalıkların RBS gelişimi açısından güçlü bir risk faktörü olduğunu bildirerek, bu faktörlerin anamnez sürecinde mutlaka değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamıştır.

5.2. Rektal muayene ve ultrasonografi

RB tanısında ultrasonografi son 20 yılda en güçlü tanı yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Purohit, 2008) Ovaryum aktivitesi, folikül gelişimi ve uterin sıvı varlığı incelenir (Nain ve ark., 2023). Zobel ve ark. (2011), bazı RBS olgularında kistik ovarian dejenerasyonun eşlik edebileceğini bildirmiştir.

Purohit (2008), rektal palpasyon ile değerlendirilebilecek kritik bulgular arasında anovulasyon, ovaryan kistlerin varlığı, korpus luteumun (CL) bulunup bulunmaması ve ovaro-bursal yapışıklıkları sıralamıştır.

5.3. Uterin sitoloji

Singha ve ark. (2025), vajinal akıntının mikroskopik değerlendirilmesinin özellikle subklinik inflamasyonu ayırt etmede yararlı olduğunu bildirmiştir. Subklinik endometritis için PMN oranının %1'den fazla olması anlamlıdır (Pérez-Marín & Quintela,

2023).Pothmann ve ark. (2015), RBS'li ineklerin %12.7'sinde subklinik endometrit bulgusu bildirmiştir.

5.4. Hormon Analizleri

P4 ve LH gibi hormon seviyelerinin ölçülmesi luteal fonksiyon ve ovulasyonun zamanlaması hakkında bilgi sağlar (Purohit, t.y.). Maurer (1985) RBS ineklerde P4 = 1.8 ng/mL, kontrol = 2.7 ng/mL bildirmiştir. Tiwari ve ark. (2019) hormonal dengesizliklerin RBS etiolojisindeki rolünü özellikle vurgulamıştır.

5.5. Oosit ve Embriyo Kalitesinin Değerlendirilmesi

RBS şüphesi bulunan ineklerde ovum pick-up (OPU), in vitro fertilizasyon (IVF) ve embriyo gelişim hızının değerlendirilmesi gibi ileri üreme teknikleri, oositlerdeki yapısal ve fonksiyonel bozuklukların ortaya konulmasına olanak sağlamaktadır. Nitekim Pérez-Marín ve Quintela (2023), RBS olgularında oosit maturasyonuna ait mikroskopik bozuklukların sıklıkla gözlemlendiğini bildirmiştir.

5.6. Ovidukt açıklığının değerlendirilmesi: fenol-sülfon-ftalein (PSP) testi

Fenolsülfonftalein (PSP) testi, RB'li ineklerde oviduktal tıkanıklığın belirlenmesinde kullanılan tanısal yöntemlerden biridir (Villar, 2025). Test sırasında boya uterusu verilerek oviduktaların açıklığı değerlendirilmekte; boyanın vajinadan geri gelmesi testin pozitif olduğunu ve oviduktaların açık olduğunu gösterirken, boyanın geçiş göstermemesi oviduktal tıkanıklığa işaret etmekte ve bu durumda fertilizasyonun gerçekleşmesi mümkün olmamaktadır.

6. TEDAVİ

Repeat breeder ineklerde son yıllarda gerçekleştirilen yoğun tedavi seçeneklerine rağmen, ulaşılan gebelik oranları ve diğer fertilité parametrelerinde yeterli düzeyde olumlu sonuç elde edilememiştir (Taşal, 2011). RB ineklere tohumlamayı takiben 24 saat içinde uterusu antibiyotik uygulanmasının gebelik oranlarının

artırılmasında faydalı olabileceği ifade edilmektedir (Alaçam, 2007). Tohumlamada GnRH uygulamasının gebelik oranlarını önemli oranında artırdığı bilinmektedir. Ancak çok fazla sayıda süt ineği bulunan büyük işletmelerde GnRH uygulanmasının en iyi yolunun Ovsynch, Cosynch, Selectsynch ve Modifiye Select-synch protokolleri olduğu bildirilmektedir (Dinç, 2006)

6.1. OVSYNCH PROTOKOLÜ

Ovsynch protokolü, östrus göstergesi aranmaksızın zamanlı suni tohumlamaya (TAI) imkân veren bir senkronizasyon yöntemidir. İlk GnRH enjeksiyonu dominant follikülün ovulasyonuna veya luteinizasyonuna neden olur; böylece PGF₂ α uygulamasına yanıt verebilecek yeni bir folliküler dalga oluşturulur (Pursley ve ark., 1995).

Protokol Adımları

- **Gün 0:** GnRH
- **Gün 7:** PGF₂ α
- **Gün 9 (48 saat sonra):** GnRH
- **Gün 10 (16–24 saat sonra):** TAI

6.2. CO-SYNCH PROTOKOLÜ

Cosynch protokolleri, hayvan üzerinde yapılacak bir kontrol aşamasını ortadan kaldırarak yetiştiriciler için Ovsynch'e pratik bir alternatif sunar.(Geary & Whittier, 1998)Cosynch protokolü, Ovsynch'e benzer ancak ikinci GnRH uygulaması ve TAI aynı anda yapılır. En yaygın kullanılan varyant Cosynch-72'dir (GnRH–PGF₂ α –72 saat sonra GnRH + TAI).

Protokol Adımları

- **Gün 0:** GnRH
- **Gün 7:** PGF₂ α
- **Gün 9 (56–72 saat sonra):** GnRH + TAI

6.3. SELECT-SYNCH PROTOKOLÜ

Select-Synch protokolü, dominant follikülün ovulasyonunu veya luteinizasyonunu sağlamak için GnRH'ye dayanır; ardından PGF₂ α uygulanarak luteoliz indüklenir ve böylece ineklerin doğal biçimde östrusa dönmeleri sağlanır (Geary ve ark., 2000)

Select-Synch protokolü GnRH + PGF₂ α kombinasyonudur, ancak Ovsynch'ten farklı olarak zamanlı tohumlama uygulanmaz. PGF₂ α uygulamasından sonra östrus gözlemine göre tohumlama yapılır.

Protokol Adımları

- **Gün 0:** GnRH
- **Gün 7:** PGF₂ α
- **Gün 7–12:** Östrus takibi ve doğal östrus + AI

6.4. Çift PGF₂ α Protokolleri

PGF₂ α 'nın 11 gün arayla iki kez uygulanması, luteal faz bozukluklarının düzeltilmesini hedefler. Singha ve ark. bu protokolde estrus yanıtının %89.47 olduğunu rapor etmiş ve protokolün özellikle persistan CL kaynaklı infertilitede etkili olduğunu belirtmiştir (Singha ve ark., 2025).

6.5. Östrojenler

Östrojenler kan dolaşımı hızını attırarak uterusu lökositik infiltrasyonu, uterus kontraksiyonlarını, mukus akışını ve fagositozis'i artırarak reproduktif sistemin USM'sını artırır. 5-6 mg'lık İM verilen Estradiol benzeoatın dozu küçüktür. Fakat, uzun etkili östrojenler ve Stilbestrol kullanımı kistik ovaryumların gelişimi ve myometrium ve oviductların daha ciddi enfeksiyonlarına ilişkilendirilir (Taşal, 2011).

6.6. Oksitosin

Oksitoksin fagositozis'leri arttırır. Eğer involüsyon gecikirse etkileri postpartum 8. güne kadar görülebılır (Taşal, 2011).

6.7. PGF₂ α analogları

Luteal fazda uygulanan prostaglandin F₂ α (PGF₂ α), uterusu biriken inflamatuvar materyalin eliminasyonunu hızlandırarak uterus tonusunun artmasına, enflamatuvar sürecin çözülmesine ve puerperal dönemde uterusun yeniden şekillenmesine katkı sağlamaktadır (Purohit, 2015). Bu etki, özellikle subklinik uterin inflamasyon varlığında endometrial iyileşmeyi destekleyerek fertilizasyon için daha uygun bir uterin ortamın oluşmasına yardımcı olmaktadır. Villar (2025), PGF₂ α 'nın nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) ile kombine kullanımının inflamatuvar yanıtın baskılanmasını güçlendirdiğini ve bu kombinasyonun RBS olgularında üreme performansını artırmada tek başına PGF₂ α uygulamasına kıyasla daha etkili olduğunu bildirmiştir.

6.8. hCG Uygulaması

Human koryonik gonadotropin (hCG), LH benzeri etkisiyle dominant folikülün ovulasyonunu indüklemektedir. Bu nedenle özellikle ovulasyonun gerçekleşmediği, preovulatuvar LH pikinin yetersiz olduğu ve persistan foliküllerin izlendiği olgularda etkin bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (Purohit, 2015).

6.9. Progesteron Tedavisi (CIDR, PRID)

Luteal yetersizlik saptanan RBS'li ineklerde CIDR veya PRID uygulamaları progesteron desteği amacıyla kullanılabilir. Bu uygulamalar endometriumun sekretör faza geçişini sağlayarak uterin progesteron ortamını güçlendirmekte ve erken embriyonik gelişimi desteklemektedir. Progesteron takviyesinin, özellikle 6. günde progesteron (P₄) düzeyleri düşük olan ineklerde daha etkili olduğu ve bu grupta önerildiği bildirilmiştir (Maurer, 1985).

6.10. Nobiletin (NOB) Tedavisi

Nobiletin, sitrus kökenli doğal bir flavonoid olup son yıllarda RBS ile ilişkili uterin inflamasyonun modülasyonu amacıyla araştırılmaktadır. Koshimizu ve ark. (2024) tarafından yürütülen çalışmada nobiletinin (NOB); endometrial hücrelerde lizozomal aktiviteyi artırdığı, lipopolisakkaritin (LPS) hücre içi lizozomlarla daha etkin şekilde etkileşimini sağladığı, interlökin-8 (IL-8) başta olmak üzere çok sayıda proinflamatuvar sitokinin ekspresyonunu baskıladığı ve hücresel temizleme mekanizmalarını güçlendirdiği gösterilmiştir. Bu etkiler sonucunda uterin inflamatuvar yükün anlamlı biçimde azaldığı rapor edilmiştir (Koshimizu ve ark., 2024). Söz konusu bulgular, nobiletinin özellikle subklinik endometritis kaynaklı RBS olgularında gelecekte klinik kullanım potansiyeline sahip bir ajan olabileceğine işaret etmektedir.

6.11. Antibiyotikler

Subklinik endometritis için intrauterin antibiyotik uygulamaları geleneksel olarak kullanılan bir yöntemdir; ancak antibiyogram temelli kullanım önerilir. Villar ve ark.'nın çalışmasında antibiyotik tedavisinin etkisi değişken bulunmuş, inflamasyon baskılanmadan antibiyotiğin tek başına yeterli olmadığı belirtilmiştir. Çünkü subklinik endometritis bakteriyel olmaktan çok immünolojik ve inflamatuvar bir süreçtir (Koshimizu, 2024)

6.12. NSAID Tedavisi (Enflamasyon Baskılama)

Villar (2025) çalışmasında uterin sitolojide SE saptanan RB ineklerde NSAID (fluniksin meglumin) uygulamasının IL-8'i azalttığı, uterin inflamasyonu baskıladığı ve sonraki tohumlamada gebelik oranını anlamlı şekilde artırdığı bildirilmiştir.

6.13. Terapeutik Embriyo Transferi

Ovidukt tıkanıklığı tanısı alan ineklerde en etkili yaklaşımın terapeutik embriyo transferi olduğu bildirilmiştir (Villar

ve ark., 2025). Bu yöntem ile fertilizasyon bypass edilerek embriyo doğrudan uterus lumenine yerleştirilir.

6.14. Östrus Tespitinin İyileştirilmesi

RBS olgularının %30'dan fazlasının temelinde yanlış veya yetersiz kızgınlık tespiti yer almaktadır (Taşal, 2011). Bu sorunun azaltılmasına yönelik olarak aktivite pedometrelerinin ve kamera tabanlı izleme sistemlerinin kullanımı, 4-6 saatlik aralıklarla yapılan düzenli görsel gözlemler ile kızgınlık senkronizasyon protokollerinin uygulanması, östrusun daha doğru saptanmasına ve tohumlama zamanlamasının iyileştirilmesine katkı sağlamaktadır.

6.15. Semen Doğru Çözülmesi ve Uygulanması

Singha ve ark. (2025), semen çözdürme prosedüründeki küçük hataların dahi gebelik oranlarında dramatik düşüşlere yol açabildiğini bildirmiştir. Bu doğrultuda semen payetlerinin 35–37 °C'de 40–45 saniye süreyle çözdürülmesi ve çözdürme işlemini takiben en geç 15 dakika içerisinde tohumlamanın gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

6.16. Tohumlama Tekniğinin Düzeltilmesi

Hatalı zamanlı suni tohumlama (TAI) uygulamaları, RB'nin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (Purohit, 2015). Bu nedenle gerekli durumlarda deneyimli inseminatörlerin görev alması, standartlaştırılmış ve doğru çözdürme protokollerinin uygulanması ile uygun sperm dozlarının kullanılması önerilmektedir.

6.17. Geleceğe Yönelik Tedavi Yaklaşımları

Geleceğe yönelik tedavi yaklaşımları kapsamında, genetik seleksiyon yoluyla RBS'ye yatkınlığın azaltılması önemli bir

araştırma alanı olarak önerilmektedir (Çetin, 2025). Bunun yanı sıra nobiletin (NOB) gibi moleküler hedefli ajanlar ve sitokin baskılayıcı molekülleri içeren tedavi stratejileri, uterin mikrobiotayı düzenlemeye yönelik yaklaşımlar ile oviduktal tıkanıklıklar veya ileri düzey fertilizasyon bozukluklarının bulunduğu olgularda terapeutik embriyo transferi uygulamaları, gelecekte klinik pratiğe girmesi muhtemel yöntemler arasında literatürde yer almaktadır (Villar ve ark., 2025).

7. SONUÇ

Repeat Breeder Sendromu (RBS), fertilizasyon başarısızlığı ve erken embriyonik ölümün birbirini tetiklediği, çok nedenli bir patofizyolojiye sahip kompleks bir üreme problemidir.

Bu derleme kapsamında sunulan bilimsel veriler, RBS'nin tek bir nedene bağlı olmadığını; anatomik, hormonal, metabolik ve özellikle inflamatuvar mekanizmaların eşzamanlı olarak rol oynadığını göstermektedir (Carbonari ve ark., 2024; Villar ve ark., 2025).

Tanı süreci, hastalığın “ tanısı” niteliği nedeniyle kapsamlı bir yaklaşım gerektirir. Rektal palpasyon, ultrasonografi, hormonal profil değerlendirmeleri, endometrial sitoloji, vajinal muayene, beslenme-metabolik durum analizi ve tohumlama tekniğinin detaylı incelenmesi bir arada kullanılmalıdır.

Literatürde subklinik endometritin bazı RBS vakalarında rol oynadığını bildirilse de, birçok çalışmada enfeksiyonun temel neden olmadığı; asıl etkinin hormon dengesizliği, döngüsel bozukluklar, ovulasyon zamanlaması hataları ve embriyonun uterusu uyumsuz olduğu endometrial ortam olduğu vurgulanmıştır.

Tedavi açısından bakıldığında, hormonal senkronizasyon protokolleri (özellikle Ovsynch ve Select-Synch), ovulasyon zamanlamasını düzenleyerek fertilizasyon başarısını artırmakta; NSAID uygulamaları ise SE kaynaklı inflamasyonu

baskılayarak gebelik oranlarında anlamlı iyileşme sağlamaktadır (Singha ve ark., 2025; Villar ve ark., 2025). Bununla birlikte RBS'nin multifaktöriyel yapısı, tek başına bir tedavi yaklaşımının yeterli olmadığını; tanı ve tedavinin bireyselleştirilmiş, çok yönlü bir planlama gerektirdiğini göstermektedir.

Özetle sonuç olarak, RBS yalnızca üreme sistemini ilgilendiren lokal bir sorun değil, ovaryen fonksiyon-uterin sağlık- immün hücre aktivitesi-metabolik denge ve çevresel stres faktörleri arasında bozulmuş bir dengein sonucu ortaya çıkmaktadır.

8. KAYNAKÇA

1. Albiñ, A. (1991). Bacteriological aspects of bovine endometritis. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 32(4), 357–370.
2. Alaçam, E. (2007). *Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite* (ss. 267–290). Medisan.
3. Asadpour, R., Kheradmand, A., & Taravat, M. (2018). *Repeat breeding: Risk factors and management*. University of Tabriz.
4. Bartlett, P. C., Kirk, J. H., Mather, E. C., & Hird, D. W. (1986). Repeated insemination in Michigan Holstein-Friesian cattle: Incidence, descriptive epidemiology and estimated economic impact. *Theriogenology*, 26(3), 309–322.
5. Bilodeau-Goeseels, S., & Kastelic, J. (2003). Progesterone supplementation in repeat breeder cows. *Canadian Journal of Animal Science*, 83(4), 479–485.
6. Carbonari, A., Burgio, M., Frattina, L., Cicirelli, V., & Rizzo, A. (2024). Repeat breeder syndrome therapies in dairy cows: A review. *Reproduction in Domestic Animals*, 59, e14732.
7. Çakıcı, Y., Aktaş, M. S., & Kaya, S. (2017). An important problem in dairy cows: Repeat breeder. *Journal of the Faculty of Veterinary Medicine*.
8. Çetin, N. (2025). Global research trends and future perspectives on the repeat breeder syndrome. *Van Veterinary Journal*, 36(2), 85–90.

9. Chebel, R. C., Santos, J. E. P., & Ferguson, J. D. (2016). Oocyte and embryo quality in repeat breeder cows. *Theriogenology*, 85, 147–154.
10. Czada, L. E. (1953). *Present status of the repeat breeder cow problem* (Master's thesis). University of Wisconsin.
11. Ellington, J. E., & Schlafer, D. H. (1988). Uterine tube disease in cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 192(4), 505–508.
12. Geary, T. W., & Whittier, J. C. (1998). Effects of a timed-insemination program on reproductive performance of beef cows. *Journal of Animal Science*, 76(7), 1523–1527.
13. Geary, T. W., Salverson, R. R., & Whittier, J. C. (2000). Synchronization of ovulation using GnRH, prostaglandin F_{2α}, and estrus detection in beef heifers. *Theriogenology*, 53(5), 983–993.
14. Jeong, J.-K., & Kim, I.-H. (2022). Risk factors for repeat breeder dairy cows and their impacts on reproductive performance. *Animals*, 12(22), 3180.
15. Kesler, D. J., & Garverick, H. A. (1982). Ovarian function and hormonal patterns in postpartum cows. *Journal of Animal Science*, 55(5), 1147–1154.
16. Koshimizu, K., Ozawa, R., Kuribayashi, S., Taru, M., Iwata, H., Miura, R., Hamano, S., & Shirasuna, K. (2024). Nobiletin regulates lysosome function in bovine endometrial epithelial cells. *Dairy*, 5(4), 754–767.
17. Levine, H. D. (1999). The repeat breeder cow. *AABP Proceedings*, 33(2), 2–7.
18. Maurer, R. R., & Echternkamp, S. E. (1985). Repeat-breeder females in beef cattle: Influences and causes. *Journal of Animal Science*, 61(3), 624–636.
19. Nain, D., Dewry, R. K., Yadav, D. K., & Mohanty, T. K. (2023). Current advances in management of repeat breeding syndrome in cattle and buffaloes. *Pharma Innovation Journal*, 12(5), 3444–3450.

20. Nowicki, A. (2021). Embryo transfer as an option to improve fertility in repeat breeder dairy cows. *Journal of Veterinary Research*, 65(2), 231–237.
21. Pérez-Marín, C. C., & España, F. (2007). Oestrus expression and ovarian function in repeat breeder cows. *Reproduction in Domestic Animals*, 42(4), 449–456.
22. Pérez-Marín, C. C., & Quintela, L. A. (2023). Current insights in the repeat breeder cow syndrome. *Animals*, 13(13), 2187.
23. Pothmann, H., Holtershinken, M., & Heuwieser, W. (2015). The prevalence of subclinical endometritis and intrauterine infections in repeat breeder cows. *Animals*, 5(3), 660–675.
24. Purohit, G. N. (n.d.). *Repeat breeding in cattle and buffalo: New concepts in diagnosis and therapy*.
25. Purohit, G. N. (2008). Recent developments in the diagnosis and therapy of repeat breeding cows and buffaloes. *CAB Reviews*, 3(062), 1–9.
26. Purohit, G. N. (2015). *New concepts in diagnosis and therapy of repeat breeding cows and buffaloes*.
27. Pursley, J. R., Mee, M. O., & Wiltbank, M. C. (1995). Synchronization of ovulation in dairy cows using PGF_{2α} and GnRH. *Theriogenology*, 44(7), 915–923.
28. Rizzo, A., Lillo, E., & Cicirelli, V. (2023). Hormonal and molecular alterations in repeat breeder cows. *Animals*, 13(14), 2321.
29. Singha, P., Islam, M. F., Hossain, M. S., Asifa, T., Tousif, M. S., Nabil, K. N. H. B., Oishi, O. A., & Zohara, B. F. (2025). Repeat breeding syndrome and its management protocols in a dairy farm. *Asian Journal of Research in Animal and Veterinary Sciences*, 8(3), 455–462.
30. Taşal, İ. (2011). Repeat breeder ineklerde klinik değerlendirme. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 2(1), 74–84.
31. Tiwari, A., Tiwari, S., Mishra, A. K., & Yadav, S. K. (2019). Treatment approach of different hormonal therapy for repeat

- breeding dairy animals in Nepal. *International Journal of Applied Science and Biotechnology*, 7(3), 335–339.
32. Villar, S. L., Pérez-Marín, C. C., Álvarez, J., Yáñez, U., Becerra, J. J., Peña, A. I., Herradón, P. G., & Quintela, L. A. (2025). Evaluation of prevalence, risk factors, and therapeutic approach for subclinical endometritis and oviductal occlusion in repeat breeder Holstein cattle. *Theriogenology*, 219, 1–11.
33. Yusuf, M., Nakao, T., Ranasinghe, R. M. B. K., Gautam, G., Long, S. T., Yoshida, C., Koike, K., & Hayashi, A. (2010). Reproductive performance of repeat breeders in dairy herds. *Theriogenology*, 73(9), 1220–1229.
34. Zobel, R., Tkalčić, S., Buić, V., Pipal, I., Gereš, D., & Samardžija, M. (2011). Repeat breeder syndrome in dairy cows: Influence of breed and age on its prevalence and the success of a hormone therapy. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 35(6), 405–411.

BÖLÜM 2

TAVŞANLARDA ÜREME

1. AYŞE MERVE KÖSE¹
2. SAKİNE ÜLKÜM ÇİZMECİ²

Giriş

Tavşanlar, Lagomorpha takımına ait küçük memelilerden biridir. Rodent sınıfında olduğu düşünülse de üst çenelerinde bulunan iki çift kesici diş nedeniyle Lagomorpha takımının Leporidae familyasında yer alırlar (Dalga ve Aslan 2020; Kaya ve Çenesiz 2020). Evcil tavşan (*Oryctolagus cuniculus*), Avrupa yabani tavşanının soyundandır ve evcil tavşan ırklarının temelini oluşturmaktadır (Dalga ve Aslan 2020). Fakat tüm evcil tavşanlar yalnızca bu türe ait değildir. Avrupa tavşanı ile yabani tavşan (*Lepus europaeus*) arasındaki melezleme günümüzdeki evcil tavşan ırklarının çeşitlenmesine neden olmuştur (Kumcu ve ark. 2024). Dünya genelinde farklı özellikleri nedeniyle yetiştirilen ırklar; Şinşilla, Hollanda tavşanı, Yeni Zelanda tavşanı, Kaliforniya tavşanı ve Ankara (Angora) tavşanıdır. Türkiye'ye 1960'lı yıllardan beri en

¹ Doçent Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Orcid: 0000-0003-1863-5955

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

fazla yetiştirilen ırklar; Yeni Zelanda ve Kaliforniya tavşanlarıdır. Ayrıca, yününe ait önemli özellikleri nedeniyle dünyada Angora tavşanı olarak bilinen Ankara tavşanı yetiştiriciliği de yapılmaktadır (Carneiro ve ark 2014; Akarsu ve ark 2024). Tavşanların uysal doğası, yüksek üreme kapasitesi ve hızlı gelişim özellikleriyle birleştiğinde, bu canlıların ticari ve bilimsel alanlarda yaygın bir üretim odağı haline gelmesine yol açmıştır. (Marco-Jiménez ve ark. 2024). Tavşanların, araştırmalarda kullanmak, ev hayvanı olarak yetiştirmek, et ve kürk elde etmek gibi amaçlar için üretimi yapılmaktadır (Sathe ve Shipley 2013; Dalga ve Aslan 2020). Yeni Zelanda Beyazı laboratuvarında kullanılan en yaygın tavşan ırkıdır (Geçmez ve ark. 2023). Tavşanlar; spontan olmayan ovulasyon özellikleri ve implantasyon sürecinin insan biyolojisiyle sergilediği benzerlikler sayesinde, üreme çalışmalarında örnek organizma olarak öne çıkmaktadır. Farelerden (%48,9) ve sıçanlardan (%8,4) sonra, laboratuvar tavşanı AB'de en sık kullanılan üçüncü deneysel memelidir (%4,3) (Marco-Jiménez ve ark. 2024). Tavşanların ortalama vücut ağırlıkları ise 3,5-4,5 kg arasında değişmektedir (Lossi ve ark., 2016). Vücut ağırlığı temel alınarak yapılan sınıflandırmada tavşanlar; 2 kg altı küçük, 2-5 kg arası orta ve 5 kg üzeri iri ırklar olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Beslenme özelliği bakımından otçul olan evcil tavşanlar, 15 yıla kadar yaşayabilmekle birlikte genellikle 5-6 yıllık bir ortalama ömre sahiptir. Üreme verimliliği 3-4 yaşına kadar süren tavşanlar yılda 4-6 kez doğum yapabilirler. Pubertas yaklaşık 3,5 aylıkken başlar ve dişiler 4,5-5 aylıkken gebe kalabilirler. Tavşanlar diğer birçok memeli türünden farklı bir üreme fizyolojisi ve endokrinolojisine sahiptir. Bu özelliği; çok kısa bir gebelik süresine sahip olması, hızlı yavru gelişimi ve doğumdan kısa bir süre sonra yeniden üreme yeteneği ile karakterizedir. (Dalga ve Aslan 2020; Kumcu ve ark. 2024). Sunulan derleme tavşanların üreme sistemi ile ilgili bilgileri araştırmacıların dikkatine sunmak amacıyla hazırlanmıştır.

Üreme Anatomisi ve Fizyolojisi

Dişi tavşanda ovaryumlar, oviduktlar ve uterus, diğer memeli türlerine benzer şekilde çift organlardır. Ovaryumlar, mezovaryum ve mezosalpinx'i de saran yağ dokusuyla çevrilidir. Dişi tavşanların yaklaşık 6-10 cm uzunluğunda, doğrudan ve ayrı ayrı uzun bir vajinal kanala açılan iki ayrı serviksi olan çift kornu uterusu vardır, korpus uteri mevcut değildir. Uterus, sağ ve sol uterus cornularının ayrı yapılar olması nedeniyle uterus duplex olarak adlandırılır (Harcourt-Brown 2017). Üretra, vajinal gövdenin ventralinde yer alır ve uzunluğunun yaklaşık yarısında vajina tabanındaki büyük bir açıklığa açılır. Üretra açıklığının distalinde kalan vajina bölümüne ürogenital sinüs denir. Ürogenital sinüs vulvaya açılır. Vulvanın rengi ve nemliliği, çiftleşmenin kabulünün bir göstergesi olarak kullanılabilir. Nemli kırmızı veya pembe vulvaya sahip bir dişinin, soluk ve kuru vulvaya sahip bir dişiye göre erkeğe daha istekli olma olasılığı yüksektir (Brewer 2006; Sathe ve Shipley 2013; Kumcu ve ark. 2024; Marco-Jiménez ve ark. 2024). Yabani tavşanlar kış aylarında hem erkeklerde hem de dişilerde gonadların gerilediği bir üreme durgunluğu dönemi geçirirler, evcil olanlar ise yıl boyunca üreme aktivitesi gösterebilir (Harcourt-Brown 2017).

Dişi tavşanlarda pubertas; ırka, beslenme düzeyine ve vücut büyüklüğüne bağlıdır; bazı dişiler 3,5 aylıkken çiftleşmeye hazır hale gelir ve 4-4,5 aylıkken gebe kalabilirler. İlk çiftleşme yaşı; erkekler için 6-10 ay, dişiler için 4-9 aydır. Bununla birlikte, dişilerde çiftleşme, olgun vücut ağırlıklarının en az %80'ine ulaşana kadar önerilmez. Dişi tavşanlar, diğer hayvan türlerinden ayıran belirli üreme özellikleri gösterir. Özellikle, tanımlanmış ve düzenli bir östrus siklusu yoktur. Tavşanların östrus siklusu olmamasına rağmen, düşünüldüğü gibi sürekli kızgınlık döneminde de değillerdir. Pubertastan sonra ön hipofizden salgılanan FSH ile ovaryumlarda foliküllerin büyümesi ve gelişmesi uyarılır. Foliküler gelişim, diğer türlerde olduğu gibi dalgalar halinde gerçekleşir. Her

ovaryumda benzer gelişim aşamalarında 5-10 adet folikül bulunur ve gelişmeye başlar, bu foliküller olgunluk aşamasına ulaştığında dominant folikül dişi tavşanın çiftleşmeye hazır olma süresiyle eş zamanlı olarak yaklaşık 12-14 gün boyunca aktif olarak östrojen üretir. Çiftleşme olmadığında foliküller atretik hale gelir ve yaklaşık 4-7 gün sonra yeni bir foliküler dalga ile siklus tekrar eder. Dişiler bu dört gün boyunca erkeğe karşı daha az isteklidir. Böylece dişi bir tavşanın yaklaşık 16-18 günlük bir siklusu vardır; bunun yaklaşık 12-14 günü çiftleşmeye hazır olma dönemi, 4 günü ise hareketsiz kalma dönemidir (Brewer 2006; Sathe ve Shipley 2013; Kumcu ve ark. 2024; Marco-Jiménez ve ark. 2024). Hipofiz LH salgısı üzerinde pozitif feed-back olmadığı için, yüksek steroid seviyelerine yanıt olarak LH'nin ovulasyon öncesi pik seviyesi görülmez. Ovulasyon, çiftleşme ya da yapay uyarımlarla uyarılır. Ovulasyon, çiftleşmeden yaklaşık 10-11 saat sonra gerçekleşir. Ovulasyondan sonra LH kalan foliküler hücrelerde değişiklikleri uyarır ve bu hücreler hızla korpus luteum haline gelir. Korpus luteum, ovulasyondan sonraki üç gün içinde aktif olarak progesteron salgılamaya başlar ve gebelik boyunca devam eder. Gebeliğin 15. gününe kadar artar ve son haftaya kadar yüksek seviyede kalır, ardından azalmaya başlar. Tavşanların doğal üreme kabiliyeti yüksektir ve ırka göre değişmekle birlikte dişi başına 8-12 embriyo üretebilir. Bu tür, 31 gün süren kısa bir gebelik dönemine sahiptir (Kumcu ve ark. 2024; Marco-Jiménez ve ark. 2024).

Tavşan, provake ovulasyon gösteren bir türdür. Belirli bir östrus siklusu olan kendiliğinden ovulasyon sergileyen türlerin (insan, köpek, inek vb.) aksine, tavşanlar (örneğin gelincikler, kediler, devegiller) hipotalamustan hipofiz portal sisteminde GnRH salgılanmasının uyarılması için çiftleşmeye ihtiyaç duyarlar (Mattioli ve ark. 2021; Ferry 2024). Tavşanlardaki östrus siklusu dört ana aşamadan oluşur: proöstrus, östrus, metöstrus (diöstrus) ve anöstrus. Proöstrus aşaması, östrus siklusunun başlangıcını işaret

eder. Bu dönemde, dişi tavşanlar çiftleşmeye hazır olduklarını gösteren artan huzursuzluk, kazma ve kaşınma gibi davranışsal değişiklikler gösterirler. Bu dönemde östrojen hormonunda bir artış olur, vulva kızarır ve şişer, bu da üreme siklusunun başlangıcını gösterir. Foliküllerin gelişimi bu evrede gerçekleşir. Östrus; dişi tavşanın çiftleşmeye hazır olduğu evredir. Bu evre; dişinin çömelmiş bir pozisyon aldığı ve başını aşağı indirip arka kısmını yukarı kaldırdığı lordoz hali ve çenesini yere yaslama gibi daha belirgin davranışlarla karakterizedir. Vulva şişkin kalır, kırmızı/mor renktedir ve dişi erkekleri çekmek için yüksek sesler çıkarır (Mattioli ve ark. 2021; Ferry 2024). Dişi tavşanın çiftleşmeyi kabul ettiğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilecek bir pozisyonu vardır. Bu pozisyona tavşan lordozu (omurganın aşırı içe doğru eğriliği) denir. Bu tipik duruş, başarılı çiftleşmeyle ilişkilidir. Bu pozisyonun zıttı kifoz (omurganın aşırı dışa doğru eğriliği, sırtın kamburlaşmasına neden olur) olarak adlandırılır. Bu durumda da dişi tavşan artık erkek tavşanla çiftleşmeyi kabul etmez (Kishk 2022). Metöstrus (Diöstrus); Östrus dönemini takiben, metöstrus evresi üreme sisteminin olası gebeliğe hazırlanmasını içerir. Fertilizasyon gerçekleşmezse, dişi tavşan bu evreye girer. Foliküller dejenere olduğunda, östrojen salgılanması azalır ve tavşanlar davranışsal olarak erkeği kabul etmeyen döneme girer, normal aktivite seviyelerine dönüş gösterebilir. Vulva yavaş yavaş normal boyutuna döner ve bu da üreme siklusunun sonunu gösterir (Mattioli ve ark. 2021; Ferry 2024).

Çiftleşme gerçekleşirse, genital somatosensör reseptörler uyarılır ve sinirsel uyarım aracılığıyla iletilen sinyaller ortaya çıkar; sonuç olarak, çiftleşmeden 1-2 saat sonra zirveye ulaşan GnRH salınımı ve ardından ön hipofizden LH'nin ovulasyon öncesi salınımı, çiftleşmeden 11-12 saat sonra ovulasyona yol açar (Mattioli ve ark. 2021). Fertilizasyon çiftleşmeden veya suni tohumlamadan yaklaşık 14 saat sonra diğer memelilerde olduğu gibi ampullada

gerçekleşir. Eğer fertilizasyon olmayan bir çiftleşme olmuşsa, aynı kafesteki dişiler birbirine tırmanırsa veya tavşana lüteinleştirici hormon (LH) enjekte edilirse dişi tavşanda ovulasyondan sonra yalancı gebelik meydana gelir. Yalancı gebelik dönemi, korpus luteum gelişimi ve progesteron üretimi ile karakterizedir. Korpus luteum, çiftleşmeden 10-12 gün sonra maksimum boyutuna ulaşır ve serum progesteron konsantrasyonu 14. günde yükselir, ardından luteal gerileme başlar; bu süreç, progesteron konsantrasyonlarının bazal değerlere düştüğü 18. gün civarında tamamlanır. Fonksiyonel ve yapısal luteoliz, esas olarak uterus endometriyumu tarafından salgılanan prostaglandin F2 α ile ilgilidir ve yalancı gebeliğin 17. gününde en yüksek seviyesine ulaşır (Geyer ve ark. 2016; Mattioli ve ark. 2021; Ferry 2024). Anöstrus; üreme aktivitesinin olmadığı evredir. Bu dönemde, dişi tavşanlar belirgin üreme davranışları göstermez ve üreme organları dinlenme halindedir (Ferry 2024).

Üreme Yönetimi, Gebelik ve Doğum

Tavşanlar uygun beslenme ve çevre şartlarının sağlanması durumunda yıl boyu üreme özelliğine sahiptirler (Szendrő ve ark. 2012). Dişi tavşanlar kafeslerine konulan diğer tavşanlara karşı agresif olabilirler, bu nedenle çiftleşme için her zaman erkek tavşanın kafesine götürülmelidirler. Dişi tavşanın kafesine erkek bir tavşan getirildiğinde, dişi genellikle saldırganlık gösterir ve çiftleşme girişimlerini reddeder. Dişi tavşan gerçekten çiftleşmeye hazırsa, çiftleşme hemen gerçekleşir ve tamamlandığında erkek tavşan genellikle yan tarafına düşer, bazen de düşmeden önce çiftleşmenin sonuna doğru bir çılgılık atar ve bu genellikle ejakülasyon ile aynı zamana denk gelir. İki veya üç kez çiftleştirme gebelik şansını artırabilir. Çiftleşme gerçekleşmezse, dişi tavşan başka bir erkek tavşanla buluşturulabilir yine çiftleşmeye hazır değilse kafesten çıkarılmalı ve birkaç gün sonra tekrar denenmelidir. Erkek ve dişi tavşanlar birkaç dakikadan fazla gözetimsiz bırakılmamalıdır, çünkü erkek tavşanın yaralanma riski vardır

(Bishop ve Burgess 2012; Sathe ve Shipley 2013; Kumcu ve ark. 2024)

Tavşanlarda gebelik süresi 29-32 gün arasında değişmektedir. Tavşanlar provake ovulasyon gösteren hayvanlar olduğu için ejakülasyon da dahil olmak üzere kısa bir çiftleşme seansı, ön hipofizden hızlı bir LH salınımını tetiklemek için yeterlidir. Plazma LH seviyelerinin çiftleşme sonraki üç dakika içinde yükseldiği ve 15 dakika içinde pik seviyelere ulaştığı belirtilmektedir. Tavşanlarda çiftleşmeden 10-11 saat sonra ovulasyon gerçekleşir ve çoğu durumda ovulasyon için kedilerdeki ovulasyonun aksine tek bir çiftleşme yeterli olmaktadır. Fertilizasyon, çiftleşmeden yaklaşık on saat sonra gerçekleşir ve tavşan blastosisti, diğer memelilere kıyasla embriyogenezin geç bir aşamasında endometriyuma tutunur. İmplantasyon 6,5. günde başlar; mezometrial koryoallantoid plasentasyon 8. günde gerçekleşirken, tavşan plasentası diskoid ve hemodikoryal (anne ve fetus kanı arasında iki hücreli koryon tabakası) yapıdadır ve büyüme ve gebelik sırasındaki fetomaternal değişimler açısından primat plasentalarına benzer (Sathe ve Shipley 2013). Gelişmekte olan fetusleri hissetmek için karın bölgesinin çiftleşmeden 10-14 gün sonraki palpasyonu, tavşanlarda gebelik tanısı için hızlı ve güvenilir bir yöntemdir. On günden önce palpasyon yapılması, gelişmekte olan embriyolara zarar verme ya da kaudal karın bölgesindeki dışkı topaklarına karıştırılma olasılığı nedeniyle genellikle önerilmez (Bishop 2002; Sathe ve Shipley 2013). Fetusler 10-14. günlerde böbreklerden daha küçük, ancak dışkı topaklarından daha büyük boyuttadır (Bishop 2002). On ila 12 gün içinde gelişen embriyo hissedilmezse, dişi tavşan çiftleşme için erkek tavşanın kafesine geri gönderilebilir. Ancak birçok dişi, yalancı gebelik nedeniyle o günlerde çiftleşemeyebilir ve bu hayvanlar çiftleştirilmesi için 18 gün sonra tekrar kontrol edilmelidir (Sathe ve Shipley 2013). Ayrıca gebelik teşhisi, real time abdominal ultrasonografi ile 9. günden itibaren

uterus lümeninde embriyonik keseciklerin varlığı ve fetüslerin kalp atımları tespit edilerek de yapılabilir (Sathe ve Shipley 2013; Kurt ve Salar 2019). Yine embriyonik keseciğin çapı 8-9,5 mm aralığında olduğunda, yedinci veya sekizinci gün gibi erken bir aşamada da gebelik teşhis edilebilir (Sathe ve Shipley 2013).

Gebeliğin 25. gününde tavşanlarda hormonal konsantrasyonlardan serum östrojen düzeyi 60 pg/ml düzeylerindedir ve daha sonra doğuma kadar hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Materyal östrojen düzeyindeki bu artış myometriumun doğuma hazırlanması, uyarıcı reseptör sayılarının artması, prostaglandin sentezinin artması gibi doğumla ilişkili fizyolojik süreçlerde rol almaktadır. Benzer şekilde serum prolaktin konsantrasyonları artarak doğumdan hemen önce 160 ng/ml düzeylerine ulaşmaktadır. Serum progesteron düzeyinin ise gebeliğin 20. gününden itibaren doğuma kadar hızlı bir şekilde düştüğü belirtilmektedir (Kurt ve Salar 2019).

Doğum genellikle çiftleşmeden 30-32 gün sonra gerçekleşir. Doğumdan birkaç gün önce, dişi tavşana saman veya talaş gibi yatak malzemesi içeren bir yuva kutusu sağlanmalıdır. Dişi tavşan, doğuma yaklaşık 1 hafta kala gerdan ve abdominal bölgesindeki tüylerini yolup yuvayı tamamlar aynı zamanda da meme uçlarını (4 çift) açığa çıkarır. Doğum sırasında dişi tavşan, ağzını kullanarak doğuma yardımcı olabileceği ve yavruların üzerindeki fetal zarları temizleyebileceği bir pozisyon alır. Doğum genellikle 30 dakika kadar sürer, yavrular 1-5 dakikada bir doğar. Tavşan yavruları doğduklarında tüysüzdür, göz kapakları ve kulak kanalları kapalıdır. Yavru sayısı ırklar arasında değişmekle birlikte küçük ırklarda 1-4 büyük ırklarda 8-10 arasında değişebilir. Dişi tavşanlar genellikle doğum tamamlandıktan sonra plasentayı yerler ve rahatsız edildiklerinde veya gergin olduklarında bazen yavrularını ya da yiyebilirler (Bishop 2002; Brewer 2006; Sathe ve Shipley 2013). Gebeliğin son dönemlerinde ve emzirmenin başlarında, dişi

tavşanlar yuva yerlerini (evcil tavşanlarda kafes ya da kulübe) korurken çok agresif hale gelebilirler, insanlara saldırabilirler. Dişi tavşan, doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde özellikle rahatsızlığa karşı hassastır ve rahatsız edilirse yavrularına zarar verebilir. Bacaklarını veya kulaklarını ısırılabilir veya hatta koparılabilir (Harcourt-Brown 2017). Gebeliğin 32-34. günlerine kadar doğum gerçekleşmemişse doğum indüklenebilir. Dişinin doğum tarihinin gecikip gecikmediğini belirlemek için çiftleşme tarihi teyit edilmelidir. Tıkanıklık şüphesi olmayan durumlarda, uterus kasılmalarını uyarmak için oksitosin tek başına veya kalsiyum ile birlikte uygulanabilir. Oksitosinin enjeksiyon dozu 0,1–3,0 IU/kg, kalsiyumun dozu ise ağızdan (PO) %10'luk kalsiyum glukonatın 1–2 mL/kg'dır. Oksitosin enjeksiyonları tekrarlanabilir; ancak, önceki yavrudan sonra 15-30 dakika içinde doğmayan yavrular genellikle ölü doğar ve kanalın dışına elle çıkarılmaları veya cerrahi olarak alınmaları gerekebilir (Bishop ve Burgess 2012).

Dişi tavşan genellikle doğumdan hemen sonra yavruyu emzirir ve daha sonra yavrularını günde sadece bir veya iki kez kısa bir süre (<10 dk) emzirirler. Kolostrum ilk iki-üç gün boyunca üretilir ve daha sonra düzenli laktasyon başlar. Yavrular genellikle 3 hafta boyunca yuvada kalırlar (Bishop 2002; Brewer 2006; Bishop ve Burgess 2012; Sathe ve Shipley 2013). Yeni doğan yavruların vücut ağırlığı bir hafta içinde iki katına çıkar ve hızla gelişirler. Gözleri yaklaşık 10. günde açılır ve 3 haftalıkken kuru mama yemeye başlarlar. Dişi tavşan genellikle yavrularını 8 haftalıkken süttten keser, ancak bazı durumlarda süttten kesme 4 haftalıkken bile olabilir (Brewer 2006). Dişi tavşanlar, doğumdan sonraki 48 saat içinde, tekrar çiftleştirilebilir ve tekrar gebe kalabilirler, bu nedenle gebelik sırasında da süt verebilirler. Bazen yeni yavrular için hazırlanırken ilk yavrularını terk edebilirler (Bishop 2002).

Tavşanlara ait bazı üreme özellikleri; Pubertas: 90-120 gün, Gebelik süresi: 28-35 gün, Doğum ağırlığı: 30-70 g, Bir batında

yavru sayısı: 6-12 adet, Laktasyon süresi: 45-60 gün, Sütten kesme yaşı: 4-8 hafta şeklinde özetlenebilir (Richardson 2012; Harcourt-Brown 2017; Dalga ve Aslan 2020).

Üreme Sistemi Hastalıkları

Et veya kürk için yetiştirilen tavşanlar ile evcil hayvan olarak beslenen tavşanların üreme sorunları arasında farklılıklar vardır. Büyük ölçekli bir yetiştirme çiftliğindeki dişi tavşanların bireysel değeri yoktur. 14 yavrudan sonra, yani 2-3 yaşında iken yaşlı olarak sınıflandırılabilir, sağlık veya üreme sorunları varsa tedavi edilmek yerine itlaf edilir. Buna karşılık, evcil tavşanlar 15 yıla kadar yaşayabilir ve 8 yaşını geçene kadar yaşlı olarak kabul edilmezler; bireysel sağlık problemleri araştırılıp tedavi edilir. Tavşan yetiştiriciliği sektöründe üreme bozuklukları hakkındaki bilgiler sınırlıdır çünkü çoğu bilgi sağlık kayıtlarının incelenmesinden veya otopsi muayenesinden elde edilir. Evcil tavşanlarda üreme ile ilgili hastalıklar (rutin ovariohisterektomi, eksploratif laparotomi veya bazen otopsi muayenesi sırasında); uterus adenokarsinomu (%45-%49), diğer uterus tümörleri (%20), endometrial hiperplazi (%22-%40), hidrometra veya mukometra (%12) piyometra (%2), ovaryum tümörleri (%2-%7) ve meme bezi tümörleri (%7) şeklinde sıralanabilir (Harcourt-Brown 2017). Dişi tavşanlarda üreme sisteminin rahatsızlıklarının klinik belirtileri; infertilite, ürinyasyon sırasında ağrı olmaksızın aralıklı hematurî, ürinyasyon sonunda ya da ürinyasyondan bağımsız olarak görülen kan pıhtıları, abdominal duyarlılık, kambur duruş, davranış değişikliği ya da agresyon, anoreksiya, kilo kaybı, güç solunum olarak belirtilmektedir (Richardson 2012).

Uterus adenokarsinomu

Dişi tavşanlarda en sık görülen neoplazi uterus adenokarsinomudur. Yaş, hastalığın gelişiminde en önemli faktördür. Dört yaşından büyük bazı ırklardaki tavşanlarda görülme sıklığı

%50-%80 arasındadır (Di Girolamo ve ark. 2021). Üretim amaçlı kullanılmayan dişi laboratuvar tavşanları üzerinde yapılan bir araştırmada, 3 yaşına kadar %4,2'sinde ve 7 yaşına kadar %75'inde uterus tümörü olduğu ortaya çıkmıştır (Harcourt-Brown 2017). Adenokarsinomlar; genellikle yavaş gelişen çok merkezli ve uterusun her iki kornusunu da etkileyen tümörlerdir. Uterusa doğru uzanan küresel polipoid yapılar olarak görünür, ilerledikçe tümör büyür ve birleşerek uterusun büyük bölümlerini etkiler ve giderek daha fazla palpe edilebilir hale gelirler. Uterus duvarından periton boşluğuna ve karaciğer gibi komşu organlara lokal yayılım yoluyla; akciğerlere, karaciğere, beyne ve kemiklere hematojen yolla 1-2 yıl içinde metastaz meydana gelebilir. Üreme dönemindeki dişi tavşanlarda, fertilitenin azalması, düşük yavru sayısı ve fetal rezorpsiyon, ölü doğumların artması gibi erken klinik belirtiler görülebilir. Birçok evcil tavşanda gözlemlenen ilk belirti hematüri veya seröz kanlı vajinal akıntıdır. Geç evre adenokarsinomun klinik belirtileri; depresyon, anoreksiya, asites ve akciğer metastazı da varsa dispneye kadar değişebilir. Tanı, karın alt kısmında genişlemiş bir uterus ve nodüler kitleleri (1-5 cm çapında) veya her ikisinin de palpasyonuna dayanır. Abdominal radyografi, uterus adenokarsinomundan şüphelenilen tavşanlar için önemli bir tanı aracıdır (Harcourt-Brown 2017; Sathe ve Shipley 2013; Di Girolamo ve ark. 2021). Bir çalışma abdominal radyografi ile uterus hastalıkları olan 39 tavşandan 32'sinde (%82) uterusu büyüme olduğunu ortaya koymuştur (Walter ve ark. 2010). Ultrasonografik görüntüleme de teşhiste ve ayırıcı tanıda, kitlelerin ölçülmesine ve çoklu nodüllerin taranmasına olanak sağlayabilir. Akciğer metastazını ekarte etmek için toraks radyografileri veya bilgisayarlı tomografi kullanılır (Di Girolamo ve ark. 2021). Uterus adenokarsinomları, evcil tavşanlarda iki yaşına gelmeden önce ovariohisterektomi ile önlenabilir. Karın yağ miktarı daha sınırlı olduğu için ve ovaryum ligamentleri esnek olduğu için tavşanlarda ovariohisterektomi genellikle 6-9 aylıkken tercih edilir. Ayrıca

anestezinin tavşanlarda köpek veya kedilere göre biraz daha riskli olabileceği ve hayvan sahiplerinin uygun şekilde bilgilendirilmesi gerektiği de unutulmamalıdır. Evcil hayvan sahiplerine, üç yaş ve üzeri kısırlaştırılmamış hayvanlarda yıllık veya altı aylık muayeneler tavsiye edilebilir (Carpenter 2010; Sathe ve Shipley 2013).

Endometriyal Hiperplazi

Endometrial hiperplazi, endometriyumun kalınlaşması, mukus dolu bezlerin kistik gelişimi ve uterus lümeninde mukus birikimi ile karakterizedir. Uzun süreli östrojen ve progesteron seviyesindeki yükseklikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Genellikle 3 yaşından büyük tavşanlarda görülür, ancak daha genç tavşanlarda da görülebilir. Uterus kalınlaşmış ve klinik muayene sırasında palpe edilebilir olsa da çoğu vaka asemptomatiktir ve çoğu durumda ovariohisterektomi sırasında fark edilir. Endometrial hiperplazinin klinik belirtileri; aralıklı hematüri, anemi ve hareketlilikte azalma dahil olmak üzere uterus adenokarsinomundaki klinik belirtilere benzerdir. Bazen palpasyonla sert, düzensiz bir uterus tespit edilir, kistik meme bezleri ve kistik ovaryumlar da eş zamanlı olarak ortaya çıkabilir. Ultrasonografi, uterustaki yumuşak doku değişikliklerini görüntülemek için en iyi tekniktir. Tedavi yöntemi ise ovariohisterektomidir. Endometrial hiperplazi ile uterus adenokarsinomları arasında bir ilişki olup olmadığı net değildir (Carpenter 2010; Richardson 2012; Harcourt-Brown 2017; Di Girolamo ve ark. 2021).

Hidrometra ve mukometra

Hidrometra, uterus içinde sulu bir sıvının birikmesi olarak tanımlanır. Mukometra durumunda ise sıvı mukoiddir. Bu durumlar tavşanlarda nadiren görülür ve etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Yalancı gebelik sonrasında ortaya çıktığı düşünülmektedir. Progesterondaki artış, endometriyumun salgı aktivitesini ve serviksin kapanmasını uyarır. Bu değişiklikler yalancı

gebeliğin sonunda tersine çevrilmezse, uterus sıvı ile dolmaya devam eder ve hidrometra gelişir. Durumun erken evrelerinde klinik belirti olmaz, ancak ilerledikçe uterus abdominal boşluğunun %80'nini doldurabilir, abdominal şişkinlik en dikkat çekici özelliktir. Solunum sayısında artış, iştahsızlık ve kilo kaybı da görülebilir. Uterus tavşanın vücut ağırlığının dörtte birini oluşturabilir. Teşhis, palpasyon ve radyografi veya ultrasonografi ile kolayca yapılır. Tedavi, ovariohisterektomidir (Klaphake ve Paul-Murphy 2012; Richardson 2012).

Pyometra ve endometritis

Vajinal akıntı, iştahsızlık, halsizlik ve abdominal genişleme, endometritis veya pyometraya sıklıkla eşlik eden klinik belirtilerdir. Hafif endometritisteste klinik belirtiler olmayabilir. Anamnezde genellikle yakın zamanda doğum, yalancı gebelik veya tekrar çiftleşememe bilgileri mevcuttur. *Pasteurella multocida* ve *Staphylococcus aureus*, pyometra veya metritisli tavşanlardan sıklıkla izole edilir. Venereal yolla bulaşma, enfekte dişi tavşanların enfekte olmayan erkek tavşanlarla veya tam tersi şekilde çiftleşmesiyle gerçekleşir. Bakteriler, hematogen yolla da genital sisteme yerleşebilir veya vajinitten kaynaklanan retrograd bir enfeksiyon da meydana gelebilir. Tanı, klinik belirtiler, karın palpasyonu, ultrasonografi ve radyografiye dayalı olarak konulabilir. Uterus çok büyümüşse, duvarı çok ince ve frajil hale geldiği için karın palpasyonunda dikkatli olunmalıdır. Tam kan sayımı sonuçları normal olabilir veya hafif lökositoz görülebilir. Servikal akıntının sitolojik değerlendirmesi ve gram boyaması tanıya yardımcı olabilir. Hafif endometritisteste antibiyotik, sıvı ve destekleyici tedavi denenebilir, ancak etkilenen hayvanlardaki inflamatuvar eksüdatların yapışkan ve kazeöz yapısı, uterusun yeterli drenajını engeller. Pyometra tedavisinde tercih edilen yöntem ovariohisterektomidir (Sathe ve Shipley 2013; Di Girolamo ve ark. 2021).

Ovaryum tümörleri

Tavşanlarda ovaryum tümörleri görülebilir ve genellikle sessiz seyreder. Tümörler, ovariohisterektomi sırasında tesadüfen belirlenebilir ve uterus adenokarsinomu ile birlikte görülebilir. Klinik belirtiler genellikle hormonal dengesizliklerdir. İyi huylu luteomadan ovaryum granüloza hücreli tümörlerine ve kötü huylu adenokarsinomlara kadar çeşitli ovaryum tümörleri görülebilir (Harcourt-Brown 2017).

Prolapsus Vajina

Nadir olmakla birlikte, tavşanlarda prolapsus vajina görülebilir. Genellikle doğumdan sonraki birkaç gün içinde görülür. Ayrıca idrar kesesi eversiyonu ve üretradan prolapsus vakaları da bildirilmiştir. Tavşanlarda üretra ve vajina arasındaki açıklık, bunun meydana gelmesine izin verecek kadar büyüktür. Klinik olarak hayvanlar iştahsızdır ve vulvadan dışarı doğru çıkıntı yapan yumuşak doku kitlesiyle birlikte ıkınırlar. Prolapsus vajina önce fark edilirse, vajinanın yerine yerleştirilmesi ve ovariohisterektomi başarılı olabilir. İdrar kesesi eversiyonu kötü bir prognoza sahiptir, ancak kısmi sistotomi ile birlikte sistopeksi başarılı olabilir (Klaphake ve Paul-Murphy 2012; Harcourt-Brown 2017).

Venereal Spirochetosis

Tavşan sifilisi veya vent hastalığı, spiral şekilli bir bakteri olan Treponema paraluis-cuniculi adlı bir spiroketin neden olduğu bir hastalıktır. Doğrudan temas yoluyla, çiftleşme sırasında dişi ve erkek tavşana, doğum ve emzirme sırasında dişi tavşandan yavrularına bulaşır. Hem erkekler hem de dişiler etkilenir. Dışarıdan görünen yaygın belirtiler, dış genital organlarda veya bazen burun, göz kapakları, dudaklar ve perineal bölgede deride papüller, ülserler, veziküller ve kabuklanmalardır. Lezyonlar ağrılıdır ve üreme aktivitesini bozabilir. Gebelik oranında azalmaya, metritise, retensiyo sekundinarum ve yenidoğan ölümlerinde artışa neden

olabilir. Etkilenen tavşanlar klinik olarak hasta değildir. Kuluçka süresi en az sekiz haftadır. Klinik belirti göstermeyen taşıyıcılar, hastalık stresle tetiklenmeden önce aylarca yaşayabilir. Tanı, anamnez, klinik belirtiler ve cilt lezyonlarının kazıntı veya smear örneklerinin karanlık alan mikroskobu incelemesinde spiroketlerin tanımlanmasına dayanılarak konur. Organizmalar, deri biyopsi kesitlerinin gümüş boyamaları ile histolojik olarak da gösterilebilir. T. cuniculi'ye karşı antikorların varlığını belirlemek için serolojik testler de mevcuttur. Treponemal antijene karşı floresan antikor testi de kullanılabilir. Sifilis, uzun etkili penisilin ve tetrasiklinlerle kolayca tedavi edilebilir. Ancak iyileşen tavşanlar semptomsuz taşıyıcı haline gelebilir. Tavşan sifilisinin tedavisi benzatin G (42.000-84.000 IU/kg, IM, 7 günde 1 sefer, 3 uygulama) veya parenteral penisilin (40.000-60.000 IU/kg, IM, günde 2 sefer, 5 gün) ile yapılır. Yanıt hızlıdır; lezyonlar genellikle bir enjeksiyondan sonra geriler (Carpenter 2010; Richardson 2012; Sathe ve Shipley 2013).

Kaynakça

1. Akarsu, S., Dalkalı, M., Şimşek, Ü. G. (2024). Tavşan yetiştiriciliği ve sütünün önemi. In: Kontaş Aşkar T (Ed), Veteriner Hekimlikte Güncel Araştırmalar. Livre de Lyon, Lyon, France. pp. 223-248.
2. Bishop, C. R. (2002). Reproductive medicine of rabbits and rodents. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, 5(3), 507-535.
3. Bishop, C. R., & Burgess, M. E. (2012). Reproductive physiology, normal neonatology, and neonatal disorders of rabbits. *Management of pregnant and neonatal dogs, cats, and exotic pets*, 217-238.
4. Brewer, N. R. (2006). Historical special topic overview on rabbit comparative biology. *Biology of the rabbit. Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 45(1), 8-24.
5. Carneiro, M., Rubin, C. J., Di Palma, F., Albert, F. W., Alföldi, J., Barrio, A. M.,...& Andersson, L. (2014). Rabbit genome analysis reveals a polygenic basis for phenotypic change during domestication. *Science*, 345(6200), 1074-1079.
6. Carpenter JM (2010). Reproductive and urinary diseases of pet rabbits (Proceedings). Erişim yeri: <https://www.dvm360.com/view/reproductive-and-urinary-diseases-pet-rabbits-proceedings>. Erişim tarihi:18.12.2025.
7. Dalga, A. G. D. S., & Aslan, K. (2020). Tavşanlarda ürogenital sistemi anatomisi. Kavak M.T. (ed), Van Uluslararası Uygulamalı Bilimler Kongresi Tam Metin Kitabı, ISPEC Yayınevi, Türkiye. pp.190-203.
8. Di Girolamo, N., & Selleri, P. (2020). Disorders of the urinary and reproductive systems. In: Quesenberry, K. E., Mans, C., Orcutt, C. J. (eds). *Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*. 4th ed. Elsevier Health Sciences, pp.201-219.

9. Ferry, R. (2024). Distinctions in conduct and physiology among female rabbits during various phases of the estrous cycle. *J Anim Health Behav*, 8: 288.
10. Geçmez, K., Akkoyun, H. T., Kızıl, M., & Akkoyun, M. B. (2023). Laboratuvar hayvanlarından sıçan, kobay ve tavşanın bazı anatomik, fizyolojik ve üreme özellikleri. *Laboratuvar Hayvanları Bilimi ve Uygulamaları Dergisi*, 3(1), 22-27.
11. Geyer, A., Daub, L., Otzdorff, C., Reese, S., Braun, J., & Walter, B. (2016). Reversible estrous cycle suppression in prepubertal female rabbits treated with slow-release deslorelin implants. *Theriogenology*, 85(2), 282-287.
12. Harcourt-Brown, F. M. (2017). Disorders of the reproductive tract of rabbits. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, 20(2), 555-587.
13. Kaya, M., & Çenesiz, M. (2020). Deney hayvanlarının fizyolojisi. file: <http://Users/gokhan.cime.navesyayincilik.com/Desktop/AA/AA/DE/NEY%20HAYVANLAR%20ININ%20FIZYOLOJISI%20VE%20UYGULAMALARI%20DERGISI%202023%20YILI%20KURUM%20BULGULARI%20VE%20TAVSIP%20KURUM%20BULGULARI%20DOKÜMANI.pdf>
14. Kishk, W. H. (2022). Most important processes in rabbit reproduction. *Acta Scientific Veterinary Sciences*, 4(7): 20-21.
15. Klaphake, E., & Paul-Murphy, J. (2012). Disorders of the reproductive and urinary systems. In: *Ferrets, Rabbits, and Rodents*. WB Saunders. pp. 217-231.
16. Kumcu, M. S., Kuru, B. B., & Kuru, M. (2024). The rabbit estrous cycle: A comprehensive review: Rabbit estrous cycle. *Rats*, 2(1), 1-8.
17. Kurt, S., & Salar, S. (2019). Tavşanlarda gebelik sonlandırmada aglepriston kullanımı. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 43(2), 164-172.
18. Lossi, L., D'Angelo, L., De Girolamo, P., & Merighi, A. (2016). Anatomical features for an adequate choice of experimental animal model in biomedicine: II. Small

- laboratory rodents, rabbit, and pig. *Annals of Anatomy – Anatomischer Anzeiger*, 204, 11-28.
19. Marco-Jiménez, F., Viudes-de-Castro, M. P., & Vicente, J. S. (2024). Why choose the rabbit to work in reproductive technology?. *Reproduction in Domestic Animals*, 59, e14640.
 20. Mattioli, S., Maranesi, M., Castellini, C., Dal Bosco, A., Arias-Álvarez, M., Lorenzo, P. L., ... & García-García, R. M. (2021). Physiology and modulation factors of ovulation in rabbit reproduction management. *World Rabbit Science*, 29(4), 221-229.
 21. Richardson, V. (2012) Urogenital disease in rabbits. In *Practice* 34, 554-563.
 22. Sathe, S. R., & Shipley, C. F. (2013). Rabbit Reproduction. *Clinical Theriogenology*, 5(4), 465-471.
 23. Szendrő, Z., Szendrő, K., & Dalle Zotte, A. (2012). Management of reproduction on small, medium and large rabbit farms: a review. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, 25(5), 738.
 24. Walter, B., Poth, T., Böhmer, E., Braun, J., & Matis, U. (2010). Uterine disorders in 59 rabbits. *Veterinary Record*, 166(8), 230-233.

BÖLÜM 3

SIĞIRLARDA VİRAL MASTİTİSLER

1. SAKİNE ÜLKÜM ÇİZMECİ¹

2. AYŞE MERVE KÖSE²

**¹ Doçent Dr., Selçuk Üniversitesi ,Veteriner Fakültesi,
Orcid: 0000-0003-2939-8019**

**² Doçent Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi Orcid: 0000-0003-1863-5955**

Giriş

Mastitis, meme bezinin enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenlere bağlı olarak gelişen inflamatuvar bir hastalıdır. Meme bezinin iltihabı olan sığır mastiti, dünya çapında süt sığırlarının en yaygın ve ekonomik açıdan en önemli hastalıklarından biri olmaya devam etmektedir (Alert, 1995, Debruyn ve ark., 2025). Sığır mastiti

¹ Doçent Dr., Selçuk Üniversitesi ,Veteriner Fakültesi, Orcid: 0000-0003-2939-8019

² Doçent Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi ,Veteriner Fakültesi Orcid: 0000-0003-1863-5955

genellikle bulaşıcı bir hastalık olarak kabul edilir ve meme bezinin bir veya daha fazla lobunda enflamasyona yol açar. Genellikle tek bir hayvandan ziyade, tüm sürüyü veya sürünün önemli bir kısmını etkiler. Tedavi edilmezse, bu durum hayvanların refahının bozulmasına yol açarak etkilenen ineklerin mecburi itlafına veya kaybına yol açabilmektedir (Wellenberg ve ark., 2002).

Mastitisin süt sığırlarında, süt üretiminin azalması, tedavi maliyetleri, artan işçilik, tedavi süresince sütün atılması, erken sürüden çıkarma ve sürüden çıkarılan hayvanların yerine yenisinin alınmasının maliyetleri nedeniyle ciddi ekonomik kayıplara neden olur (Miller ve ark., 1993). Mastitis kaynaklı küresel yıllık ekonomik kayıpların yaklaşık 35 milyar ABD doları olduğu tahmin edilmektedir (Awandkar ve ark., 2022; Tiwari ve ark., 2013; Tomani'c ve ark., 2023a). Mastitis insidansı, süt üretiminin artmasıyla doğrudan ilişkilidir ve mastitisin her yıl süt ineği popülasyonunun %15 ila %20'sini etkilediği tahmin edilmektedir (Haider ve ark., 2023).

Mastitis, enfeksiyöz, travmatik veya toksik nitelikte olabilen meme bezinin parankiminin enflamatuvar reaksiyonu olarak tanımlanır. Mastitis, sütte fiziksel, kimyasal ve genellikle bakteriyolojik değişiklikler ve meme dokusunda patolojik değişiklikler ile karakterizedir. Mastitis tanısı, klinik belirtilere; örneğin memede şişlik, dokunulduğunda hassasiyet, ateş ve depresyon gibi belirtilere dayanır. Çoğu durumda süt üretiminde azalma gözlemlenebilir. Subklinik mastitis vakalarının belirti göstermemesi sebebiyle, mastitisin tanısı Somatik Hücre Sayısı (SHS) gibi dolaylı testlerle mümkün olmaktadır (Radostits ve ark., 1994). Klinik mastitis, sütte fiziksel, kimyasal ve bakteriyolojik değişiklikler ve meme bez dokusunda patolojik değişiklikler ile karakterizedir. En önemli değişiklikler arasında sütte renk değişikliği, pıhtı oluşumu ve lökosit sayısındaki artış sayılabilir. Etkilenen ineklerin sütündeki etkenler sebebiyle, süt insan

tüketimine sunulmamalıdır. Çünkü bu durum tüberküloz, boğaz ağrısı, brücelloz, leptospiroz vb. zoonoz hastalıkların hastalıkların yayılmasına neden olabilmektedir (Sharif ve ark., 2009).

Mastitisin etiyolojik etkenleri çoğunlukla bakteriler, özellikle stafilokoklar ve streptokoklar, ayrıca mikoplazmalar, mantarlar, algler, protozoalar ve virüslerdir. Ayrıca, meme dokusundaki fiziksel travmalar, bağışıklık yanıtını uyaran irritan kimyasallar veya çeşitli fizyolojik hasarlar sonucu da enflamasyon gelişebilir (Shaheen ve Tantary 2015, Awale ve ark.,2012, Stenk ve ark., 2024).

Mastitis tedavisi, çok sayıda bakteriyel patojenin etiyolojide rol oynaması nedeniyle karmaşıktır (Sharun ve ark., 2021). Yüzden fazla mikroorganizma mastite neden olabilir, ancak en yaygın olanları *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus uberis* ve *Escherichia coli*'dir. *S. aureus* ve *S. agalactiae* tipik olarak bulaşıcı mastitise neden olur ve sağım sırasında kontamine süt yoluyla yayılır (Sharun ve ark., 2021; Tomani'c ve ark., 2023b). Mastitise neden olan yüzün üzerinde etken tanımlanmasına rağmen bu sayılara viral etkenler dahil edilmemektedir. Ana faktör bakteriler olsa da, bazı viral ajanların da meme yangısı patogeneğinde direkt veya indirekt (hazırlayıcı) rolleri mevcuttur. Klinik mastitis bulguları (ısı artışı, sütün bozulması, renk değişimi) görülmesine rağmen etken izole edilemeyen vakalar, toplam vakaların yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Bu durum; yalnızca etken sayısının azlığı, besiyeri yetersizliği veya önceden antibiyotik kullanımı gibi faktörlerle açıklanamayacak kadar yüksek bir orandır. Bu nedenle bakteriyel olmayan etkenlerin de dikkate alınması gerektiği fikri ortaya çıkmıştır (Wallenberg ve ark. 2002).

Viral etkenlerin mastitis oluşturması ihtimalinin geç değerlendirilmesinin ana nedeni uzun yıllar boyunca mastitis araştırmalarında sadece bakteriyel patojenlere odaklanılmıştır. Viral enfeksiyonlarda, genel klinik semptomlar daha belirgin olduğu için mastitis fark edilemeyebilir. Bulguların tanımlanamaması sığır

subklinik mastitisinde rol oynayan viral enfeksiyonların hafife alınmasına neden olabilir (Stenk ve ark., 2024).

Diğer bir neden ise, laktasyondaki ineklerin viral patogeneze çalışmalarında nadiren kullanılması olabilir. Örneğin, çoğu Bovine Herpes Virüs 1 (BHV19 patogeneze çalışmasında, daha ulaşılabilir olması ve ekonomik değerlendirme nedeniyle genç buzağılar kullanılmaktadır. Mastitisli ineklerden alınan süt örnekleri genellikle virolojik araştırmalarda kullanılmaya uygun şekilde toplanmaz, işlenmez ve saklanmaz. Viral mastitisin laboratuvar tanısı zahmetli ve pahalıdır ayrıca besi yeri olarak kullanılan hücrelerin optimal şartlarda tutulması gerekmektedir. Tüm bu bilgiler viral kaynaklı mastitislerin teşhisinin neden zor olduğunu açıklayabilir (Sharif ve ark., 2009). Bovine herpes Virüsü 1, Foot and Mouth Disease (FMD) ve Parainfluenza 3 (PI3) viral enfeksiyonları klinik mastite neden olurken, BHV4 enfeksiyonunun subklinik mastite neden olduğu ifade edilmektedir. Bobine Herpes Virüs 2 (BHV2), Cowpox Virus, Psödocowpox Virus, FMD, Veziküler Stomatit Virus ve Bovine Papilloma Virus gibi Virüsler meme başı lezyonlarına neden olur. Bu Virüsler meme bütünlüğüne zarar verebilir ve dolaylı olarak mastitise katkıda bulunabilir. Mastitin altında Virüs kaynaklı immünoşüpresyonun bulunması muhtemeldir ancak bu varsayımı destekleyecek deneysel kanıtlar bulunmamaktadır. Saha koşullarında viral enfeksiyonlar ile sığır mastitisi arasında nedensel bir ilişki olduğunu destekleyen çok az epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır (Wellenberg ve ark., 2002b, Herlekar ve ark., 2013).

Mastitisli ineklerin sütünde virüsün tespit edilmesi, bu ajanların mastitisin primer yada sekonder sebebi olduğunu kanıtlamasa da; BHV1 (Gourlay ve ark., 1974), BHV4 (Wellenberg ve ark., 2000), FMD Virüsü (Burrows ve ark., 1971) ve PI3 virüsünün (Kawakami ve ark., 1966a,b) klinik mastitisli ineklerin sütünde izole edildiği bildirilmektedir (Wellenberg ve ark., 2002).

1. Virus Kaynaklı Mastitisler

1.1. Direkt Etki Gösteren Viral Ajanlar (Primer Mastitis)

Bu virüsler doğrudan meme bezi epitel hücrelerini veya bağışıklık sistemi hücrelerini enfekte ederek yangıya neden olabilir.

1.1.1. Bovine Herpes Virüs Tip-1 (BHV-1) – (IBR)

Herpesviridae familyası içindeki Alpha-herpesvirinae alt familyasının bir üyesi olan BHV1, Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR), Infectious Bovine Pustüler Vulvovaginitis (IPV) ve Infectious Püstüler Balanopostitise neden olmaktadır. Solunum ve genital sistem enfeksiyonlarının yanı sıra, deneysel meme içi inokülasyon çalışmalarında klinik mastitis oluşturabildiği, virüsün süte ve meme dokusunda izole edilebildiği rapor edilmiştir (Radostits ve ark., 2007). Virüs bir ineğin memesi ve meme uçlarındaki veziküler lezyonlardan da izole edilmiş, böylece, BHV1 sığır memesinin deri lezyonlarıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca BHV1, mastitisli 96 ineğin birinden alınan süt örneğinden de izole edildiği bildirilmiştir (Bilge, 1998).

BHV-1'in sığır meme bezinde replike olarak çoğalabildiği ve meme içi uygulamayı takiben klinik mastitis belirtilerine yol açtığı rapor edilmiştir. Genç bir düvede BHV1-IBR veya BHV1-IPV suşlarının meme içi inokülasyonu, memenin etkilenen loblarında belirgin şişlik, sertlik ve palpasyonda hassasiyet ile sonuçlanmıştır. Süt veriminde belirgin bir azalma gözlenmiş; ayrıca BHV1-IBR suşu inokülasyonunu takiben alınan süt örneklerinde pıhtı ve kan içeren anormal morfolojik değişiklikler de tespit edilmiştir. Virüs, enfekte loblarda ilk olarak inokülasyon sonrası 2. günde izole edilmiş ve 10–15. günlere kadar izolasyon devam etmiştir. Virüs titrelerinin 10^6 – 10^7 TCID₅₀/ml düzeylerine ulaştığı bildirilmiştir. Kontrol amaçlı inoküle edilmemiş iki lobun sütünde ise virüs varlığı saptanmamıştır. Klinik açıdan, BHV1-IBR suşu ile oluşturulan deneysel mastitisin,

BHV1-IPV suşunun oluşturduğu mastitis tablosuna benzer nitelikte olduğu belirlenmiştir. Yapılan dilüsyon çalışmalarında, meme içi yolla meme bezinde enfeksiyon oluşturmak için yaklaşık 10^3 TCID₅₀ BHV1/ml düzeyinde viral yükün gerekli olduğu ifade edilmiştir (Greig ve Bannister, 1965).

Başka bir araştırmada, BHV1-IPV suşunun meme içi inokülasyonunun; vücut sıcaklığında artış, iştahsızlık, ağrılı ve ödemli meme dokusu ve süt veriminde belirgin azalma gibi klinik mastitis bulgularına yol açtığı ve enfekte loblardan alınan süt örneklerinden inokülasyon sonrası 11. güne kadar virüs izole edilebildiği bildirilmektedir (Straub ve Kielwein, 1966). Deneysel olarak oluşturulan enfeksiyonlar dışında sahada virüs izole edilen mastitisli inek sayısı oldukça azdır. Doğal mastitis vakalarında virüs izole dilmeye çalışılan bir araştırmada incelenen 10 sürüdeki 58 doğal klinik mastitis olgusunun hiçbirinde süttten BHV1 izole edilmediği ve BHV1'in büyük olasılıkla primer bir meme patojeni olmadığı ifade edilmektedir (Wellenberg ve ark. 2000).

1.1.2. Bovine Herpes Virüs Tip-4 (BHV-4)

Genellikle subklinik seyreden enfeksiyonlarla ilişkilendirilmektedir. Meme bezine meme içi inokülasyonu takiben Somatik Hücre Sayısında (SHS) artışa yol açtığı ve subklinik mastitis oluşturabildiği ifade edilmektedir (Kálmán ve ark., 2004). Latent seyreden BHV-4 enfeksiyonlarının, bakteriyel enfeksiyonlar sırasında reaktif olarak mastitisin şekillenmesine katkıda bulunabileceği rapor edilmiştir.

Virüsün immün sistemi etkileyen hücreleri (örneğin makrofaj) enfekte edebilmesinin yanı sıra vasküler dokularda hasara yol açabileceği de bildirilmektedir. Ayrıca Bovine endotelyal hücre kültürleri BHV4'e oldukça duyarlıdır ve bu nedenle mastitise neden olabileceği sonucu çıkarılmaktadır (Lin ve ark., 2000).

BHV4, Herpesviridae familyası içinde Gammaherpesvirinae alt familyasına ait bir rhadino virüstür ve memede püstüler dermatit ile kronik ülseratif meme dermatiti (Cavirani ve ark., 1990) gibi çeşitli klinik belirtiler gösteren ineklerden izole edilmiştir. Yapılan bir çalışmada 10 sürüde bulunan kontrol (n:58) ve mastitisli (n:58) ineklerden alınan süt örneklerinin incelenmesi sonucunda; mastitisli ineklerin 3'ünde (%5) BHV4 izole edilebildiği, buna karşın kontrol grubundaki ineklerden izole edilemediği bildirilmektedir. Ancak sadece BHV4 izole edilen üç inekten ikisinde BHV4'e karşı antikor geliştiği ifade edilmiştir. Ayrıca, incelenen 10 sürünün dördünde mastitis ile eş zamanlı olarak BHV4 enfeksiyonunun tespit edildiği ve BHV4'ün mastitiste rolü bulunabileceği rapor edilmiştir (Wellenberg ve ark., 2000).

Başka bir çalışmada, 54 mastitisli ineğin süt örneklerinin ikisinde (%4) BHV4 glikoprotein B'yi kodlayan genin bir bölümünün PCR yardımıyla belirlendiği bildirilmektedir. Aynı örneklerden yapılan hücre kültürü çalışmalarında da BHV4 izole edilmiştir (Wellenberg ve ark., 2001). Yürütülen her iki saha çalışmasında BHV4 izole edilen örneklerin çoğunda Staphylococcus aureus ve Streptococcus uberis gibi bakteriyel mastitis patojenlerinin Virüslara eşlik ettiği belirlenmiştir.

BHV4'ün mastitis patogenezindeki rolünü araştırmak amacıyla yapılan deneysel bir çalışmada, laktasyondaki 4 ineğe eş zamanlı meme içi ve burun içi BHV4 inokülasyonu sonucunda klinik mastitis şekillenmemiş, ancak iki hayvanda subklinik mastitis geliştiği rapor edilmiştir. BHV4 ile inoküle edilen loblarda, inokülasyon sonrası 8, 9 ve 11. günlerde SHS'de anlamlı artışın yanı sıra inoküle edilen loblardan, 1. günden 9-14. günler arasında virüs izole edilebildiği rapor edilmiştir. Ayrıca, BHV4 ile enfekte edilen ineklerde, 2 hafta sonra meme içi S. uberis verilmiş ve BHV4 replikasyonunu tetiklediği ve dört lobdan ikisinde süten BHV4 izole edildiği de bildirilmektedir (Wellenberg ve ark., 2002).

Yürütölen bir epidemiyolojik çalışmada, S. Aureus'un sebep olduğu mastitis vakalarının insidansı ile BHV4 antikorlarının varlığı arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (Zadoks ve ark., 2001). Araştırmacılar mevcut veya geçirilmiş bir BHV4 enfeksiyonunun özellikle S. aureus mastitisinin gelişimini tetikleyebileceği yada kolaylaştırabileceğini ifade etmektedirler. BHV4 virüsü BHV4 antikoru taşıyan ineklerin süť örneklerinin hücresel fraksiyonlarından da izole edilebildiği de rapor edilmiştir (Donofrio ve ark., 2000).

Tüm bu alışmalar, BHV4'ün sığır mastitisi ile ilişkili olabileceğini, BHV4 klinik mastitisin etiyolojisinde önemli bir primer patojen olarak görünmese de, subklinik mastitis vakalarında veya dolaylı mekanizmalarda rol oynayabileceği görölmektedir.

1.1.3. Foot-and-Mouth Disease Virüs – FMDV (şap Virüsü)

Foot-and-Mouth Disease Virüs, Picornaviridae familyası içinde AphthoVirüs cinsine ait olup genel olarak konakçının çeşitli doku ve organlarında yaygın enfeksiyonlara neden olur. Meme bezinin primer enfeksiyonu FMD enfeksiyonunda yaygın bir durum olarak görölmese de, virüs meme bezinin salgı epitel hücrelerinde de replike olabilmektedir. FMD ile enfekte sığırlardan alınan süť örneklerinden birçok araştırmacı tarafından FMD virüsü izole edilmiş ve Asia-1 serotipinin neden olduğu bir salgında meme ve meme başı lezyonları şekillendiği bildirilmiştir. Ağız, tırnak ve meme başı derisinde veziköller oluşturarak (dolaylı etki) veya doğrudan meme içi inokölasyon ile meme bezinde nekroza ve akut mastitise neden olabileceği ifade edilmektedir (Radostits ve ark., 2007).

Deneyssel inokölasyonlar, memenin virüse karşı olduğa duyarlı olduğunu ve yüksek miktarda virüs üretebildiğini göstermiştir. Sistemik enfeksiyon sonucunda meme bezinde FMD virüs replikasyonuna dair kanıtlar, FMD ile enfekte hayvanlarla temasa

maruz bırakılan sığırlarda tespit edildiği bildirilmektedir (Blackwell ve ark., 1983). Virusün oro-nazal yolla alındığı olgularda da meme alveollerinin salgı epitel hücrelerinde replikasyon şekillendiği alveoler lümende ve sütte nekrotik salgı hücre kümeleri ile membran sınırlı hücresel artıklar görüldüğü ve dolayısıyla alveollerde nekroz gelişebildiği de rapor edilmiştir (Blackwell ve Yılma, 1981, Blackwell ve ark., 1983). Deneysel enfeksiyon sonrası 17. güne kadar lökosit artışı kaydedilmemesi FMD enfeksiyonlarının alveoler epitel hücrelerinde nekroza yol açtığını ve birçok bakteri kökenli mastitislerde görülen belirgin lökosit artışının oluşmadığı fikrini oluşturmaktadır. Bu durum FMD virüsünün doğrudan viral klinik mastitis oluşturmadığı ancak şekillenecek sekonder bakteriyel enfeksiyonların klinik mastitise neden olabileceği sonucunu ortaya çıkarmaktadır. FMDV kaynaklı mastitislerde şekillenen süt verimindeki azalmanın ise büyük olasılıkla gelişen nekroz sebebiyle olabileceği ifade edilmektedir (Blackwell ve Wool 1986).

FMD virüsüne aerosol yolla, meme içi inokülasyon yoluyla ve meme içi-intravenöz kombinasyon inokülasyonu yoluyla maruz bırakılan hayvanlarda meme bezinde FMDV replikasyonunun şekillendiği ifade edilmektedir (Burrows ve ark., 1971). Meme içi verilen virüs sonrası etkilenen meme loblarında şişme ve palpasyon esnasında hassasiyet şekillendiği bildirilmektedir. Ayrıca bu loblarda sütte pıhtı şekillendiği ve süt veriminde ortalama %60'lık bir düşüş kaydedildiği rapor edilmektedir. Virüs 8–32 saat içinde hızla çoğalmakta ve meme bezinden virüs yayılımı, 4–24 saat içinde süttten yapılan virüs izolasyonları ile de doğrulanmıştır. Enfekte ineklerde 51. güne kadar virüs izole edilebildiği ayrıca bağışık hayvanların meme dokusunda virüsün persiste olarak kalabildiği ifade edilmektedir (Wellenberg ve ark., 2002).

Doğal mastitis vakaları ve deneysel enfeksiyonlara ilişkin bulgulara dayanarak, meme bezinin FMD virüsüne oldukça duyarlı bir organ olduğu söylenebilir. Meme bezindeki salgı epitel

hücrelerinin enfeksiyonu çoğunlukla sistemik enfeksiyon sonucunda meydana gelir; çünkü bu virüs için meme bezinin primer enfeksiyonu yaygın bir durum değildir. FMD ile ilişkili mastitisin ise çoğunlukla sekonder bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

1.1.4. Parainfluenza 3 Virüsü (PI-3)

Paramyxoviridae familyasına (order Mononegavirales) ait PI3 virüsü, akut solunum hastalığı bulunan Japon sığırlarında nazal sekresyonlardan ve süttten izole edilmiştir (Kawakami ve ark., 1966a). İncelenen çiftliklerden birinde, 58 ineğin 14'ünün (%24) sütünde virüs tespit edilmiştir. Sütünden PI3 virüsü izole edilen ineklerde klinik mastitis bulguları görülmemiş olmakla birlikte, birçok süt örneğinde SHS'nin arttığı kaydedilmiştir. Aynı çiftlikteki bir ineğin loblarından alınan süt örneğinden de PI3 virüsü izole edilmiş ve bu inek tipik aseptik mastitis bulguları göstermiştir.

PI3 virüsünün meme içi inokülasyon sonrası klinik mastitis oluşturabildiği bildirilmiştir (Wellenberg ve ark., 2002). Meme içi inokülasyonu, intravenöz veya intranazal yolla enfekte edilen buzağılarda görülenlere benzer solunum sistemi belirtilerine, ateş, halsizlik ve kondisyon kaybı gibi sistemik bulgulara yol açmıştır. Etkilenen meme loblarında şişlik ve sertlik gelişmiş; sütün renginde değişiklik, pH artışı ve glandüler epitel hücreleri, nötrofiller, lenfositler ve monositlerde belirgin bir artış gözlenmiştir. İnoküle edilen loblardan alınan süt örneklerinde virüs, inokülasyon sonrası 10. güne kadar yüksek titrede (10^7 TCID₅₀/0.1 ml'ye kadar) seyrettiği bildirilmektedir. Histolojik incelemede, büyük lenfoid hücrelerden oluşan interstisyel inflamasyonun en önemli değişiklik olduğu belirlenmiştir (Kawakami ve ark., 1966b). Meme bezinin PI3 Virüsüne oldukça duyarlı olduğu ve doğal PI3 enfeksiyonlarında da meme enfeksiyonlarının meydana gelebileceği ifade edilmektedir. Bazı durumlarda enfeksiyon belirgin klinik mastitis ile

sonuçlanabilir. Bu bulguların daha ileri çalışmalarıyla doğrulanması gerekmektedir (Wellenberg ve ark., 2002).

1.2. İndirekt Etki Gösteren Viral Ajanlar

Bu virüsler genellikle meme başı derisinde lezyonlar oluşturarak veya sığırın bağışıklık sistemini baskılayarak bakteriyel patojenlerin meme içine girişini kolaylaştırmaktadır.

Bovine HerpesVirüs Tip-2 (BoHV-2)- Bovine Mamillitis (Sığır Meme Başı Yangısı) olarak da anılan hastalıkta meme başı derisinde ağrılı veziküller, ülserler ve kalın kabuklanmalar ile karakterize lezyonlara neden olur. Şekillenen bu deri lezyonları meme başı kanalının doğal bariyerini bozarak kontagiyöz bakteriyel mastitis etkenlerinin meme içine girmesine zemin hazırlar. *ParapoxVirüsler (Pseudocowpox / Yalancı Sığır Çiçeği)* tarafından oluşturulan enfeksiyonda, sığırlarda meme başında oluşan lezyonlar ikincil bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırlar ve sürüde kronik bir seyir izler (Radostits ve ark., 2007). Bovine Viral Diarrhea Virüsü (BVDV) ve Sığır Lökoz Virüsü (BLV) olarak da anılan hastalığın immünsüpresif özellikleri nedeniyle sığırın genel savunma mekanizmasını zayıflatarak bakteriyel ve diğer mastitis etkenlerine karşı duyarlılığı artırabilirler (Wellenberg ve ark., 2002).

Sığır lösemi Virüsü (BLV) enfeksiyonu immun sistemi baskılar ve mastitise zemin hazırladığı ve subklinik mastitis insidansını artırdığı rapor edilmektedir (Frie ve Coussens, 2015, Ott ve ark., 2003, Erskine ve ark., 2012). Bir çok araştırmada, BLV enfeksiyonu ile süt verimi arasında negatif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (Ott ve ark., 2003, Nekouei ve ark., 2016, Norby ve ark., 2016).

2. Viral Mastitislerin Tanısı

Viral mastitislerin kesin tanısı, klinik bulguların değerlendirilmesinin ötesinde, spesifik laboratuvar yöntemleriyle etkenin saptanmasını gerektirir.

Meme başı derisinde vezikül, ülser, erozyon veya karakteristik dairesel kabuklanma (Pseudocowpox) gibi lezyonların varlığı viral etiyoloji için güçlü bir ön ipucudur. Viral enfeksiyonlar ve buna bağlı sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, sütün 1 mililitresindeki hücre sayısını artırarak subklinik mastitise neden olur.

Viral tanıda altın standart ve en hassas yöntemler moleküler ve virolojik metotlardır. Bu yöntemlerde moleküler olanlar (PCR/qRT-PCR) etkenden spesifik nükleik asit (DNA/RNA) dizilerinin çoğaltılarak saptanmasıdır. Toplanan vezikül sıvısı/kazıntıları (meme başı lezyonlarından), süt (özellikle santrifüj edilmiş süt somatik hücreleri), kan örneklerinden yüksek hassasiyetle etiyolojinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca örneklerden virüsün uygun hücre kültürü hatlarında (örneğin MDBK, VERO) üretilmesi ve sitopatolojik etkisinin gözlenmesinin yanı sıra hastalık etkenine karşı geliştirilen spesifik antikorların (IgG, IgM) serum veya sütte saptanması ile de teşhis koyulabilmektedir (Wellenberg et al., 2002).

3. Kaynaklar

1. Alert, C. (1995). Mastitis vaccines; Alternative strategies for control of environmental mastitis. *Large Anim Vet*, 50, 10–14
2. Awale, M., Dudhatra, G.B., Avinash, K., Chauhan, B.N., Kamani, D.R., Modi, C.M., Patel, H.B., Mody, S.K. (2012). Bovine Mastitis: A Threat to Economy. *Open Access Sci Rep*, 1, 1–10. Available online: <https://www.omicsonline.org/scientific-reports/srep295.php> (accessed on 19 Dec 2025).

3. Awandkar, S. P., Kulkarni, M. B., & Khode, N. V. (2022). Bacteria from bovine clinical mastitis showed multiple drug resistance. *Veterinary Research Communications*, 46(1), 147-158.
4. Bilge, S. (1998). Kan ve süt serumlarında IBR- IPV antikorlarının nötralizasyon testi ile saptanması ve süt örneklerinden Virüs izolasyonu. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 45, 313-321.
5. Blackwell, J. H., & Wool, S. H. (1986). Destruction and repair of mammary gland parenchyma of cows infected with foot-and-mouth disease. *Journal of comparative pathology*, 96(2), 227-234.
6. Blackwell, J. H., & Yilma, T. (1981). Localization of foot-and-mouth disease viral antigens in mammary gland of infected cows. *American Journal of Veterinary Research*, 42(5), 770-773.
7. Blackwell, J. H., McKercher, P. D., Kosikowski, F. V., Carmichael, L. E., & Gorewit, R. C. (1983). Histological and histochemical characterisation of mammary gland tissue of cows infected with foot-and-mouth disease by contact exposure. *Research in Veterinary Science*, 35(1), 106-113.
8. Burrows, R., Mann, J. A., Greig, A., Chapman, W. G., & Goodridge, D. (1971). The growth and persistence of foot-and-mouth disease Virüs in the bovine mammary gland. *Epidemiology & Infection*, 69(2), 307-321.
9. Cavirani, S., Allegri, G., & Flammioni, C. F. (1990). Serological typing of bovid herpesVirüs-4 (BHV4) isolated from chronic ulcerative glossitis in dairy cows and the results of experimental infection.
10. Debruyne, E., Ghumman, N. Z., Peng, J., Tiwari, H. K., & Gogoi-Tiwari, J. (2025). Alternative approaches for bovine mastitis treatment: A critical review of emerging strategies, their

- effectiveness and limitations. *Research in veterinary science*, 185, 105557
11. Donofrio, G., Cavirani, S., Flammini, C. F., & Scatozza, F. (2000). Molecular typing of a BHV-4 (bovine herpesVirüs 4) field isolate. *Veterinary Research Communications*, 24(6), 411-422.
 12. Erskine, R. J., Bartlett, P. C., Byrem, T. M., Render, C. L., Febvay, C., & Houseman, J. T. (2012). Association between bovine leukemia Virüs, production, and population age in Michigan dairy herds. *Journal of dairy science*, 95(2), 727-734.
 13. Frie, M. C., & Coussens, P. M. (2015). Bovine leukemia Virüs: a major silent threat to proper immune responses in cattle. *Veterinary immunology and immunopathology*, 163(3-4), 103-114.
 14. Gourlay, R. N., Stott, E. J., Espinasse, J., & Barle, C. (1974). Isolation of Mycoplasma agalactiae var bovis and infectious bovine rhinotracheitis Virüs from an outbreak of mastitis in France.
 15. Greig, A. S., & Bannister, G. L. (1965). Infection of the bovine udder with bovine herpesVirüs. *Canadian Journal of Comparative Medicine and Veterinary Science*, 29(3), 57.
 16. Haider, A., Ikram, M., Shahzadi, I., & Raza, M. A. (2023). *Polymeric Nanoparticles for Bovine Mastitis Treatment*. Springer.
 17. Herlekar, D. A., Shashikant, C. S., Gurjar, A. A., & Jayarao, B. M. (2013). Presence of viral and bacterial organisms in milk and their association with somatic cell counts. *Journal of dairy science*, 96(10), 6336-6346.
 18. Kalman, D., Jánosi, S., & Egyed, L. (2004). Role of bovine herpesVirüs 4 in bacterial bovine mastitis. *Microbial pathogenesis*, 37(3), 125-129.

19. Kawakami, Y., Kaji, T., Kume, T., Omuro, M., Hiramune, T., Murase, N., & Matumoto, M. (1966a). Infection of Cattle with Parainfluenza 3 Virus with Special Reference to Udder Infection I. Virus Isolation from Milk. *Japanese Journal of Microbiology*, 10(3), 159-169.
20. Kawakami, Y., Kaji, T., Omuro, M., Maruyama, Y., Hiramune, T., Murase, N., & Matumoto, M. (1966b). Infection of Cattle with Parainfluenza 3 Virus with Special Reference to Udder Infection II. Pathogenicity of the Virus for Cattle, with Particular Reference to the Mammary Gland. *Japanese Journal of Microbiology*, 10(3), 171-182.
21. Lin, T. M., Jiang, M. J., Eng, H. L., Shi, G. Y., Lai, L. C., Huang, B. J., ... & Wu, H. L. (2000). Experimental infection with bovine herpesvirus-4 enhances atherosclerotic process in rabbits. *Laboratory investigation*, 80(1), 3-11.
22. Miller, G. Y., Bartlett, P. C., Lance, S. E., Anderson, J., & Heider, L. E. (1993). Costs of clinical mastitis and mastitis prevention in dairy herds. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(8), 1230-1236.
23. Nekouei, O., VanLeeuwen, J., Stryhn, H., Kelton, D., & Keefe, G. (2016). Lifetime effects of infection with bovine leukemia virus on longevity and milk production of dairy cows. *Preventive Veterinary Medicine*, 133, 1-9.
24. Norby, B., Bartlett, P. C., Byrem, T. M., & Erskine, R. J. (2016). Effect of infection with bovine leukemia virus on milk production in Michigan dairy cows. *Journal of dairy science*, 99(3), 2043-2052.
25. Ott, S. L., Johnson, R. S. J. W., & Wells, S. J. (2003). Association between bovine-leukosis virus seroprevalence and herd-level productivity on US dairy farms. *Preventive veterinary medicine*, 61(4), 249-262.

26. Radostits, O. M., Blood, D. C., & Gay, C. C. (1994). Veterinary medicine. A textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses.
27. Radostits, O. M., Gay, C. C., Hinchcliff, K. W., & Constable, P. D. (2007). A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats. *Vet. Med*, 10, 2045-2050.
28. Sharif, A. A. M. I. R., Umer, M. U. H. A. M. M. A. D., & Muhammad, G. H. U. L. A. M. (2009). Mastitis control in dairy production. *J. Agric. Soc. Sci*, 5(3), 102-105.
29. Sharun, K., Dhama, K., Tiwari, R., Gugjoo, M. B., Iqbal Yattoo, M., Patel, S. K., ... & Chaicumpa, W. (2021). Advances in therapeutic and managerial approaches of bovine mastitis: a comprehensive review. *Veterinary Quarterly*, 41(1), 107-136.
30. SM, T. (2015). A treatise on bovine mastitis: disease and disease economics, etiological basis, risk factors, impact on human health, therapeutic management, prevention and control strategy. *Adv Dairy Res*, 4, 1-10.
31. Stanek, P., Żółkiewski, P., & Januś, E. (2024). A review on mastitis in dairy cows research: current status and future perspectives. *Agriculture*, 14(8), 1292.
32. Straub, O. C., & Kielwein, G. (1966). Experimental mastitis caused by IPV-Virüs.
33. Tiwari, J. G., Babra, C., Tiwari, H. K., Williams, V., De Wet, S., Gibson, J. S., ... & Mukkur, T. K. (2013). Trends in therapeutic and prevention strategies for management of bovine mastitis: An overview. *Journal of Vaccines & Vaccination*, 4(2).
34. Tomanić, D., Kladar, N., Radinović, M., Stančić, I., Erdeljan, M., Stanojević, J., ... & Kovačević, Z. (2023a). Intramammary Ethno-veterinary formulation in bovine mastitis treatment for optimization of antibiotic use. *Pathogens*, 12(2), 259.
35. Tomanić, D., Samardžija, M., Kladar, N., Pećin, M., Ružić, Z., & Kovačević, Z. (2023b). Assessment of antibiotic use patterns

- in bovine mastitis treatment in the dairy sector in Serbia. *Reproduction in domestic animals*, 58(12), 1756-1765.
36. Wellenberg GJ, (2000). Bovine herpesVirus 4 in bovine clinical mastitis. *Veterinary Record*, 147, 222-225.
 37. Wellenberg, G. J., van der Poel, W. H., & Van Oirschot, J. T. (2002). Viral infections and bovine mastitis: a review. *Veterinary microbiology*, 88(1), 27-45.
 38. Zadoks, R. N., Allore, H. G., Barkema, H. W., Sampimon, O. C., Wellenberg, G. J., Gröhn, Y. T., & Schukken, Y. H. (2001). Cow- and quarter-level risk factors for *Streptococcus uberis* and *Staphylococcus aureus* mastitis. *Journal of Dairy Science*, 84(12), 2649-2663.

BÖLÜM 4

KÜÇÜK RUMİNANT ÜREMESİNDE KİSSPEPTİN: TRANSLASYONEL PERSPEKTİF

GÖKHAN UYANIK¹

Giriş

Üreme verimliliği, hayvancılık üretim sistemlerinde üretkenlik ve sürdürülebilirliğin kritik belirleyicilerinden biridir. Koyun ve keçi gibi mevsimsel üreyen türlerde, üreme aktivitesi fotoperiyoda bağlı nöroendokrin mekanizmalar tarafından sıkı biçimde düzenlenir ve bu durum çoğu zaman üreme mevsimi dışında fertilitiyi sınırlar. Eksojen gonadotropinlere veya progesteron (P₄) temelli protokollere dayanan geleneksel üreme yönetim stratejileri etkili olmakla birlikte; hayvan refahı, hormonal kalıntılar, düzenleyici kısıtlamalar ve bazı fizyolojik koşullarda yanıtın azalması gibi kaygılar nedeniyle giderek daha fazla sorgulanmaktadır.

KISS1 geni tarafından kodlanan bir nöropeptid ailesi olan kisspeptinlerin keşfi, üremenin merkezi kontrolüne ilişkin anlayışımızı kökten değiştirmiştir. Başlangıçta metastaz baskılayıcı peptidler olarak tanımlanan kisspeptinlerin, daha sonra gonadotropin

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0003-4488-3055

salgılatıcı hormon (GnRH) sekresyonunun vazgeçilmez düzenleyicileri olduğu anlaşılmıştır. Kisspeptinler, özgül reseptörleri KISS1R (GPR54) üzerinden etki göstererek çevresel ipuçlarını, metabolik durumu ve gonadal steroid geri bildirimini hipotalamo-hipofizer-gonadal (HPG) eksene bağlayan temel bir nöroendokrin geçit işlevi görür. Çiftlik hayvanlarında, özellikle küçük ruminantlarda, hipotalamusun preoptik alanı (POA) ve arkuat nükleusu (ARC) içinde bulunan kisspeptin nöronları, GnRH salınımının hem tonik hem de dalga modlarını düzenlemede merkezi rol oynar. Bu ikili işlev, kisspeptin sistemini östradiol (E₂) aracılı pozitif ve negatif geri bildirim mekanizmalarının ana bütünleştiricisi hâline getirerek; östrus siklusunu, ovulasyonu ve mevsimsel üreme geçişlerini yönetir. Merkezi sinir sisteminin ötesinde, giderek artan kanıtlar kisspeptinlerin ve reseptörlerinin ovaryan dokularda da lokal olarak eksprese edildiğini ve folikül gelişimi ile oosit maturasyonunda doğrudan rollerinin olabileceğini göstermektedir.

Güçlü biyolojik aktivitelerine karşın, doğal kisspeptinlerin çiftlik hayvanlarında pratik uygulaması; son derece kısa yarı ömürleri ve hızlı enzimatik yıkımları nedeniyle sınırlı kalmıştır. Bu kısıtlılıklar, metabolik stabilitesi artırılmış, etki süresi uzatılmış ve saha koşullarına daha uygun sentetik kisspeptin analoglarının geliştirilmesini teşvik etmiştir. Bu analoglardan bazıları; koyun ve keçilerde luteinizan hormon (LH) dalgalarını indüklemeye, ovulasyonu senkronize etmeye ve luteal fonksiyonu iyileştirmede umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. Bu bölümde kisspeptinin moleküler özellikleri ve üreme fizyolojisindeki rolleri, küçük ruminantlardaki deneysel ve klinik uygulamalarla birlikte değerlendirilecektir.

Kisspeptinlerin Moleküler Yapısı ve Biyosentezi

Kisspeptinler; metastaz baskılayıcı KISS1 geni (1q32) tarafından kodlanan, C-terminalinde ortak bir RF-amid (Arg-Phe-

NH₂) dizisi taşıyan ve etkilerini GPR54 (KISS1R) üzerinden gösteren bir nöropeptid ailesi olarak tanımlanır (Kotani ve ark., 2001; Gottsch ve ark., 2004; Gottsch ve ark., 2009). Kisspeptin, 145 amino asitlik bir peptid olup proteolitik olarak parçalanarak kisspeptin-54 (metastin) ile 14, 13 veya 10 amino asitten oluşan daha kısa biyolojik olarak aktif fragmanlara dönüştürülür. Post-translasyonel işleme sırasında oluşan tüm biyolojik olarak aktif kisspeptin peptidleri, reseptöre bağlanma ve sinyal iletimi için zorunlu olan korunmuş bir C-terminal dekapeptid dizisini paylaşır. Bu yapısal korunmuşluk sonucunda, farklı endojen kisspeptin izoformları KISS1 reseptöründe benzer agonistik potansi sergiler (Kotani ve ark., 2001; Ohtaki ve ark., 2001; Harms ve ark., 2003).

Memelilerde GnRH nöron gövdeleri esas olarak hipotalamusun medial POA ve ARC nükleusunda dağılmış olup median eminense projekte olan birbirine bağlı bir nöroendokrin ağ oluşturur. Bu hipotalamik devre içerisinde KISS1 gen ekspresyonu belirgin şekilde saptanır; bu durum kisspeptin sinyalleme ile GnRH nöronal düzenlenmesi arasındaki yakın anatomik ve fonksiyonel ilişkiyi vurgular (Oakley ve ark., 2009). Koyunda KISS1 mRNA eksprese eden hücrelerin ağırlıklı olarak POA ve ARC bölgelerinde lokalize olduğu bildirilmiştir (Franceschini ve ark., 2006; Oakley ve ark., 2009). Özellikle ARC’de bulunan kisspeptin nöronları, türler arası olarak tonik GnRH sekresyonunun hipotalamik kontrolünde anahtar role sahiptir (Messenger ve ark., 2005). Çok sayıda çalışmadan elde edilen sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, kisspeptinin GnRH nöronlarını aktive eden hipotalamik yollar üzerinden gonadotropin sekresyonunu uyardığı açıktır (Caraty ve ark., 2007).

KISS1R, tercihen Gq/11 yolu üzerinden sinyal ileten bir G proteinine bağlı reseptör ailesi üyesidir. Kisspeptinlerin KISS1R’ye bağlanması, Gq/11-bağımlı sinyalleme başlatır ve fosfolipaz C- β ’nın (PLC- β) aktivasyonuna yol açar. Bu enzimatik kaskad; inositol

1,4,5-trifosfat (IP₃) ve diasilgliserol (DAG) başta olmak üzere temel hücre içi ikinci haberci moleküllerin oluşumunu sağlar. IP₃, hücre içi depolardan Ca²⁺ mobilizasyonunu artırırken; DAG, protein kinaz C'nin (PKC) aktivasyonuna katkı sağlar ve her ikisi birlikte aşağı akım sinyal olaylarını düzenler (Stafford ve ark., 2002; Constantin ve ark., 2009). Hücre içi Ca²⁺ düzeyindeki artış ve PKC aktivitesi, membran depolarizasyonunu tetikler; bu süreç, seçici olmayan TRPC katyon kanallarının açılması ve DAG- ile Ca²⁺-bağımlı mekanizmalarla düzenlenen potasyum akımlarının baskılanması üzerinden GnRH salınımını artırır (Jiang ve ark., 2005; Zhang ve ark., 2008).

Bir diğer önemli nokta, hipotalamik kisspeptin nöronal popülasyonlarının E₂'ye bağımlı GnRH ve LH sekresyonunun düzenlenmesindeki aktif rolüdür (Franceschini ve ark., 2006). Kisspeptin nöronlarının GnRH nöronlarına doğrudan sinaptik girdi sağlaması ve kisspeptinin GnRH sekresyonu üzerindeki güçlü uyarıcı etkisi nedeniyle, kisspeptinin E₂ feedback sinyallerinin GnRH nöronlarına iletiminde aracı olduğu düşünülmektedir (Messenger ve ark., 2005). Koyunda POA ve ARC bölgelerindeki KISS1 mRNA ekspresyonunun cinsiyet steroid düzeylerine göre değiştiği; POA ve ARC kisspeptin nöronlarının GnRH sekresyonunu düzenleyen negatif ve pozitif feedback mekanizmalarının her ikisine de katıldığı gösterilmiştir (Franceschini ve ark., 2006; Smith ve ark., 2009).

Östradiol-17β'nin, östrojen reseptör alfa (ERα) eksprese edebilen POA kisspeptin nöronlarını uyardığı; bu nöronların GnRH nöronlarıyla doğrudan temas ederek E₂'nin pozitif feedback etkilerine aracılık ettiği bildirilmiştir (Clarke, 2011). Bu görüşü destekleyen bulgular arasında; preovulatuvar LH dalgasından hemen önce POA'da KISS1 mRNA ekspresyonunun artması ve E₂ uygulaması sonrası KISS1 mRNA ile peptid ekspresyonunun yükselmesi yer almaktadır. Geç foliküler faz sırasında artan E₂

düzeylerinin, ARC'deki kisspeptin nöronlarını pozitif feedback mekanizmasıyla uyardığı ve bunun kisspeptin düzeylerinde artışa yol açtığı rapor edilmiştir (Smith ve ark., 2014).

Ruminantlarda Kisspeptinin Deneysel ve Klinik Kullanımı

Kisspeptinin pubertenin temel düzenleyicisi olarak tanımlanması ve GnRH sekresyonunu güçlü biçimde uyararak LH ve FSH salınımını düzenlediğine dair kanıtlar, eksojen kisspeptin uygulamasının puberte başlangıcından ovulasyona kadar üremenin birçok yönünü hassas biçimde modüle edebileceğini göstermiştir (Roa ve Tena-Sempere, 2007; Redmond ve ark., 2011; Clarke ve Caraty, 2013; Decourt ve Beltramo, 2018). Ayrıca, son çalışmalar ovaryan foliküllerde KISS1R varlığını ortaya koymuştur. Kisspeptinler ağırlıklı olarak granüloza hücrelerinde eksprese edilirken, KISS1R oositlerde lokalize olmaktadır. Deneysel kanıtlar, granüloza hücrelerinden türeyen kisspeptinlerin oositlerde eksprese edilen KISS1R'nin aktivasyonu yoluyla preovulatuvar oosit maturasyonunda rol oynadığını göstermiştir (Masumi ve ark., 2022). Bu nedenle kisspeptin uygulaması, özellikle ovulasyon senkronizasyonu açısından umut verici bir üreme aracı olarak önerilmiştir (Caraty ve Franceschini, 2008; Okamura ve ark., 2013; Birdane ve Çelik, 2016).

Koyunlar, çiftlik hayvanlarında kisspeptinlerin klinik uygulamalarını araştırmak için sıklıkla tercih edilen deneysel model olmuştur. Bu nedenle koyunda kisspeptin kullanımına ilişkin geniş bir literatür birikimi mevcuttur (Decourt ve Beltramo, 2018). GnRH nöronları üzerindeki doğrudan etkiye dair en erken deneysel kanıtlar, E₂ ile desteklenmiş ovariektomize koyunlarda kisspeptin-10'un (Kp-10) intraseerebroventriküler (ICV) uygulanmasını içeren çalışmalardan elde edilmiştir. Bu koşullarda beyin-omurilik sıvısında GnRH konsantrasyonları ile dolaşımdaki LH düzeylerinde paralel artışlar gözlenmiştir (Messenger ve ark., 2005). Takip eden

deneyler, ovine kisspeptin-10'un (oKp-10) düşük bir dozda dahi (koyun başına 6,2 nmol) intravenöz (IV) enjeksiyonunun GnRH ve LH salınımında hızlı ancak geçici bir artışı tetiklediğini göstermiştir (Caraty ve ark., 2007). Ayrıca, Kp-10'un bolus IV uygulanmasının, çeşitli çiftlik hayvanı türlerinin dişilerinde benzer bir LH yanıtı oluşturduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (Whitlock ve ark., 2008; Magee ve ark., 2009; Hashizume ve ark., 2010; Decourt ve ark., 2014). Örneğin, luteal fazdaki keçilere farklı dozlarda (0,77; 3,85 ve 7,69 nmol/kg canlı ağırlık) human kisspeptin-10 (hKp-10) uygulanması, enjeksiyondan yaklaşık 20 dakika sonra maksimuma ulaşan hızlı bir LH dalgası oluşturmuş ve bunu birkaç saat içinde bazal düzeylere dönüş izlemiştir (Hashizume ve ark., 2010). Buna karşılık, Jersey ineklerinde çok daha düşük hKp-10 dozları (0,1-0,2 nmol/kg canlı ağırlık), LH sekresyonunda daha mütevazı bir artışı indüklemek için yeterli olmuştur (Whitlock ve ark., 2008). Benzer şekilde, kısıraklarda oKp-10 veya equine kisspeptin-10 (eKp-10) farklı dozlarda (0,75-1,5 nmol/kg canlı ağırlık) uygulandığında LH ve FSH sekresyonu artmıştır (Magee ve ark., 2009; Decourt ve ark., 2014).

Koyunlarda yapılan çalışmalar ayrıca, 6 saatlik IV oKp-10 infüzyonunun tedavinin tüm süresi boyunca plazma LH konsantrasyonlarını sürekli yüksek tuttuğunu göstermiştir (Caraty ve ark., 2007). Bu gözleme dayanarak, sürekli Kp-10 infüzyonunun ovulasyon zamanlamasını etkileyip etkilemediğini değerlendiren araştırmalar yürütülmüştür. Üreme mevsimindeki koyunlarda, 14 günlük P₄ ön tedavisini takiben 8 saatlik IV oKp-10 infüzyonu, aynı P₄ ön tedavisini takiben salin infüzyonuna kıyasla daha erken ve daha senkronize bir LH dalgası oluşturmuştur (Caraty ve ark., 2007). Buna karşılık, mevsimsel anöstrustaki koyunlarda 48 saat süreyle oKp-10'un sürekli IV verilmesi, LH dalgasını takiben tedavi edilen hayvanların %75'inde ovulasyon ve corpus luteum oluşumu ile sonuçlanmıştır (Caraty ve ark., 2007). Kisspeptin ayrıca prepubertal

hayvanlarda puberte başlangıcını modüle etmek amacıyla da kullanılmıştır. Üç aylık erkek Shiba keçilerinde, hKp-10'un (3,85 nmol/kg canlı ağırlık) bolus IV uygulanması, altı aylık tekelerde gözlenene kıyasla plazma LH düzeylerinde daha büyük bir artış oluşturmuştur (Saito ve ark., 2012). Ayrıca, 4-6 aylık prepubertal erkek ve dişi buzağılarda hKp-10 enjeksiyonu (3,85 nmol/kg canlı ağırlık), belirgin LH ve FSH sekresyonunu indüklemiştir (Ezzat Ahmed ve ark., 2009).

Genel olarak, farklı kisspeptin fragmanları, özellikle Kp-10 ve Kp-54, in vivo deneysel düzeneklerin büyük çoğunluğunda kullanılmıştır. Bununla birlikte, bu çalışmalar endojen kisspeptinlerin saha koşullarında ve klinik pratikte kullanımına ilişkin sınırlılıkları da ortaya koymuştur. Kisspeptin-10'un yarılanma ömrünün insanlarda 55 saniye, farelerde ise 34 saniye olduğu bildirilmiştir (Dhillon ve ark., 2005; Chan ve ark., 2011). Bu kısa yarı ömürler nedeniyle hedeflenen biyolojik yanıtı elde etmek için sürekli IV uygulama gereklidir. İnfüzyon, insanlarda bazı klinik bağlamlarda uygulanabilse de çiftlik hayvanı koşullarında pratik değildir (Uyanık ve ark., 2024). Dolayısıyla, sahada tek bir intramüsküler (IM), IV veya subkutan (SC) enjeksiyonla istenen etkiyi oluşturabilen ajanlara ihtiyaç vardır. Bu nedenle, uygun uygulama yollarına ve elverişli farmakodinamik profillere sahip sentetik kisspeptin analoglarının geliştirilmesine yönelik kapsamlı araştırmalar yürütülmüştür (Decourt ve Beltramo, 2018; Abbara ve ark., 2021; Hitesh ve ark., 2022).

Uzun Etkili Kisspeptin Analogları

Uzun etkili kisspeptin analogları geliştirmeye yönelik erken çalışmalar, iyileştirilmiş metabolik stabilite ve farmakolojik özelliklere sahip yeni agonistleri geliştirmek amacıyla ağırlıklı olarak Kp-10 ve onun C-terminal pentapeptidine odaklanmıştır. Bu kapsamda Tomita ve ark. (2008), Phe⁶ pozisyonuna 4-florobenzoyl

(FBz) grubunun eklenmesi ve Phe¹⁰'un Trp ile değiştirilmesi yoluyla C-terminal pentapeptidi modifiye ederek yüksek potent bir molekül olan FTM080'i sentezlemiştir. Yıkımı daha da azaltmak için Gly⁷-Leu⁸ peptid bağı yerine çeşitli amid biyoizosterleri yerleştirilmiş ve E-alken substitüsyonunun potensi korurken yıkımı belirgin biçimde azalttığı gösterilmiştir. Bu üç modifikasyonun birleştirilmesi, ek bir kisspeptin agonisti olan FTM145'in geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır (Tomita ve ark., 2008).

FTM080 ve FTM145, KISS1R'ye subnanomolar bağlanma afinitesi ile karakterize edilmiş ve nöropeptid FF reseptörleri 1 ve 2'ye karşı 200 katın üzerinde seçicilik göstermiştir. Ayrıca, refleks ovulatör bir tür olan misk sivri faresine enjekte edildiklerinde her iki bileşik de ovulasyonu başarıyla indüklemiştir (Inoue ve ark., 2011). Proteolitik yıkımı azaltmaya yönelik stratejilere ek olarak, küçük peptidlerle ilişkili hızlı renal klirensi azaltmak için de modifikasyonlar uygulanmıştır. Gly⁷-Leu⁸ ve Phe⁶-Gly⁷ bağlarında meydana gelen yıkım, Gly⁷-Leu⁸ peptid bağının bir heterosiklle, amid bağlarını taklit edebilmesiyle bilinen 1,4-disübstitüe-1,2,3-triazol ile değiştirilmesini içeren özgün bir kimyasal modifikasyonla önlenmiştir (Valverde ve ark., 2012). Bu modifikasyon, her iki kesim noktasındaki yıkıma karşı koruma sağlamış ve Tyr¹ asetilasyonu ile birleştirildiğinde, yüksek in vitro potensi ve stabilitesi olan bir bileşiğin elde edilmesine yol açmıştır (Beltramo ve ark., 2015).

Hızlı renal eliminasyonu sınırlamaya yönelik alternatif bir yaklaşım ise moleküler yapıya albümin bağlayıcı bir motif eklenmesini içermiştir. Bu motifleri içeren bileşikler, albümine kovalent olmayan bağlanma yoluyla etkileşerek biyolojik yarı ömrü uzatır ve renal klirensi azaltır. Bu stratejinin, farklı pozisyonlarda yıkıma dirençli yapısal modifikasyonlarla birlikte uygulanması, Compound 17 ve C6 olarak adlandırılan iki kisspeptin analogunun geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır. Kisspeptin-10 ile karşılaştırıldığında, bu moleküllerin daha potent olduğu, in vitro yarı

ömürlerinin daha uzun olduğu ve nöropeptid FF reseptör 1'e karşı 100 katın üzerinde seçicilik gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca, C6 en aktif analog olarak tanımlanmış ve koyunlarda iyileştirilmiş bir farmakodinamik profil sergilemiştir (Beltramo ve ark., 2015; Decourt ve ark., 2016).

Son olarak, enzimatik yıkımı en aza indirmek ve moleküler stabiliteyi artırmak amacıyla Kp-10 omurgasına bir dizi hedefli yapısal modifikasyon eklenmiştir. Özellikle Gly⁷-Leu⁸ bağının doğal enzimatik kırılabilirliği, çeşitli amid biyoizosterlerinin eklenmesiyle etkin biçimde aşılmıştır. Arg⁹-Phe¹⁰ bölgesindeki proteolitik kesim, Arg⁹'un Nω-metilasyonu ile azaltılmıştır (Asami ve ark., 2012). N-ucundaki yıkım, asetilasyon, Tyr¹'in D-Tyr ile değiştirilmesi ve Asn²'nin çıkarılması yoluyla daha da sınırlandırılmıştır. Ek substitüsyonlar; Trp³, Ser⁵ ve Phe¹⁰'un sırasıyla Hyp³ veya D-Trp³, Thr⁵ ve Trp¹⁰ ile değiştirilmesini içermiştir. Bu modifikasyonların birleştirilmesi, hKp-10'a kıyasla belirgin derecede artırılmış serum stabilitesi ve yükseltilmiş in vitro potense sahip iki optimize kisspeptin analogunun (TAK-448 ve TAK-683) elde edilmesini sağlamıştır (Asami ve ark., 2013). Preklinik ve klinik çalışmaların kanıtları, bu bileşiklerin bolus uygulamasının LH, FSH ve testosteron konsantrasyonlarında belirgin yükselmelere yol açtığını göstermiştir (Matsui ve ark., 2012; Scott ve ark., 2013; MacLean ve ark., 2014; Decourt ve ark., 2016).

Kisspeptin Analoglarının Translasyonel Kullanımı ve Klinik Sonuçları

Küçük ruminantlarda yürütülen deneysel ve klinik çalışmalar, hem doğal kisspeptin (Kp-10) hem de uzun etkili kisspeptin analoglarının HPG eksen üzerinde güçlü uyarıcı etkiler gösterdiğini açıkça ortaya koymaktadır. Tablo 1'de özetlendiği üzere, bu etkilerin büyüklüğü ve süresi; analogun moleküler yapısına, doz ve uygulama yoluna ve hayvanın üreme durumuna

göre değişmektedir. Kısa etkili doğal Kp-10'un, siklik olmayan ve siklik koyunlarda intravenöz uygulamayı takiben LH ve folikül uyarıcı hormon (FSH) sekresyonunda hızlı artışlar oluşturduğu tutarlı biçimde gösterilmiştir. Foliküler faz sırasında Kp-10'un tekrarlayan veya sürekli intravenöz infüzyonu, preovulatuvar LH dalgalarını başarıyla senkronize etmiş ve mevsimsel anöstrustaki koyunlarda dahi ovulasyonu indükleyebilmiştir; bu durum, üreme mevsimi dışındaki endojen hipotalamik baskılanmayı aşabilme kapasitesini ortaya koymaktadır (Caraty ve ark., 2007). Benzer şekilde, prepubertal dişi kuzularda uzamış Kp-10 infüzyonu, LH dalgalarını ve ovulasyonu tetiklemek için yeterli olmuş; bu bulgu kisspeptin sinyallesinin, üreme olgunlaşması sırasında GnRH puls jeneratörünün aktivasyonunda kilit rol oynadığını göstermiştir (Redmond ve ark., 2011).

Doğal Kp-10'un aksine, uzun etkili kisspeptin analoglarının geliştirilmesi, daha az uygulamayla üreme ekseninin sürdürülebilir aktivasyonunu mümkün kılmıştır. Florlu triazololipopeptid analog FTM080, siklik olmayan koyunlarda kısa süreli ancak doza bağımlı bir LH artışı indüklemiş; bu durum yapısal modifikasyonun reseptör afinitesini artırırken biyolojik aktiviteyi uzattığını doğrulamıştır (Whitlock ve ark., 2015). Benzer biçimde sentetik analog C6, hem LH hem de FSH düzeylerinde 12 saate kadar uzayan artışlar oluşturmuş ve hem foliküler fazdaki hem de siklik olmayan koyunlarda intramüsküler uygulamayı takiben ovulasyonu başarıyla indüklemiştir; bu bulgu farklı fizyolojik durumlarda etkinliğini göstermektedir (Decourt ve ark., 2016). Bir diğer triazololipopeptid analog olan C17 ise siklik olmayan koyunlarda 9 saate kadar süren gonadotropin salınımı oluşturmuş; lipidlenmiş kisspeptin analoglarının doğal peptidlerle elde edilebilecek sürenin ötesinde nöroendokrin uyarımı uzatabildiği fikrini daha da desteklemiştir (Beltramo ve ark., 2015).

Tablo 1. Kisspeptin analoglarının üreme eksenindeki etkileri

Analog	Tür	Doz	Üreme eksenindeki etkisi
Kp-10	Koyun (Anöstrüs)	6 nmol, IV	Her enjeksiyonu takiben LH ve FSH düzeylerinde artış (Caraty ve ark., 2007)
Kp-10	Koyun (Foliküler faz)	0.48 μ mol/saat, IV (8 saat)	LH dalgasını ve ovulasyonu indükledi (Caraty ve ark., 2007)
Kp-10	Koyun Prepubertal	20 μ g/saat, IV (24 saat)	LH dalgasını ve ovulasyonu indükledi (Redmond ve ark., 2011)
FTM080	Koyun (Anöstrüs)	0.5, 2.5 ve 5 nmol/kg, IV	Tüm dozlarda kısa süreli LH artışı (Whitlock ve ark., 2015)
C6	Koyun (Foliküler faz)	15 nmol, IM	12 saat boyunca FSH ve LH düzeylerini artırdı ve ovulasyonu indükledi (Decourt ve ark., 2016)
C6	Koyun (Anöstrüs)	15 nmol, IM	12 saat boyunca FSH ve LH düzeylerini artırdı ve ovulasyonu indükledi (Decourt ve ark., 2016)
C17	Koyun (Anöstrüs)	15 nmol, IV	FSH düzeylerini 5 saat, LH düzeylerini ise 9 saat boyunca artırdı (Beltramo ve ark., 2015)
TAK-683	Keçi (Foliküler faz)	5 μ g, IV or SC	10 saat boyunca LH artışına yol açtı ve ovulasyonu indükledi (Kanai ve ark., 2017)
TAK-683	Koyun (Foliküler faz)	5 μ g, SC	P ₄ düzeylerini artırdı ve üreme performansını iyileştirdi (Uyanık ve ark., 2024)
TAK-683	Keçi (Foliküler faz)	5 ve 25 μ g, SC	Luteal parametreleri iyileştirdi ve P ₄ düzeylerini artırdı (Uyanık ve ark., 2025)

Araştırma aşamasındaki kisspeptin analogları arasında TAK-683, küçük ruminant üremesinde klinik uygulama açısından en umut verici adaylardan biri olarak öne çıkmıştır. Siklik keçilerde TAK-683'ün intravenöz veya subkutan uygulanması, düşük mikrogram dozlarda dahi uzamış LH sekresyonunu indüklemiş ve güvenilir biçimde ovulasyonu tetiklemiştir (Kanai ve ark., 2017). Daha da önemlisi, koyun ve keçilerde yürütülen yakın dönem saha çalışmalarında, aşım sonrası TAK-683 uygulamasının aynı zamanda

luteal gelişimi ve fonksiyonu da güçlendirdiği gösterilmiştir. Üreme sezonu dışında senkronize edilen koyunlara aşım sonrası dördüncü günde uygulanan TAK-683 tedavisi, serum P₄ konsantrasyonlarını anlamlı biçimde artırmış ve genel üreme performansını iyileştirmiştir (Uyanık ve ark., 2024). Benzer şekilde, laktasyonel anöstrustaki keçilerde de aşım sonrası TAK-683 uygulaması; luteal morfolojide iyileşme, luteal vaskülarizasyonda artış ve sürdürülebilir P₄ sekresyonu ile sonuçlanmıştır (Uyanık ve ark., 2025). Toplu olarak değerlendirildiğinde, bu bulgular uzun etkili kisspeptin analoglarının, doğal kisspeptine göre HPG eksen üzerinde daha uzun süreli ve fizyolojik olarak anlamlı bir uyarım sağlamak suretiyle belirgin avantajlar sunduğunu göstermektedir. Ovulasyonu indükleme, corpus luteum fonksiyonunu destekleme ve P₄ sekresyonunu artırma kapasiteleri; özellikle mevsimsel anöstrus veya suboptimal luteal aktivite koşullarında üreme başarısızlıklarının yönetimi için non-steroidal ajan olma potansiyellerini güçlendirmektedir.

Sonuç

Kisspeptin analogları, küçük ruminantlarda üremenin nöroendokrin kontrolünü hedefleyen fizyolojik temelli yaklaşımlar arasında giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin doğal düzenleyicilerinden biri olan kisspeptin sisteminin farmakolojik olarak uyarılması, gonadotropin salınımının etkin biçimde tetiklenmesine ve ovulasyon sürecinin kontrollü bir şekilde yönlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Mevcut deneysel ve klinik veriler, kisspeptin analoglarının hem siklik hem de siklik olmayan hayvanlarda GnRH/LH salınımını aktive edebildiğini ve farklı fizyolojik koşullar altında öngörülebilir endokrin yanıtlar oluşturduğunu göstermektedir. Kisspeptin analoglarının kullanımı, özellikle mevsimsel ve laktasyonel anöstrus gibi hipotalamik baskılanmanın belirgin olduğu durumlarda, üreme ekseninin yeniden aktive edilmesine yönelik umut verici bir seçenek

sunmaktadır. Geleneksel gonadotropin veya P₄ temelli protokollerin etkinliğinin sınırlı olabildiği bu dönemlerde, kisspeptin aracılı yaklaşımlar daha fizyolojik bir stimulasyon sağlayarak ovulasyonun başlatılmasına ve luteal fonksiyonun desteklenmesine katkıda bulunabilir. Ayrıca, mevcut bulgular kisspeptin analoglarının yalnızca ovulasyon indüksiyonu amacıyla değil, aynı zamanda post-ovulatuvar dönemde luteal yeterliliğin iyileştirilmesi ve P₄ sekresyonunun desteklenmesi açısından da potansiyel taşıdığını göstermektedir. Sonuç olarak, kisspeptin analogları küçük ruminantlarda fertilitite yönetiminde kullanılabilecek yenilikçi ve non-steroidal araçlar arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, bu ajanların klinik rutine entegrasyonu öncesinde; optimal doz, uygulama zamanı ve protokol kombinasyonlarının belirlenmesine, farklı üreme durumlarında uzun dönem etkinlik ve güvenilirliklerinin ortaya konmasına yönelik daha kapsamlı saha çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Abbara, A., Clarke, S. A., & Dhillon, W. S. (2021). Clinical potential of kisspeptin in reproductive health. *Trends in Molecular Medicine*, 27(8), 807–823.
- Asami, T., Nishizawa, N., Ishibashi, Y., Nishibori, K., Horikoshi, Y., Matsumoto, H., Ohtaki, T., & Kitada, C. (2012). Trypsin resistance of a decapeptide KISS1R agonist containing an N ω -methylarginine substitution. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22(20), 6328–6332.
- Asami, T., Nishizawa, N., Matsui, H., Nishibori, K., Ishibashi, Y., Horikoshi, Y., Nakayama, M., Matsumoto, S., Tarui, N., Yamaguchi, M., Matsumoto, H., Ohtaki, T., & Kitada, C. (2013). Design, synthesis, and biological evaluation of novel investigational nonapeptide KISS1R agonists with testosterone-suppressive activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(21), 8298–8307.

- Beltramo, M., Robert, V., Galibert, M., Madinier, J. B., Marceau, P., & Dardente, H. (2015). Rational design of triazololipopeptide analogs of kisspeptin inducing a long-lasting increase of gonadotropins. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58, 3459–3470.
- Birdane, M. K., & Çel, H. A. (2016). Pırlak koyunlarda kisspeptinin LH profili ve reproduktif parametrelere etkileri. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 63(4), 353–358.
- Caraty, A., & Franceschini, I. (2008). Basic aspects of the control of GnRH and LH secretions by kisspeptin: Potential applications for better control of fertility in females. *Reproduction in Domestic Animals*, 43(Suppl. 2), 172–178.
- Caraty, A., Smith, J. T., Lomet, D., Ben Saïd, S., Morrissey, A., Cognie, J., Doughton, B., Baril, G., Briant, C., & Clarke, I. J. (2007). Kisspeptin synchronizes preovulatory surges in cyclical ewes and causes ovulation in seasonally acyclic ewes. *Endocrinology*, 148(11), 5258–5267.
- Chan, Y. M., Butler, J. P., Pinnell, N. E., Pralong, F. P., Crowley, W. F., Jr., & Ren, C. (2011). Kisspeptin resets the hypothalamic GnRH clock in men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(6), E908–E915.
- Clarke, I. J. (2011). Control of GnRH secretion: One step back. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32(3), 367–375.
- Clarke, I. J., & Caraty, A. (2013). Kisspeptin and seasonality of reproduction. In *Kisspeptin signaling in reproductive biology* (pp. 411–430). New York, NY: Springer.
- Constantin, S., Caligioni, C. S., Stojilkovic, S., & Wray, S. (2009). Kisspeptin-10 facilitates a plasma membrane-driven calcium oscillator in gonadotropin-releasing hormone-1 neurons. *Endocrinology*, 150(3), 1400–1412.
- Decourt, C., & Beltramo, M. (2018). New insights on the neuroendocrine control of puberty and seasonal breeding in female sheep. *Animal Reproduction*, 15(1), 856.

- Decourt, C., Caraty, A., Briant, C., Guillaume, D., Lomet, D., Chesneau, D., & Dardente, H. (2014). Acute injection and chronic perfusion of kisspeptin elicit gonadotropin release but fail to trigger ovulation in the mare. *Biology of Reproduction*, 90(2), 36.
- Decourt, C., Robert, V., Anger, K., Galibert, M., Madinier, J. B., & Liu, X. (2016). A synthetic kisspeptin analog that triggers ovulation and advances puberty. *Scientific Reports*, 6, 26908.
- Dhillon, W. S., Chaudhri, O. B., Patterson, M., Thompson, E. L., Murphy, K. G., & Badman, M. K. (2005). Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in human males. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(12), 6609–6615.
- Ezzat Ahmed, A., Saito, H., Sawada, T., Yaegashi, T., Yamashita, T., & Hirata, T. (2009). Characteristics of the stimulatory effect of kisspeptin-10 on LH, FSH and GH secretion in prepubertal cattle. *Journal of Reproduction and Development*, 55, 650–654.
- Franceschini, I., Lomet, D., Cateau, M., Delsol, G., Tillet, Y., & Caraty, A. (2006). Kisspeptin immunoreactive cells of the ovine preoptic area and arcuate nucleus co-express estrogen receptor alpha. *Neuroscience Letters*, 401, 225–230.
- Gottsch, M. L., Clifton, D. K., & Steiner, R. A. (2009). From KISS1 to kisspeptins: An historical perspective and suggested nomenclature. *Peptides*, 30(1), 4–9.
- Gottsch, M. L., Cunningham, M. J., Smith, J. T., Popa, S. M., Acohido, B. V., Crowley, W. F., Seminara, S., Clifton, D. K., & Steiner, R. A. (2004). A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology*, 145, 4073–4077.
- Harms, J. F., Welch, D. R., & Miele, M. E. (2003). KISS1 metastasis suppression and emergent pathways. *Clinical & Experimental Metastasis*, 20, 11–18.

- Hashizume, T., Saito, H., Sawada, T., Yaegashi, T., Ezzat, A. A., Sawai, K., & Yamashita, T. (2010). Characteristics of stimulation of gonadotropin secretion by kisspeptin-10 in female goats. *Animal Reproduction Science*, 118(1), 37–41.
- Hitesh, H. S., & Kansal, G. (2022). Application of GnRH modulators in controlling reproductive cycle in farm animals: A review.
- Inoue, N., Sasagawa, K., Ikai, K., Sasaki, Y., Tomikawa, J., & Oishi, S. (2011). Kisspeptin neurons mediate reflex ovulation in the musk shrew (*Suncus murinus*). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(42), 17527–17532.
- Jiang, Y., Berk, M., Singh, L. S., Tan, H., Yin, L., Powell, C. T., & Xu, Y. (2005). KiSS1 suppresses metastasis in human ovarian cancer via inhibition of protein kinase C alpha. *Clinical & Experimental Metastasis*, 22, 369–376.
- Kanai, N., Endo, N., Ohkura, S., Wakabayashi, Y., Matsui, H., Matsumoto, H., & Tanaka, T. (2017). Administration of TAK-683 at a minimally effective dose induces luteinizing hormone surge in ovary-intact goats. *Journal of Reproduction and Development*, 63(3), 305–310.
- Kotani, M., Detheux, M., Vandenbogaerde, A., Communi, D., Vanderwinden, J. M., Le Poul, E., Brézillon, S., Tyldesley, R., Suarez-Huerta, N., Vandeput, F., Blanpain, C., Schiffmann, S. N., Vassart, G., & Parmentier, M. (2001). The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *Journal of Biological Chemistry*, 276, 34631–34636.
- MacLean, D. B., Matsui, H., Suri, A., Neuwirth, R., & Colombel, M. (2014). Sustained exposure to the investigational kisspeptin analog TAK-448 down-regulates testosterone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99, 1445–1453.
- Magee, C., Foradori, C. D., Bruemmer, J. E., Arreguin-Arevalo, J. A., McCue, P. M., Handa, R. J., & Clay, C. M. (2009).

Biological and anatomical evidence for kisspeptin regulation in mares. *Endocrinology*, 150(6), 2813–2821.

Masumi, S., Lee, E. B., Dilower, I., Upadhyaya, S., Chakravarthi, V. P., Fields, P. E., & Rumi, M. K. (2022). The role of kisspeptin signaling in oocyte maturation. *Frontiers in Endocrinology*, 13.

Matsui, H., Masaki, T., Akinaga, Y., Kiba, A., Takatsu, Y., Nakata, D., & Kusaka, M. (2014). Pharmacologic profiles of investigational kisspeptin analogues TAK-448 and TAK-683. *European Journal of Pharmacology*, 735, 77–85.

Matsui, H., Tanaka, A., Yokoyama, K., Takatsu, Y., Ishikawa, K., & Asami, T. (2012). Chronic administration of metastin analogs suppresses HPG axis in rats. *Endocrinology*, 153, 5297–5308.

Messenger, S., Chatzidaki, E. E., Ma, D., Hendrick, A. G., Zahn, D., Dixon, J., Thresher, R. R., Malinge, I., Lomet, D., Carlton, M. B., Colledge, W. H., Caraty, A., & Aparicio, S. A. (2005). Kisspeptin directly stimulates GnRH release via GPR54. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102, 1761–1766.

Oakley, A. E., Clifton, D. K., & Steiner, R. A. (2009). Kisspeptin signaling in the brain. *Endocrine Reviews*, 30(6), 713–743.

Ohtaki, T., Shintani, Y., Honda, S., Matsumoto, H., Hori, A., Kanehashi, K., Terao, Y., Kumano, S., Takatsu, Y., Masuda, Y., Ishibashi, Y., Watanabe, T., Asada, M., Yamada, T., Suenaga, M., Kitada, C., Usuki, S., Kurokawa, T., Onda, H., Nishimura, O., & Fujino, M. (2001). Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G protein-coupled receptor. *Nature*, 411, 613–617.

Okamura, H., Yamamura, T., & Wakabayashi, Y. (2013). Kisspeptin as a master player in the central control of reproduction. *Animal Science Journal*, 84(5), 369–381.

Redmond, J. S., Baez-Sandoval, G. M., Spell, K. M., Spencer, T. E., Lents, C. A., Williams, G. L., & Amstalden, M. (2011).

- Developmental changes in hypothalamic Kiss1 expression in ewe lambs. *Journal of Neuroendocrinology*, 23(9), 815–822.
- Roa, J., & Tena-Sempere, M. (2007). KiSS-1 system and reproduction. *General and Comparative Endocrinology*, 153(1–3), 132–140.
- Saito, H., Sawada, T., Yaegashi, T., Goto, Y., Jin, J., & Sawai, K. (2012). Kisspeptin-10 stimulates LH and testosterone in male goats. *Animal Science Journal*, 83, 487–492.
- Scott, G., Ahmad, I., Howard, K., MacLean, D., Oliva, C., & Warrington, S. (2013). Safety and pharmacodynamics of TAK-683 in healthy men. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75, 381–391.
- Smith, J. T. (2009). Sex steroid control of hypothalamic Kiss1 expression. *Peptides*, 30(1), 94–102.
- Smith, J. T., Hawken, P. A., Lehman, M. N., & Martin, G. B. (2014). The role of kisspeptin in reproductive function in the ewe. In *Reproduction in domestic ruminants VIII* (pp. 105–116).
- Stafford, L. J., Xia, C., Ma, W., Cai, Y., & Liu, M. (2002). Identification of mouse metastasis-suppressor KiSS1. *Cancer Research*, 62(19), 5399–5404.
- Tomita, K., Oishi, S., Ohno, H., & Fujii, N. (2008). Structure–activity relationship of GPR54 agonists. *Biopolymers*, 90, 503–511.
- Uyanık, G., Abay, M., & Demiral, Ö. O. (2024). Effect of post-mating GnRH or TAK-683 treatment in ewes. *Small Ruminant Research*, 238, 107331.
- Uyanık, G., Yüksel, M., Abay, M., Gözer, A., Kaya, U., Kara, F., ... Gökçek, I. (2025). Effect of post-mating TAK-683 on luteal morphology in goats. *Animal Reproduction Science*, 284, 108052.
- Valverde, I. E., Lecaille, F., Lalmanach, G., Aucagne, V., & Delmas, A. F. (2012). Synthesis of a triazole-containing analogue of

cystatin A. *Angewandte Chemie International Edition*, 51, 718–722.

Whitlock, B. K., Daniel, J. A., Wilborn, R. R., Rodning, S. P., Maxwell, H. S., Steele, B. P., & Sartin, J. L. (2008). Interaction of estrogen and progesterone on kisspeptin-10-stimulated LH. *Neuroendocrinology*, 88(3), 212–215.

Zhang, C., Roepke, T. A., Kelly, M. J., & Rønnekleiv, O. K. (2008). Kisspeptin depolarizes GnRH neurons via TRPC channels. *Journal of Neuroscience*, 28(17), 4423–4434.

BÖLÜM 5

KÖPEKLERDE PROSTAT HASTALIKLARI

VOLKAN KOŞAL¹

Giriş

Köpek prostatı, erkek köpeğin üretrasını idrar kesesinin boynunun kaudalinden çevreleyen, glandüler ve stromal elemanlardan oluşan, androjene bağımlı, oval şekilli, çift loblu bir bezdir. Prostat, ejakülatın birinci ve üçüncü fraksiyonlarına sıvı katkısında bulunur (England & ark., 1990). Prostatik sıvı, sağlıklı erkek köpeklerde sürekli olarak salgılanır ve prostat büyüklüğüne bağlı olarak birkaç damladan birkaç mililitreye kadar değişen hacimlerde retrograd olarak idrar kesesine veya antegrad olarak dış üretral delikten dışarı akar.

¹ Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0001-5268-5046

Benign prostat hiperplazisi (BPH)

Benign prostat hiperplazisi (BPH) köpeklerde en sık görülen prostatik patolojidir. Patolojik olarak “BPH” terimine ilişkin bir uyumsuzluk vardır. Prostat hiperplazisi (PH) veya BPH, 2-3 yaş civarında ortaya çıkabilen bir glandüler hiperplazi süreci olarak başlar. Dokuz yaşın üzerindeki kastre edilmemiş köpeklerde popülasyonun %95'inden fazlasını etkiler (Korodi & ark., 2008). Bu durum normal yaşlanma sürecinin bir parçasıdır. Hem hiperplastik hem de hipertrofik süreçleri içerebilir (Smith, 2008). Histolojik olarak PH iki gruba ayrılabilir; glandüler ve kompleks hiperplazi olarak adlandırılır.

Benign prostat hipertrofisi BPH, insanlarda ve sağlam erkek köpeklerde spontan ve yaşla ilişkili bir durumdur. BPH'nin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır; ancak DHT, hem stromal hem de glandüler bileşenlerde büyümeyi artırarak köpek prostatının genişlemesini uyaran anahtar bir hormon olarak kabul edilmektedir. Köpek seminal plazmasındaki önemli bir protein olan köpek sekretuar prostatik esteraz (CPSE), Testosteron (T) etkisi altında prostatik epitel hücreleri tarafından üretilir; serum CPSE, sağlıklı köpeklere kıyasla BPH'li köpeklerde yüksektir (Bell & ark., 1995).

5 yaşın üzerindeki kastre edilmemiş erkek köpeklerin %80'inden fazlasında BPH görülmektedir. Etkilenen köpeklerde prostat hacmi, benzer ağırlıktaki normal köpeklere göre 2 ila 6,5 kat

daha fazla olduğu bildirilmektedir (Laroque & ark., 1994, Kamolpatana & ark., 1998).

Etkilenen köpeklerdeki klinik belirtiler arasında penisin ucundan damlayan kanlı prostatik sıvı, idrarda veya spermada kan, kabızlık ve zor idrar yapma yer almaktadır. BPH'nin teŗhisi, ejak latın prostatik sıvısında veya penisin ucundan çıkan prostatik sıvıda kan tespiti ve rektal palpasyon, radyografi ve ultrasonografi ile prostatik geniŗleme tespit edilebilir (Krawiec & Heflin, 1992).

Tüm memelilerde testosteron, inhibe edici enzim olan 5 alfa-redüktazın etkisi altında DHT'ye metabolize olur. İnsan, insan olmayan primatlar, köpekler, sıçanlar ve farelerin dokularında farklı kromozomlardaki genlerden çevrilen tip I ve tip II olmak üzere iki 5 alfa-redüktaz izoenzimi tanımlanmıŗtır. İnsanlarda prostat, epididimis, seminal vezik ller ve genital deride tip II 5alfa-redüktaz, genital olmayan deride ise tip I bulunur. Köpek prostatının hem tip I hem de tip II 5alfa-redüktaz i erdiŗi bildirilmiŗtir, ancak bu türün prostatının belirli loblarında her bir izoenzimin lokalizasyonu veya miktarına iliŗkin veri bulunmamaktadır (Liang & ark., 1985; Russell & Wilson, 1994).

Prostat Kisti

Köpeklerdeki prostat kistleri, yaygın olarak görülen ve genellikle androjene baŗlı Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) ile iliŗkili olan kistik deŗiŗikliklerdir. Bu kistler iki ana tipte incelenir:

İntraprostatik (Retansiyon) Kistler: Prostatik bez kanallarının tıkanması sonucu prostat sıvısının birikmesiyle oluşur. Başlangıçta çok küçük olsalarda, zamanla birleşerek makroskopik olarak tespit edilebilen büyük kaviteler oluşturabilirler. Patogenezi bilinmemektedir, ancak retansiyon kistlerinin östrojen salgılayan Sertoli hücreli tümörlerle eş zamanlı olarak ortaya çıktığının gözlemlenmesi, östrojene bağlı skuamöz metaplaziye ikincil olarak prostatik asinilerin genişlemesi şeklinde ortaya çıkabilecekleri yönünde tahminlere yol açmıştır (Barsanti & Finco, 1986; Boland & ark., 2003; Paclikova & ark., 2006).

Paraprostatik Kistler: Paraprostatik kistler genellikle prostatın kranial lateralinde, mesaneyi kranial ve ventral olarak yer değiştirerek veya pelvis içinde bezin kaudalinde, Wolffian kanallarının olası dilate embriyonal kalıntıları olarak ortaya çıkar. Sıklıkla uterus masculinus kalıntıları ile ilişkilidir. İntraprostatik kistlere göre daha büyük olma eğilimindedirler ve karın veya rektal yolla palpe edilebilirler (Barsanti & Finco, 1986; Boland & ark., 2003; Paclikova & ark., 2006).

Etkilenen köpeklerin ortalama yaşı 8 civarında olup, bazıları asemptomatik olabilir. Belirtiler genellikle eş zamanlı BPH'ye veya kistlerin büyüyerek karın içi organları veya pelvis içindeki yapıları fiziksel olarak yer değiştirmesi/baskı yapması sonucu ortaya çıkar. Prostatik kistlerin neden olduğu klinik belirtiler, prostatik hacimde artışa neden olan durumların belirtilerine çok benzer, yani prostatın

pelviste bulunan diğ er yapılara baskı yapma refleksidir (Stowater & Lamb, 1989). Bu belirtiler, artan prostat hacminin neden olduğu klinik işaretlere çok benzer. Tanı, radyografi ve ultrasonografi ile doğrulandır.

Prostat kistlerinin tedavisi cerrahi yöntemlere dayanır ve şunları içerir:

- Cerrahi debridman,
- Omentalizasyon,
- Marsupializasyon,
- Cerrahi dren yerleştirilmesi,
- Parsiyel prostatektomi.

Ayrıca, BPH ile ilişkili olması nedeniyle kist rezeksiyonu ile birlikte veya rezeksiyon olmaksızın kastrasyon  onerilen tedavi seçeneklerindendir. Cerrahi müdahalelerin risklerinden kaçınmak amacıyla, ultrason kılavuzluğunda drenaj gibi yeni ve daha az invaziv teknikler de bir tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır (White, 2000).

Skuamöz Metaplazi

Prostatik hücrelerin skuamöz metaplazisi (SM), sıklıkla fonksiyonel Sertoli-hücresi tümörüne bağlı olarak eksojen veya endojen hipero strojenizme ikincil bir durumdur. SM, prostatı prostatit ve apseye yatkın hale getirir (L vy & ark., 2014, 2017).

Başlıca klinik belirtiler hiperöstrojenizm ile ilişkilidir; alopesi, hiperpigmentasyon, jinekomasti ve prostatit belirtileri gözlemlenebilir. Diğer belirtiler rejeneratif olmayan anemi, trombositopeni, granülositoz veya granülositopenidir. Sertoli hücreli tümör mevcut olduğunda, testislerden birinde veya her ikisinde de palpe edilebilir ve bazen köpek kriptorşidide olabilir (Lévy & ark., 2014, 2017).

Prostatik SM'nin varsayımsal tanısı öykü, fizik muayene, prepüsyal sitoloji, testiküler ve prostatik görüntüleme ve testiküler histoloji veya sitoloji ile tespit edilebilir. Hiperöstrojenizm hem prostatik hem de prepüsyal hücrelerde değişikliklere neden olur: prostatik ince iğne aspirasyonunda genellikle büyük çaplı, küçük çekirdekli ve granülositli hücreler tespit edilir; prepüsyal sürüntüde ise %30'dan fazla keratinizasyon içeren birçok süperfasiyal hücre gözlenir (Gobello & Corrada, 2002). Ultrasonografide, prostat görünümü akut veya kronik prostatit ile bulgular benzerdir ve sıklıkla kistler mevcuttur. Kesin tanı için prostatik biyopsi veya sitoloji gereklidir (Leeds & Leav, 1969).

Prostatitis

Prostatit, çoğunlukla yaşlı köpekleri etkileyen bir prostat enfeksiyonudur. Enfeksiyonun kaynağı hem idrar yolu ile hem de hematogen yayılım ile olabilir, ikinci durum nadirdir. PH veya kistler gibi diğer prostatik durumlar, prostatın doğal savunma mekanizmalarını tehlikeye atabilir ve prostatit gelişimine yol

açabilir. Prostatit iki tipe ayrılabilir: enfeksiyonun daha yeni olduğu ve enflamatuvar sürecin daha şiddetli olduğu akut ve klinik belirtilerin daha hafif olduğu kronik olarak sınıflandırılır (Korodi & ark., 1986; Smith, 2008)

Köpek prostat bezinde hem akut hem de kronik enfeksiyonlar, genellikle mikoplazma da dahil olmak üzere normal aerobik üretral bakterilerin benign prostat hipertrofisi olan bir beze girmesi sonucu ortaya çıkar. *Escherichia coli*, bakteriyel prostatiti olan köpeklerde tanımlanan en yaygın bakteriyel organizmadır ve bunu *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Mycoplasma canis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Streptococcus* spp., *Pasteurella* spp., *Haemophilus* spp., *Brucella canis* köpek prostatını enfekte edebilir. Ancak bu enfeksiyon kaynakları öncelikli olarak epididimis ve testis enfeksiyonu sebep olurlar. *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans* veya *Coccidioides immitis* gibi mantar etkenleri ile anaerobik bakterilerinde prostatitise neden olduğu bildirilmektedir (Klausner & ark., 1995).

Sağlıklı köpeklerde, işeme sırasında idrar akışı, üretral basınç, IgA'nın lokal üretimi ve antibakteriyel faktörün prostatik üretimi gibi enfeksiyon riskini azaltan bazı spesifik olmayan savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmaları değiştiren durumlar veya BPH, skuamöz metaplazi ve neoplazi gibi prostatik

doku değişiklikleri prostatik enfeksiyonlara yatkınlık yaratabilir (Shimizu & ark., 1995; Smith, 2008).

Akut prostatitisli köpeklerdeki klinik belirtiler arasında depresyon, prostatın rektal palpasyonunda ağrı, ateş, idrar veya dışkılama için ıkınma, “sert bacaklı” yürüyüş, hematüri, skrotum, prepusyum veya arka bacakta ödem ve pollakiüri yer alır. Ayrıca, prostatik apse, peritonit veya septisemisi olan köpekler septik şok belirtileri gösterebilir. Etkilenen köpeklerin çoğunda laboratuvar bulguları rejeneratif lökositozu içerir, ancak nadiren hayvanlar lökopeniktir. Sistosentez ile toplanan idrar kan, bakteri ve lökosit içerebilir, çünkü prostatik sıvı sağlam erkek köpekte prostatik üretradan idrar kesesine sürekli retrograd olarak damlar (Smith, 2008).

Prostatit tedavisinin başarılı olabilmesi için bazı temel faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Prostat sıvısı veya semen kültürünün sonucunu değerlendirmek ilaç seçimi için son derece önemlidir; ayrıca, prostat sıvısı ve kan arasındaki pH farkı nedeniyle prostata antibiyotiklerin zor nüfuz ettiği bir doku olduğundan, seçilen aktif prensibin farmakodinamiği de dikkate alınmalıdır (Barsanti & Finco, 1986).

Prostatitli köpekler için tedavi stratejileri arasında spesifik antimikrobiyal tedavi ve prostatik boyutta azalmaya neden olmak için kastrasyon veya antiandrojen tedavisinin değerlendirilmesi yer alır. Antibiyotik tedavisi, enflamatuvar eksudatlardan kültürlen

bakterilerin duyarlılığına ve antibiyotiğin terapötik konsantrasyonlarda prostatik sıvıya yayılma yeteneğine göre seçilmelidir. Normal köpekte kan-prostat bariyeri, lipid çözünürlüğü düşük olan veya plazmada yüksek oranda proteine bağlı olan ilaçların prostatik sıvıya terapötik konsantrasyonlarda girmesini engeller. Buna ek olarak, kan ve prostatik sıvı arasındaki pH gradyanları prostatik sıvıda iyonize ilaç hapsini etkileyebilir. Genel olarak, normal köpeğin prostat sıvısına terapötik konsantrasyonlarda yayıldığı bilinen antibiyotikler arasında trimetoprim-sulfa, kloramfenikol ve enrofloksasin bulunur ve bunların hepsi köpek prostatının aerobik bakteriyel enfeksiyonlarının çoğunun tedavisinde etkilidir (Johnston & ark., 2000; Sirinarumitr & ark., 2001; Memon, 2007).

Bakteriyel prostatit durumunda antibiyotik tedavisi en az 4 hafta sürmeli ve tedavinin bitiminden önce yeni bir prostat sıvısı ve idrar kültürü yapılmalıdır, böylece tamamlama ve devam etme arasında karar verilebilir. Tedavinin başarısının teyit edilmesi için tedavinin bitiminden 30 gün sonra yeni bir kültür testi yapılması da önerilmektedir. Prostat hacmini azaltmak ve nüksetmeyi önlemek için adjuvan tedavi olarak kastrasyon endikedir; ancak komplikasyonları önlemek için akut enfeksiyon sırasında kastrasyon yapılmamalıdır (Smith, 2008).

Prostatik Apse

Prostatik apseler, kontamine olmuş prostatik kistlerin veya prostatitin bir sonucu olabilir. Prostatit durumunda, doku iltihabı prostatik kanalların tıkanmasına neden olarak kontamine içeriğin birikmesine ve apseye yol açabilir (White & Williams, 1995).

Tanı, öykü, klinik bulgular ve tamamlayıcı testlerin bir araya getirilmesiyle konur. Prostatik apselerin belirtileri artmış prostatik hacimle ilgilidir, en yaygın olanları tenesmus ve dizüridir. Buna ek olarak, hayvan prostatın rektal palpasyonu sırasında ağrı hissedebilir veya hissetmeyebilir. Ultrasonografi ve prostatik sıvının kültürü, prostatik apselerin teşhisi için önemli testlerdir (Boland & ark., 2003).

Tedavi, apse içeriğinin boşaltılmasına dayanmaktadır. En geleneksel olanları;

- Debridman,
- Omentalizasyon,
- Marsupializasyon,
- Subtotal prostatektomi,
- Çoklu penrose drenlerinin yerleştirilmesi,

gibi cerrahi müdahalelerdir. Ancak, bu prosedürlerle ilişkili riskler nedeniyle yeni yaklaşımlar ortaya çıkmaktadır. Cerrahi yaklaşıma bir alternatif yöntem olan ultrasonografi kılavuzluğunda apselerin perkütan drenajıdır. Ayrıca, prostatik sıvı kültürünün sonucuna göre

antibiyotik tedavisi, apsenin drenajı için seçilen teknikle birlikte başlatılmalıdır (White & Williams, 1995; Boland & ark., 2003).

Prostatik Neoplazi

Prostatik neoplazi (PN) hem sağlıklı hem de kısırlaştırılmış köpeklerde nadir görülen bir hastalıktır (insidans %0,43). Shetland çoban köpekleri ile İskoç teriyerlerinde risk daha yüksektir. Ortalama teşhis yaşı 10'dur. Köpeklerde prostat kanseri için belirteçlerin olmaması erken teşhisi zorlaştırmaktadır ve bu nedenle prostat kanserinin gerçek insidansı şu anda düşünülenlerden daha yüksek olabilir (Teske & ark., 2001; Bryan & ark., 2007; Axiak & Bigio, 2012). PN hormonal olarak bağımsız kabul edilir ve vakaların yaklaşık %70-80'inde dış veya iç iliak düğümler yoluyla vertebra gövdelerine ve akciğerlere hızla metastaz yapma eğilimindedir veya üretra, idrar kesesi, üreterler, kolon ve pelvik kas sistemini istila edebilir. Adenokarsinom, transizyonel hücreli karsinom ve farklılaşmamış karsinom en sık bildirilen prostatik neoplazilerdir (Hall & ark., 1976; Smith, 2008; Leroy & Northrup, 2009).

Prostat karsinomu ile ilişkili klinik belirtiler dizüri, tenesmus, hematüri, anoreksi ve kilo kaybıdır. Buna ek olarak, transrektal palpasyonla prostat çoğunlukla büyümüş ve asimetriktir ve hayvan ağrı gösterebilir veya göstermeyebilir. Ultrason ve röntgen gibi tanımlayıcı testler, hem prostattaki neoplazmin boyutunu hem de olası metastazı değerlendirmek için her zaman gerekli olmalıdır. Yaygın radyografik bulgular prostatik genişleme, prostatik

mineralizasyon, sublumbar lenfadenopati, aksiyal iskelet metastazı, pulmoner metastaz ve apendiküler iskelet metastazıdır (Bell & ark., 1991; Johnston & ark., 2000).

Ultrasonografide en sık görülen bulgular prostatik genişleme, prostatik doku mineralizasyonu, hiperekojenite gösteren diffüz alanlar ve düzensiz prostatik konturdur. Prostat karsinomunun metastaz bölgeleri azalan sıklık sırasına göre akciğerler, bölgesel lenf nodülleri, karaciğer, üretra, dalak, kolon, rektum, idrar kesesi, kemikler, kalp, karaciğer ve distal ve adrenal lenf nodülleridir (Bell & ark., 1991; Johnston & ark., 2000).

Prostat karsinomunun kesin tanısı sitoloji veya prostat biyopsisi ile konur. Her iki teknik de ultrasonografi yardımıyla transabdominal olarak gerçekleştirilebilir. Prostatik adenokarsinomun farklı histolojik alt tipleri vardır ve en büyük zorluk, farklılaşmamış alt tiplerin ürotelyal ve luminal kökenleri arasındaki ayırmadır (Gobello & Corrada, 2002).

Kaynakça

- Axiak, S. M., & Bigio, A. (2012). Canine prostatic carcinoma. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*, 34(10), E1–E5.
- Barsanti, J. A., & Finco, D. R. (1986). Canine prostatic diseases. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 16, 587–599.
- Bell, F. W., Klausner, J. S., Hayden, D. W., Feeney, D. A., & Johnston, S. D. (1991). Clinical and pathologic features of prostatic adenocarcinoma in sexually intact and castrated dogs: 31 cases (1970–1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 199, 1623–1630.
- Boland, L. E., Hardie, R. J., Gregory, S. P., & Lamb, C. R. (2003). Ultrasound-guided percutaneous drainage as the primary treatment for prostatic abscesses and cysts in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39, 151–159.
- Bryan, J. N., Keeler, M. R., Henry, C. J., Bryan, M. E., Hahn, A. W., & Caldwell, C. W. (2007). A population study of neutering status as a risk factor for canine prostate cancer. *The Prostate*, 67, 1174–1181.
- England, G. C., Allen, W. E., & Middleton, D. J. (1990). An investigation into the origin of the first fraction of the canine ejaculate. *Research in Veterinary Science*, 49, 66–70.
- Gobello, C., & Corrada, Y. (2002). Noninfectious prostatic diseases in dogs. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*, 24, 99–109.
- Hall, W. C., Nielsen, S. W., & McEntee, K. (1976). Tumours of the prostate and penis. *Bulletin of the World Health Organization*, 53, 247–256.

Johnston, S. D., Kamolpatana, K., Root Kustritz, M. V., & Johnston, G. R. (2000). Prostatic disorders in the dog. *Animal Reproduction Science*, 60, 405–415.

Kamolpatana, K., Johnston, S. D., Hardy, S. K., & Castner, S. (1998). Effect of finasteride on serum dihydrotestosterone and testosterone concentrations in healthy intact adult male dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 59, 762–764.

Klausner, J. S., Johnston, S. D., & Bell, F. W. (1995). Canine prostatic diseases. In R. W. Kirk (Ed.), *Current Veterinary Therapy XII* (pp. 1103–1108). Philadelphia, PA: W. B. Saunders.

Korodi, G., Igna, V., Cernescu, H., Mircu, C., Frunză, I., & Knop, R. (2008). Canine prostate pathology. *Lucrări Științifice USAMV a Banatului Timișoara, Medicina Veterinară*, 41, 187–194.

Krawiec, D. R., & Heflin, D. (1992). Study of prostatic disease in dogs: 177 cases (1981–1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200, 1119–1122.

Laroque, P. A., Prahalada, S., Gordon, L. R., Noblot, S. M., Bagdon, W. J., Duprat, P., Peter, C. P., & Van Zwieten, M. J. (1994). Effects of chronic oral administration of a selective 5 α -reductase inhibitor, finasteride, on the dog prostate. *The Prostate*, 24, 93–100.

Leeds, E. B., & Leav, I. (1969). Perineal punch biopsy of the canine prostate gland. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 154, 925–934.

Leroy, B. E., & Northrup, N. (2009). Prostate cancer in dogs: Comparative and clinical aspects. *The Veterinary Journal*, 180, 149–162.

Lévy, X., Mimouni, P., Loukeri, S., & Claret, E. (2017). Canine prostate specific esterase as a diagnostic marker for BPH. *International Congress EVSSAR 2017, Vienna*.

Lévy, X., Nizański, W., Heimendahl, A., & Mimouni, P. (2014). Diagnosis of common prostatic conditions in dogs: An update. *Reproduction in Domestic Animals*, 49, 50–57.

Liang, T., Cascieri, M. A., Cheung, A. H., Reynolds, G. F., & Rasmusson, G. H. (1985). Species differences in prostatic steroid 5 α -reductases. *Endocrinology*, 117, 571–579.

Memon, M. A. (2007). Common causes of male dog infertility. *Theriogenology*, 68, 322–328.

Paclikova, K., Kohout, P., & Vlasin, M. (2006). Diagnostic possibilities in the management of canine prostatic disorders. *Veterinární Medicína*, 51, 1–13.

Russell, D. W., & Wilson, J. D. (1994). Steroid 5 α -reductase: Two genes, two enzymes. *Annual Review of Biochemistry*, 63, 25–61.

Shimizu, M., Tsutsui, T., Kawakami, E., Hori, T., Fujita, M., Orima, H., & Ogasa, A. (1995). Effect of chlormadinone acetate implant on prostate volume. *Journal of Veterinary Medical Science*, 57, 395–399.

Sirinarumitr, K., Johnston, S. D., Kustritz, M. V. R., Johnston, G. R., Sarkar, D. K., Memon, M. A. (2001). Effects of finasteride on prostate size and semen quality. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 218(8), 1275–1280.

Smith, J. (2008). Canine prostatic disease: A review of anatomy, pathology, diagnosis, and treatment. *Theriogenology*, 70, 375–383.

Stowater, J. L., & Lamb, C. R. (1989). Ultrasonographic features of paraprostatic cysts. *Veterinary Radiology*, 30, 232–239.

Teske, E., Naan, E. C., van Dijk, E. M., Van Garderen, E., & Schalken, J. A. (2002). Canine prostate carcinoma: Increased risk in

castrated dogs. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 197, 251–255.

White, R. A., & Williams, J. M. (1995). Intracapsular prostatic omentalization. *Veterinary Surgery*, 24, 390–395.

White, R. A. (2000). Prostatic surgery in the dog. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 15, 46–51.

SÜT İNEKLERİNDE ISI STRESİNİN FERTİLİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Mervenur İpek¹ Gökhan Bozkurt² İbrahim Taşal³

¹ Veteriner Hekim, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Burdur/Türkiye ORCID: 0009-0003-0999-8460 Mail: mervenipek@gmail.com

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

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

1. Giriş

İnfertilite, döl veriminde meydana gelen aksamalar sonucunda, doğum ile sonraki gebelik arasındaki sürenin uzaması ve bunun neticesinde zaman kaybı ve ekonomik zararların ortaya çıkması olarak tanımlanabilir. (Alaçam, 2002).

İnfertilite, genetik ve çevresel birçok faktörün etkileşimi sonucu ortaya çıkabilen karmaşık bir olgudur. Bu durumun temelinde; dominant folikülün (DF) gelişimi ve olgunlaşması, östrus başlangıcı, başarılı çiftleşme veya tohumlama, ovulasyon, fertilizasyon, embriyonun uterusu tutunması, fetal gelişim, doğum ve yavru zararlarının atılımı gibi üreme sürecine ait çeşitli biyolojik olaylarda meydana gelen aksamalar yer almaktadır. Söz konusu süreçlerde ortaya çıkan bozulmalar; enfeksiyöz hastalıklar, yetersiz besleme, sürü yönetimi hataları, genetik ve doğumsal anomaliler, hormonal bozukluklar ve çevreye bağlı stres faktörleri gibi unsurlara bağlı olarak gelişebilir ve bu durum geçici veya kalıcı infertiliteye neden olabilir (Nandi ve ark., 2001).

Isı stresi, termal dengeyi korumak için vücut ısısının yeterli şekilde dağıtılamaması olarak tanımlanabilir (Alves ve ark., 2014). Isı stresi, çiftlik hayvanlarının verimliliği üzerinde olumsuz etkilere

yol açarak hem insan gıda tedarik zincirini hem de hayvancılık sektörünün ekonomisini riske sokar (Bernabucci ve ark., 2010).

Yaz mevsiminin son aylarında suni tohumlanan süt ineklerinde fertilitenin düşük olmasının en önemli nedenlerinden biri ısı stresidir (Alnimer ve ark., 2002). Bu durumun, yaz aylarında maruz kalınan stresin yaklaşık 40-50 gün sonra gelişip dominant folikül haline dönüşecek olan antral foliküller üzerinde yarattığı etkiye bağlı olarak ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (Roth ve ark., 2001). Bazı araştırmacılar, sıcak bölgelerde yaz mevsiminde gerçekleştirilen suni tohumlamalardaki başarısızlık oranının kış aylarına kıyasla %30-50 oranında daha yüksek olduğunu söylemektedir. (Brito ve ark., 2004).

2. Isı Stresi ve Fizyolojik Mekanizmalar

2.1. Stres, Isı ve Isı Stresi

Stres, organizmanın istenilmeyen ve olumsuz sonuçlara yol açan çevresel koşullara gösterdiği tepkisel yanıttır. Stres, bir anlamda organizmanın savunma mekanizması ile stres oluşturan faktörler arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkan ve canlının iç dengesini tehdit ederek ölüme kadar gidebilen biyolojik bir tepkidir (Çenet, 2019).

Isı, belirli bir sıcaklığa sahip bir sistemden, daha düşük sıcaklıkta olan başka bir sisteme sıcaklık farkı nedeniyle aktarılan bir enerji türüdür. Nem, atmosferdeki su buharı miktarını ifade etmektedir. (Guyton ve Hall, 2001).

Isı stresi, bir hayvanın vücudunda üretilen veya çevreden emilen ısıнын, vücut sıcaklığının dengede tutulmasını sağlayacak şekilde yeterince dağıtılamaması durumunda meydana gelen bir olgu olarak tanımlanabilir (Bernabucci ve ark., 2014).

Hayvanların sağlıklı ve verimli kalabilmesi, genetik özelliklerine ve fizyolojik gereksinimlerine uygun bir çevrede bulunmalarına bağlıdır. İçinde yaşadıkları ortamın iklim koşulları,

hayvanların sağlık ve verim düzeylerini büyük  l de etkiler. Özellikle yüksek  evre sıcaklığı, doğrudan veya dolaylı güneş radyasyonu ve artan nem oranı, hayvanlarda strese yol açan başlıca unsurlar arasında yer alır ( olak ve  oban, 2002).

2.1.1. Konfor Zonu (Termo-nötr Bölge)

Termo-nötr bölge, süt sığırlarının vücut sıcaklıklarını dengeleyebilmek için ek enerji harcamadan bazal metabolizma seviyelerini koruyabildikleri ideal ortam sıcaklık aralığı olarak tanımlanır (Erzurum, 2024).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, süt sığırları için uygun termal konfor aralığının genellikle 5-25 C arasında olduğunu göstermektedir. Bu sıcaklık aralığı dışına çıkıldığında, özellikle 27 C üzerindeki  evre sıcaklıklarında, ısı stresine bağlı metabolik bozukluklar, yem tüketiminde azalma ve süt veriminde düşüşler ortaya çıkmaktadır (Collier ve ark., 2012; Dikmen ve ark., 2008). Bununla birlikte, sıcaklık-nem indeksi (THI) değer 72'nin üzerine çıktığında, süt veriminde gözle görülür azalmalar ve fertilit  sorunları ortaya çıkabilmektedir. Yüksek verimli süt inekleri bu olumsuzluklardan daha fazla etkilenmektedir. Bu nedenle yaz aylarında üreme verimliliği ve hayvan sağlığı daha fazla risk altına girmektedir (Zimbelman ve ark., 2009).

Bazı araştırmacılar, inekler için optimal relatif nem oranının %60-75 aralığında olması gerektiğini vurgulamış ve bu oranın üzerine çıkıldığında hissedilen sıcaklığın arttığını ve  evre koşullarının yalnızca sıcaklık bazında değerlendirilmemesi gerektiğini belirtmişlerdir (Keskin, Arslan ve Garip, 2022).

2.1.2. Sıcaklık-Nem İndeksi (THI)

Isı stresi, Sıcaklık Nem İndeksi'nin (Temperature-Humidity Index- THI) hesaplanmasıyla belirlenmektedir. THI formülü, 1959 yılında Thom tarafından "rahatsızlık indeksi" olarak geliştirilmiştir.

Zamanla, özellikle süt sığır ları için farklı Sıcaklık Nem İndeksi formülleri ortaya konmuştur (Bohmanova ve ark., 2007).

Hayvanlar için sıcaklık-nötr alanının üst sınırı 70 olarak kabul edilirken $70 \leq \text{THI} < 74$ arası orta seviyede ısı stresi, $74 \leq \text{THI} < 77$ arası ise önlem alınması gereken ısı stresi seviyesi olarak tanımlanmaktadır. THI'nin 77 ve üzerine çıkması ise ciddi ısı stresi durumunu ifade etmektedir. Sütçü sığır larda ise vücut sıcaklığının $39,5^{\circ}\text{C}$ 'yi aştması stres belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır ( zk t k, 1990).

2.1.3 Sıcaklık Tolerans Katsayısı (HTC)

Sıcaklık tolerans katsayısı (HTC), bir canlının sıcak  evre koşullarına uyum sağlama yeteneğini ifade eder. Bu katsayı, hayvanın solunum hızı ve rektal sıcaklık gibi fizyolojik parametreleri kullanılarak hesaplanmaktadır. Elde edilen sıcaklık tolerans katsayısı değeri 100'e ne kadar yakınsa, hayvanın ısı stresine karşı dayanıklılığı o kadar yüksek kabul edilir. Bu katsayı, genetik seleksiyon programlarında, ısı stresine karşı daha dirençli bireylerin belirlenmesine olanak tanıyarak iklim değişikliklerine uyum sağlayabilecek hayvanların yetiştirilmesine katkı sağlar (Charoensook ve ark., 2012; Shadood ve Hassooni, 2023).

2.2. Termoregülasyon Mekanizmaları

Vücut sıcaklığının düzenlenmesi, hipotalamusta bulunan bir ısı merkezi tarafından kontrol edilmektedir. Bu merkezin uyarı kaynakları, deride yer alan sıcak ve soğuk reseptörler ile kandaki ısı değişimleridir.  evre sıcaklığının düşmesi durumunda deri reseptörleri ve kan sıcaklığındaki azalma bu merkezi harekete geçirir. Bu uyarı sonucunda derideki kan dolaşımını azalır ve bu sayede radyasyon, kondüksiyon ve konveksiyon yoluyla meydana gelen ısı kaybı en aza indirilir. Aynı zamanda oksidasyon ile ısı üretimi artar. Ter bezlerinin salgı faaliyeti durur ve bu sayede buharlaşma yoluyla oluşılabilecek ısı kaybı  nlenmiş olur. Sığır lar iyi gelişmiş ter bezlerine sahiptirler. Bu bezlerin yoğunluğu, yerleşim

derinliği ve ısı yayılımındaki etkinliği ırklar arasında ve aynı hayvanın farklı vücut bölgelerinde değişiklik gösterebilir (Sarı, 2013).

Sığırların normal metabolik faaliyetlerini sürdürebilmeleri için vücut sıcaklıklarını 38,5-39,3 C° arasında korumaları gereklidir. Metabolik işlemler sırasında enerji üreten sığırlar bu enerjiyi radyasyon, konveksiyon, iletim ve buharlaşma yoluyla dışarı vererek vücut sıcaklıklarını dengeleme çabasıındadır (Arı, 2015). Çevre sıcaklığının 25°C üzerine çıkmaya başladığında, bağıl nem ve hava akımının etkisiyle ısı stresi ortaya çıkmaya başlar (Schüller ve ark., 2014).

Sığırlar ısı stresine maruz kaldıklarında vücut ısını dengelemek amacıyla yem tüketimlerini azaltır, hareketlerini kısıtlar ve solunum hızlarını artırır. Ayrıca, terleme ve sıvı kaybı yoluyla ısı kaybını artırmaya çalışırlar. Bu sayede metabolizma hızlarını düşürerek ısı üretimini azaltırken, aynı zamanda terleme ve buharlaşma yoluyla fazla ısıyı vücuttan uzaklaştırarak vücut sıcaklıklarını normal seviyede tutmaya gayret ederler (Arı, 2015).

Yüksek verimli süt inekleri, uzun süre sıcak hava koşullarına maruz kaldıklarında çeşitli davranışsal ve fizyolojik tepkiler sergilerler. Bu durumda hayvanlar gölgelik alanlara yönelme eğiliminde olur, su tüketimlerini artırır ve yem alımını azaltırlar. Genellikle yatmak yerine ayakta durmayı tercih ederler. Ayrıca, solunum hızlarında ve vücut sıcaklıklarında artış gözlemlenirken, aşırı salya üretimi de yaygın olarak görülür (Armstrong, 1993).

2.3. Isı Stresinin Metabolik Etkileri

Isı stresi, hayvanların fizyolojik ve üreme fonksiyonlarında çeşitli değişimlere yol açmaktadır (Hansen ve Arechiga 1999). Isı stresinin üreme fonksiyonları üzerindeki etkileri doğrudan etkiler ve dolaylı etkiler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Hipotalamus, hipofizin ön lobu, uterus, folikül, oosit ve embriyo üzerinde doğrudan etkiler görülür. Kuru madde alımındaki azalmaya bağılı

olarak metabolizmada meydana gelen değişimler ise dolaylı etkiler arasında yer almaktadır (De Rensis ve Scaramuzzi 2003).

Isı stresi, sığırlarda metabolik süreçleri olumsuz etkileyen önemli bir faktördür. Isı stresine maruz kalan hayvanlarda enerji metabolizmasında belirgin değişiklikler meydana gelir. Bu durumda kuru madde alımı azalır, bu da enerji açığı oluşturur ve dolayısıyla süt veriminde düşüş yaşanabilir (West, 2003). Ayrıca, ısı stresi tiroid hormonlarının (T3 ve T4) seviyelerini düşürerek metabolik hızı azaltır. Bu durum, vücudun enerji tüketimini sınırlandırma ve ısı üretimini kontrol altında tutma mekanizmasının bir sonucudur (Wheelock ve ark., 2010).

Isı stresinin bir diğer etkisi ise oksidatif stresin artmasıdır. Bu durum hücre yapılarında hasara yol açarak bağışıklık sisteminin zayıflamasına ve enfeksiyon riskinin artmasına neden olabilir (Chauhan ve ark., 2020). Ek olarak, ısı stresine maruz kalan hayvanlarda kan glikoz seviyelerinde azalma ve insülin duyarlılığında değişimler gözlemlenmiştir. Bu durum enerji üretiminde dengesizliklere sebep olabilir (Baumgard ve Rhoads, 2013).

Son olarak, ısı stresi bağışıklık sistemini zayıflatarak hayvanların hastalıklara karşı daha savunmasız hale gelmesine yol açar. Vücutta sıvı kaybı ve elektrolit dengesinin bozulması da bu durumu daha da kötüleştirebilir (Joo ve ark., 2021).

2.4. Kortizol ve Stres Yanıtı

Kortizol, stres yanıtının en önemli bileşenlerinden biridir ve sığırlarda çeşitli fizyolojik tepkimelerde rol oynar. Stres durumlarında hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini devreye girer ve bu süreçte adrenal bezlerden kortizol hormonu salgılanır. Kortizol, organizmanın stresle başa çıkmasını sağlayan temel hormonlardan biridir ve enerji mobilizasyonunu artırarak homeostazın korunmasına yardımcı olur (Nagel ve ark., 2016).

Stresin şiddeti ve süresine bağlı olarak kortizol seviyelerinde dalgalanmalar meydana gelir. Özellikle ısı stresi, taşınma, sosyal hiyerarşi değişiklikleri ve çevresel faktörler sığırlarda kortizol seviyesinin artmasına yol açabilir. Uzun süreli kortizol artışı bağışıklık sisteminin baskılanmasına, üreme performansının düşmesine ve genel sağlık durumunun bozulmasına neden olabilir (Caroprese ve ark., 2010). Bununla birlikte, sığırlarda kortizol yanıtı bireysel farklılıklar gösterebilir. Bazı hayvanlarda stres faktörlerine karşı daha düşük seviyede kortizol salınımı gözlemlenirken, bazı bireylerde bu yanıt daha belirgin olabilir. Bu durum hayvanların genetik yapısı, yaş, cinsiyet ve çevresel koşullar gibi faktörlere bağlıdır (Del Rosario ve ark., 2011).

Yüksek kortizol seviyelerinin uzun süre devam etmesi metabolik dengesizliklere yol açarak sığırlarda süt veriminde düşüş, üreme problemleri ve bağışıklık sisteminin zayıflaması gibi olumsuz etkilere neden olabilir (Bristow ve Holmes, 2007).

3. Isı Stresinin Reprodüktif Fizyolojiye Etkileri

İneklerde stres durumunda üreme fonksiyonları olumsuz etkilenebilir. Akut stres yaşandığında hipotalamustan salgılanan GnRH hormonunun atımları azalır. Bu durum, hipofizden salgılanan LH hormonunun düzenli atımını bozarak yumurtalık fonksiyonlarında aksamalara yol açar. Sonuç olarak ovulasyon gecikebilir veya hiç gerçekleşmeyebilir. Kronik stres koşullarında östrojen seviyelerinin düşmesi nedeniyle preovulatorik LH piki ya hiç oluşmaz ya da gecikmeli meydana gelir. Hem akut hem de kronik ısı stresinin ovulasyonun gecikmesine veya anovulasyon durumuna yol açma ihtimali oldukça yüksektir (Dobson ve ark., 2001).

Akut ve kronik stresin üreme hormonları üzerindeki etkileri arasında belirgin farklar bulunmaktadır. Akut stres, öncelikli olarak hipotalamus-hipofiz ekseninde etkili olup GnRH ve dolayısıyla LH hormonunun salınımını baskılar. Bu durum dolaylı olarak yumurtalık fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek üreme sürecinde

aksamalara yol açabilir. Kronik stres ise yalnızca hipotalamus-hipofiz eksenini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda doğrudan yumurtalıkları da etkileyerek üreme sağlığını daha ciddi şekilde tehdit eder. Kronik sıcaklık stresine maruz kalan süt ineklerinde, östrojen hormonunun baskılanması sonucu kızgınlık davranışlarında belirgin bir azalma görülebilir. Bu durum, hayvanlarda kızgınlık belirtilerinin hafif seyretmesine ya da tamamen ortadan kalkmasına yol açabilir (Arı, 2015).

3.1. Isı Stresinin Hipotalamus-Hipofiz Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Yumurtalık gelişimini düzenleyen temel faktörler arasında hipotalamustan salgılanan GnRH, hipofiz tarafından uyarılan FSH ve LH yer almaktadır. Bu nedenle bazı uzmanlar bu hormonların salgılanmasının ısı stresinden nasıl etkilendiğinin araştırılması gerektiğini vurgulamaktadır (Köse ve Tekeli, 2006).

Isı stresinin etkisiyle hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezlerin uyarılması sonucu plazma kortizol seviyesinde artış meydana gelir. Bu yükseliş, organizmanın stres koşullarına karşı geliştirdiği bir yanıt mekanizmasıdır. Kortizol salgısındaki bu artış, hayvanın ısı stresinin etkilerini dengelemeye yönelik fizyolojik işlevleri harekete geçirir (Çolak ve Çoban, 2002).

FSH hormonunun üretimi ve salınımı, başta östradiol ve inhibin olmak üzere çeşitli hormonlar tarafından kontrol edilmektedir. Ancak bu hormonların üretildiği granüloza ve teka hücrelerinin ısı stresine karşı duyarlılığı nedeniyle foliküler yapılar tarafından salgılanan östradiol ve inhibin düzeylerinde belirgin bir azalma görülebilmektedir (Wolfenson ve ark. 1997, Wolfenson ve ark. 2002).

Isı stresinin periferik LH konsantrasyonu üzerindeki etkileri tam olarak netlik kazanmamış olsa da LH salınımının sıklığında ve amplitüdünde azalma görülebilmektedir. Preovulatör LH salınımındaki bu düşüşün kesin nedeni tam olarak bilinmemekle

birlikte, ısı stresine bağılı olarak östradiol salgısının azalmasının bu duruma katkı sağlayabileceğı belirtilmektedir (De Rensis ve Scaramuzzi 2003).

3.2. Isı Stresinin Östrus Siklusuna Etkisi

Isı stresinin östrusun şiddetini ve süresini olumsuz etkilediğı bilinmektedir. Özellikle yaz aylarında, östrusla ilişkili motor aktivitelerde azalma gözlemlenmiş ve bu durumun anöstrus vakalarının artmasına ve sessiz ovulasyon oranlarının yükselmesine yol açtığı belirlenmiştir. Ayrıca yaz mevsimiyle kış mevsimi karşılaştırıldığında, yaz mevsiminde östrus hareketlerinin tespit edilmesi ve izlenmesinde belirgin bir azalma olduğu saptanmıştır (Hussain ve ark., 1992).

Yapılan bir çalışmada, östrus döngüsünün süresinin uzadığı ve bu durumun korpus luteumun (CL) geç yıkımı ile ilişkilendirildiğı belirtilmektedir. Bu gecikmeli luteolizis sonucu, luteal fazın beklenenden daha uzun sürdüğü ifade edilmektedir (Wilson ve ark. 1998). Buna karşın, bazı araştırmacılar ise östrus siklusu süresinde herhangi bir değışiklik gözlemlenmediğı belirtmiştir (Howell ve ark. 1994). Isı stresinin etkisiyle DF, düşük LH seviyeleriyle gelişim gösterir ve bu durumun sonucunda üretilen östradiol miktarında azalma meydana gelir. Östradiol seviyesindeki bu düşüş, östrusun belirginliğinin azalmasına neden olmaktadır (Imtiaz Hussain ve ark. 1992).

3.3. Isı Stresinin Ovaryum Fonksiyonlarına Etkisi

Isı stresinin fertilite üzerindeki olumsuz etkisinin yüksek ovaryum sıcaklığının oosit kalitesini doğrudan etkilemesinden kaynaklanabileceğı düşünülmektedir (De Rensis ve Scaramuzzi, 2003). Yüksek verimli süt ineklerde, artan metabolik aktivite ve ısı stresinin etkisiyle fertilizasyon oranlarında azalma görölmektedir. Özellikle sıcaklıkların yüksek olduğu mevsimlerde anormal oosit gelişimi ve döllenmemiş oosit oranlarında artış meydana gelmektedir (Sartori ve ark. 2002).

İsrail’de yapılan bir başka araştırmada hayvanlar, yaz mevsiminde ortalama 28–32°C sıcaklıklarda tutulmuş ve oositlerin morfolojik yapılarının mevsimlere göre farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Kış mevsiminde incelenen oositlerde koyu alanların daha düzenli ve bütünlüklü bir yapıda olduğu gözlenmiştir. Ancak yaz aylarında bu bölgelerdeki yapısal bütünlüğün azaldığı ve homojenitenin bozulduğu belirlenmiştir. Oosit görünümündeki bu farklılıkların oosit zarları ve yağ kompozisyonlarında mevsimlere bağlı olarak meydana gelen değişimlerden kaynaklanabileceğini ifade etmişlerdir (Zeron ve ark., 2001).

Folikülogenezis süreci boyunca folikül içerisinde bulunan oositin de foliklle birlikte ısı stresinden etkilendiği bilinmektedir. Ayrıca, oositin yer aldığı folikül sıvısının bileşiminde de ısı stresine bağlı olumsuz değişimler meydana gelebilmektedir. Bu nedenle, damızlık ineklerin uzun süre ısı stresine maruz kalması durumunda oosit kalitesinde düşüş meydana gelebileceği ve bunun da üreme performansını olumsuz etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Argov ve ark., 2005).

3.3.1 Isı Stresinin Folikllere Etkisi

Yapılan bir araştırmada, ısı stresinin ovaryum üzerindeki etkileri incelendiğinde, en büyük iki folikülün çapında artış meydana geldiği ve 9 mm’den büyük folikül sayısının arttığı tespit edilmiştir. Bu durum, foliküler dinamiklerin olumsuz yönde etkilenmesine yol açmaktadır. Dominant folikülün gelişememesinin muhtemel nedeni ise ısı stresinin teka ve granüloza hücrelerinin steroid üretim kapasitesini olumsuz etkilemesidir (Torres-Jnior ve ark., 2008).

Isı stresinin en belirgin olumsuz etkilerinden biri teka ve granüloza hücrelerinin hormon üretiminde meydana gelen bozulmadır (Ball ve Peters, 2008). Isı stresi nedeniyle bu hücrelerin fonksiyonları zayıflar ve bunun sonucunda östrojen ve inhibin seviyelerinde azalma görülür. Folikülogenezis sırasında östrojen düzeyinin düşük olması ovulasyon için gerekli LH pikinin

gerçekleşmemesine yol açar. Öte yandan inhibin seviyesindeki azalma, hipofiz bezinden sürekli olarak yüksek miktarda FSH salgılanmasına yol açar. FSH seviyesinin yüksek olmasına rağmen ısı stresinin etkisiyle teka ve granüloza hücrelerinden yeterli miktarda östrojen üretilenmemektedir (Wolfenson ve ark., 2000).

3.3.2. Isı Stresinin Korpus Luteum'a Etkisi

Uzun süre ısı stresi görülen ineklerde, luteal yapının olumsuz etkilenmektedir. Bu durumda progesteron miktarının 1 ng/ml'nin altına düştüğü ve bu durumun östrus sikluslarının kısalmasına neden olduğu tespit edilmiştir (Torres-Júnior ve ark., 2008).

Isı stresinin foliküller üzerinde yarattığı olumsuz etkiler sonucunda östrojen üretiminde azalma meydana gelebilir. Bu durum, uterus endometriyumunda oksitosin reseptörlerinin sayısının azalmasına yol açar. Oksitosin reseptörlerinin azlığı nedeniyle PGF2 alfa üretiminin yetersiz kalması, luteoliz sürecinin gecikmesine sebep olabilecek bir durum olarak değerlendirilmektedir (Samal, 2013).

Kronik ısı stresinin etkisiyle korpus luteumun düşük seviyelerde progesteron üretmesi, fertilizasyon ve embriyo gelişimi gibi üreme süreçlerini olumsuz etkileyebilir. Ayrıca bu durum, fötusun sağlıklı şekilde gelişimini destekleyen uygun uterus ortamının bozulmasına da yol açabilmektedir (Wolfenson ve ark., 2000).

3.3.3 Isı Stresinin Oositlere Etkisi

Bazı araştırmacılar yüksek çevre sıcaklığının oosit kalitesi üzerinde olumsuz etkiler yarattığını göstermişlerdir (Rocha ve ark., 1998). Folikülogenezis süreci boyunca folikül içerisinde yer alan oositin folikülle birlikte ısı stresinden etkilendiği bilinmektedir. Ayrıca oositin bulunduğu folikül sıvısının bileşiminin de ısı stresinden olumsuz yönde etkilendiği ifade edilmektedir (Argov ve ark., 2005).

3.4. Isı Stresinin Uterus'a Etkisi

Isı stresinin yol açtığı hormonal dengesizlik, uterus endometriyumundan salgılanan ve CL'nin lizisinden sorumlu olan PGF2 α 'nın sentezinde azalmaya neden olmaktadır. Bu durum, kalıcı CL oluşumuna zemin hazırlayabilir. Öte yandan kronik ısı stresine maruz kalan hayvanlarda CL'nin yeterli düzeyde progesteron (P4) üretememesi, uterus bezlerinin gelişimini olumsuz etkileyerek embriyo için uygun ortamın oluşmasını engelleyebilir. Isı stresinin etkisiyle uterus ortamının implantasyon öncesi embriyo gelişimi ve yerleşimi için elverişsiz hale gelmesi, erken embriyonik kayıplara yol açma riskini artırmaktadır (Wolfenson ve ark., 2000).

3.5. Isı Stresinin Embriyo, Fötüs Gelişimi ve Gebelik Başarısına Etkisi

Isı stresine maruz kalan ineklerde uterus ortamı, normal koşullara kıyasla farklılık göstermektedir. Artan vücut sıcaklığı nedeniyle uterusa ulaşan kan akışında azalma meydana gelir. Bu durum uterus sıcaklığının yükselmesine yol açar. Bu değişimlerin sonucunda tohumlama sonrası dölleme oranı düşer, embriyonik gelişim sınırlanır ve erken embriyonik kayıplar artarak infertilite riskini artırır (De Rensis ve ark., 2002).

Yüksek çevre sıcaklığı, implantasyon öncesi embriyo gelişimi üzerinde olumsuz etkilere yol açar. Ancak bu etkinin embriyo büyüdükçe azaldığı belirtilmektedir. Bu dönemde ısı stresi, uterus endometriyumundan prostaglandin salgılanmasını tetikleyerek prematüre luteolizise neden olabilir. Bu durum embriyonun kaybına yol açarak erken embriyonik ölümlerin artmasına sebebiyet verebilir. Bu nedenle ısı stresi oluşan ineklerde genellikle 42. günden önce erken embriyonik kayıpların meydana geldiği bildirilmektedir (De Rensis ve Scaramuzzi., 2003).

İspanya'da 5 yıl süren bir çalışmada, ekim ve nisan ayları arasındaki serin dönemde görülen embriyonik kayıpların %4,6 oranında gerçekleştiği belirlenmiştir. Mayıs ve eylül ayları

arasındaki sıcak dönemde ise bu oran %12,7'ye kadar yükseldiği tespit edilmiştir (López-Gatius ve ark., 2004).

Isı stresine maruz kalan ineklerde, yalnızca suni tohumlama ve implantasyon başarısı değil, aynı zamanda embriyo transferinin başarı oranı da düşüş göstermektedir. Özellikle belirli zamanlı embriyo transferlerinde bu başarı oranının %7'ye kadar gerileyebileceği bildirilmektedir. Ayrıca, vücut kondisyon skorunun 2,5'in üzerinde olması ve süt verimi yüksekliği gibi faktörlerin, ısı stresıyla birlikte embriyo transferindeki başarıyı olumsuz yönde etkilediği de tespit edilmiştir (Al-Katanani ve ark.,2002).

4. Isı Stresinin Klinik ve Davranışsal Etkileri

4.1. Isı Stresinin Gözlenen Klinik Etkileri

Süt sığırlarında, ısı stresinin şiddetine bağlı olarak kuru madde alımı ve süt veriminde %53'e kadar düşüş yaşanabileceği bildirilmektedir (Garner ve ark., 2017). Yüksek süt verimine sahip sığırların, özellikle de Holstein ırkının, diğer sığır ırklarına kıyasla ısı stresine daha hassas olduğu bilinmektedir (Dinçel ve Dikmen, 2013).

Isı stresinin değerlendirilmesinde en önemli klinik parametreler arasında nabız sayısı, rektal sıcaklık, solunum sayısı ve deri sıcaklığı yer almaktadır. Normal koşullarda nabız sayısı dakikada 60-84 aralığında olmalıdır. Sığırın vücut büyüklüğü arttıkça nabız sayısının daha düşük olması beklenirken, Jersey gibi küçük ırklarda bu değer genellikle üst sınıra daha yakın seyretmektedir. Rektal sıcaklığın normal aralığı 38-39,1°C, solunum sayısı ise dakikada 15-35 solunum olarak kabul edilir (Peek ve Divers, 2018). Deri sıcaklığı için ise ideal değer yaklaşık 36°C'dir (Shephard ve Maloney, 2023).

4.1.1. Solunum Sayısına Etkisi

Solunum, canlıların hayati fonksiyonlarını sürdürebilmek için ihtiyaç duydukları enerjiyi sağlamak amacıyla O₂ alıp CO₂

vermesini kapsayan fizyolojik bir süreçtir. Sağlıklı yetişkin sığırlarda bu solunum hızı genellikle dakikada 15-35 aralığında gerçekleşir (Peek ve Divers, 2018).

Çevresel faktörler arasında yer alan sıcaklık, nem ve rüzgâr hızı, hayvanların metabolizma hızının artmasına yol açar. Bu durum, daha fazla O₂ tüketimi ve CO₂ üretimi anlamına gelir. Hayvanlar ise bu duruma solunum hızını artırarak tepki verir (Nugraha ve ark., 2020). Solunum sayısındaki artış, vücuttaki suyun buharlaşma yoluyla kaybını artırarak sıcak hava koşullarında termoregülasyon mekanizmasında önemli bir rol oynar (Maia ve ark., 2005).

4.1.2. Nabız Sayısına Etkisi

Canlılarda dakikadaki kalp atım sayısını ifade eden nabız, sağlıklı yetişkin sığırlarda genellikle 60-84/dakika aralığında ölçülmektedir (Peek ve Divers, 2018). Isı stresine maruz kalındığında ise çevre sıcaklığındaki artış, vücutta periferik damarlarda vazodilatasyona yol açar. Bu durum kan dolaşımının hızlanmasına ve nabız sayısının artmasına sebep olur. Nabızdaki bu artış, vücut ısısının daha hızlı bir şekilde vücut yüzeyine taşınmasına ve periferik daha kolay yayılmasına katkı sağlar (Yokota ve ark., 2017). Termo-nötr koşullarda sığırlarda ortalama nabız sayısının 72, ısı stresine maruz kalan hayvanlarda ise 77 olduğu belirtilmiştir (Du Preez, 2000).

4.1.3. Rektal Sıcaklığa Etkisi

Sağlıklı yetişkin sığırlarda vücut sıcaklığı genellikle 38-39,1°C arasında değişim göstermektedir (Peek ve Divers, 2018). Mevsimsel farklılıklar, bu sıcaklık aralığında dalgalanmalara yol açabilir. Isı stresine maruz kalan sığırlarda ise rektal sıcaklıkta artışlar görülmektedir. Rektal sıcaklıktaki bu yükseliş, sığırların ısı stresine karşı geliştirdiği termoregülasyon mekanizmasının yeterli olmadığına bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Maia ve ark., 2005).

Bir araştırmada, termo-nötr koşullarda ($THI < 70$) bulunan hayvanların ortalama vücut sıcaklığının $38,6^{\circ}C$ olduğu belirtilmiştir. Buna karşılık, ısı stresine maruz kalan ($THI > 70$) hayvanlarda ise bu değerin $39,3^{\circ}C$ 'ye yükseldiği rapor edilmiştir (Du Preez, 2000). Rektal sıcaklık, çeşitli çevresel ve mevsimsel faktörlerden etkilenen önemli bir parametredir. Özellikle ısı stresi yönetiminde sığırın verimliliğini ve refahını korumak adına dikkate alınması gereken unsurlardan biridir (Maia ve ark., 2005).

4.1.4. Deri Sıcaklığına Etkisi

Sağlıklı yetişkin sığırda deri sıcaklığı genellikle yaklaşık $36^{\circ}C$ civarındadır. Ancak çevre sıcaklığı bu değerın üzerine çıktığında daha soğuk olan deri yüzeyine doğru ısı transferi gerçekleşir ve bu durum vücut sıcaklığının yükselmesine neden olur. Bu durumda vücutta termoreğülasyon mekanizması devreye girer ve buharlaşma yoluyla ısı kaybı sağlanır (Shephard ve Maloney, 2023).

Deri sıcaklığındaki artış yalnızca çevre sıcaklığının yükselmesiyle meydana gelmemektedir. Aynı zamanda deri yüzeyine yakın kan damarları radyasyon, konveksiyon ve kondüksiyon yoluyla çevreyle ısı alışverişini artırarak vücudun soğumasına katkıda bulunur. Bu sebeple, sıcak hava koşullarında deri sıcaklığında yükselme gözlenir (Chung ve ark., 2020).

4.2. Isı Stresinin Hayvan Davranışlarına Etkisi

Hayvan davranışları, refah düzeyinin önemli bir göstergesidir (Akbaş, 2013). Sağlıklı hayvanlar genellikle doğal ve normal davranışlar sergilerken (Özbeyaz ve Özbostancı, 2020), çevresel faktörler de bu davranışları etkileyebilmektedir. Özellikle yüksek çevre sıcaklığına bağlı olarak gelişen ısı stresi, çiftlik hayvanlarında davranış değişikliklerine yol açmaktadır. Bu davranış değişiklikleri; daha fazla ayakta durma, yem tüketiminde azalma ve buna bağlı olarak geviş getirme sayısında düşüş gibi belirtiler olarak öne çıkmaktadır (Altınçeikiç ve Koyuncu, 2012).

Holstein ırkı sığırlar üzerinde yapılan bir araştırmada, THI değerinin 54'ten 70,5'e yükselmesiyle birlikte günlük yatma süresinin 1 saatten fazla azaldığı, buna karşılık ayakta kalma süresinin ise 2,6 saatten 4,5 saate kadar arttığı belirlenmiştir (Cook ve ark., 2007). THI değeri yükseldikçe, geviş getirme süresi, tüketilen yem miktarı ve yatma süresinde azalma yaşandığı ifade edilmiştir (Herbut ve Angrecka, 2018).

5. Isı Stresine Karşı Koruyucu ve Önleyici Yöntemler

Vücutta kazanılan ve kaybedilen ısı arasındaki denge, kazanılan ısıнын artması yönünde bozulduğu durumlarda ısı stresi meydana gelir. Isı stresinin olumsuz etkilerini azaltmak ve hayvanların verimliliğini korumak amacıyla çevre koşullarının iyileştirilmesi, uygun besleme yöntemleri, seleksiyon çalışmaları ve çeşitli sürü üreme programları gibi planlamalar yapılmaktadır (Köse ve Tekeli, 2006).

5.1. Çevresel Düzenlemeler

Hayvanlarda ısı stresinin fertilite üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmak veya ortadan kaldırmak amacıyla yaz aylarında çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Bu yöntemler arasında gölgeliklerin kullanılması, yağmurlama sistemleri, fanlar ve klima gibi serinletici ekipmanlar yer almaktadır (Alnimer ve ark.,2002).

Isı stresinin yol açtığı döl kayıpları ve süt verimindeki düşüşlerin önlenmesi için THI değerinin 65'e ulaşmasıyla birlikte serinletme sistemlerinin devreye alınması önerilmektedir (Dinçel ve Dikmen, 2013). İşletmeler tarafından en sık tercih edilen yöntemler arasında yağmurlama ve fan sistemleri bulunmaktadır. Serinletme sistemlerinin kullanımı, fertilite üzerinde kısmen olumlu etkiler gösterse de bu yöntemler soğuk hava koşullarında elde edilen fertilite oranlarını tam anlamıyla sağlayamamaktadır (Howell ve ark., 1994).

5.1.1. Dolaylı Soğutma Sistemleri

Dolaylı soğutmanın mantığı, bir termal gradyanı korumak ve ısı transferini sağlamak için hayvanı çevreleyen ortam sıcaklığını düşürmektir. Birincil ve zorunlu araç, barınma alanında gölgelik sağlamaktır (Berman, 2003). Isı stresinin yoğun olduğu dönemlerde süt sığırlarını ısı radyasyonundan korumak amacıyla gölgelendirme yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır (West, 2003). Bu amaçla ağaçlar, çalı türleri, çadır sistemleri ve palmye dalları gibi doğal malzemelerden yararlanılabilir. Ayrıca sabit yapılar da bu amaç için tercih edilmektedir. Örneğin, metal çatının üst kısmının beyaza boyanması ve alt kısımda ısı yalıtım malzemelerinin kullanılması ısı etkisini azaltmada etkili olmaktadır (Armstrong, 2004). Bu uygulamanın temel işlevi ortam sıcaklığını doğrudan düşürmek değildir. Bu sebeple pasif bir çözüm olarak nitelendirilir. Dış ortam sıcaklıklarının aşırı yükseldiği durumlarda, etkinliği gözle görülür biçimde azalır. Özellikle dış sıcaklığın 32 °C'nin üzerine çıktığı zamanlarda gölgelik kullanımının belirgin bir yararı olduğu söylenemez (Silanikove ve ark., 2009).

Güneş ışığının iç mekanlara girişini kontrol etmek için gölgelendirme sistemlerinin konumlandırılması kritik bir öneme sahiptir. Kuzey-güney aksında inşa edilen bir sundurma, yaz aylarında aşırı miktarda güneş ışığının içeri sızmasına neden olabilir. Buna karşılık doğu-batı yönünde konumlandırılan gölgelikler, kış aylarında daha fazla gün ışığından yararlanma imkânı sunarken yazın bu ışık miktarını minimuma indirir (Keown ve Grant, 1991).

Süt sığırları için ideal gölgelendirme alanı iklim koşulları ve bölgesel faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Laktasyon dönemindeki hayvanlar için bu alanın her bir baş hayvan için 3,5-4,5 m² olması önerilmektedir. Gölgelendirme alanının bu değerden düşük olması meme yaralanmalarına yol açabilirken, 4,5 m²'nin üzerine çıkması ise hayvanların toplu hareket etme eğilimlerini artırarak gölgelendirme sisteminin etkinliğini azaltabilir. Ayrıca, radyasyon etkisini en düşük seviyeye indirebilmek için

gölgeleme alanını yüksekliğinin 3,5-4,5 metre aralığında olması tavsiye edilmektedir (Roth, 2022).

5.1.2. Doğrudan Soğutma Sistemleri

Doğrudan soğutmanın mantığı, hayvanın yüzeyinden zorla buharlaşma yoluyla ısıyı uzaklaştırmaktır. İneği suyla ıslatarak ve suyu fanlarla buharlaştırarak doğrudan buharlaşmalı soğutma yöntemi (Flamenbaum ve ark., 1984) tanıtılmıştır. Ortamın serinletilmesi, suyun püskürtülerek yağmurlama şeklinde uygulanabileceği gibi vantilatörler aracılığıyla veya özel cihazlardan geçirilerek soğutulan suyun hava akımıyla iç mekâna aktarılması yoluyla da gerçekleştirilebilir (Alkoyak ve Çetin, 2016).

Fan destekli yağmurlama sistemlerinde ilk aşamada hayvanın deri ve kıl örtüsü su ile hafifçe nemlendirilir. Bu uygulamanın ardından fanlar aracılığıyla sağlanan hava hareketi, yüzeydeki suyun daha hızlı buharlaşmasını sağlar. Buharlaşma süreci sırasında su, çevresinden ısı çekerek gerçekleştiği için bu mekanizma hayvanın vücut sıcaklığını düşürmede etkili olur. Bu soğutma biçimi, literatürde evaporatif soğutma olarak adlandırılmaktadır. Uygulamanın etkinliği, bölgedeki çevresel nem oranına bağlı olarak değişiklik gösterir. Düşük nemli bölgelerde buharlaşma doğal olarak daha hızlı gerçekleştiği için yüksek düzeyde hava akımına gerek duyulmaz. Ancak nem oranının yüksek olduğu coğrafi alanlarda buharlaşmanın yavaşlaması nedeniyle sistemin etkinliğini koruyabilmek adına daha güçlü fanlarla destek sağlanması gereklidir. Bu sayede ısı stresinin etkileri azaltılarak hayvan konforu ve üretim performansı korunmuş olur (Alkoyak ve Çetin, 2016).

Fan kullanımı, rektal sıcaklığın düşmesine katkı sağlamaktadır ve geceleri vücut sıcaklıklarının normal seviyeye daha kısa sürede ulaşmasına yardımcı olmaktadır (Younas ve ark., 1993). Zhou ve arkadaşları (2024) tarafından yapılan bir çalışmada, bir başka yöntem olan evaporatif soğutma sistemlerinin yüksek nem

oranına sahip bölgelerde etkinliğinin azaldığı ve bu nedenle ısı stresine karşı korumada ilave hava akımı gereksiniminin arttığı ifade edilmiştir. Araştırmada, nem oranı yüksek olduğunda evaporatif soğutmanın etkinliğinin ciddi şekilde düştüğü ancak ek fanlarla havalandırmanın bu eksikliği telafi edebileceği vurgulanmaktadır. Gölgeleştirme yöntemi ile beraber uygulandığında ise bu yöntemin etkinliğinde belirgin bir artış sağlanmaktadır (Tarazon-Herrera ve ark., 1999). Eğer hem vantilatörler hem de su püskürtme yöntemiyle serinletme yapılacaksa, öncelikle vantilatörler en az 14 dakika süreyle çalıştırılmalıdır ve ardından su püskürtme işlemi en fazla 45 dakika devam etmelidir. Bu sıralama, suyun arzu edilmeyen bölgelere ulaşmasını engellemeye yardımcı olur (Alkoyak ve Çetin, 2016).

Isı stresine karşı kullanılan serinletme metotları arasında yağmurlama ve havalandırma sistemlerinin birlikte uygulandığı mini yağmurlayıcı ve fan kurutma tekniğinin maliyet açısından en avantajlı seçenek olduğu belirtilmektedir (Göncü ve ark.,2015). Eğer yağmurlayıcılar çok küçük boyutlu su damlacıkları meydana getiriyorsa bu duruma sisleme veya püskürtme denilmektedir. Bu tür bir soğutma işleminin temel amacı çevreyi serinletmektir ve yalnızca bağıl nem oranının düşük olduğu bölgelerde fayda sağlamaktadır (Alkoyak ve Çetin, 2016).

5.1.2.1 Tünel Havalandırma Sistemi

Tünel havalandırma sistemleri, süt sığırcılığında alternatif bir serinletme yaklaşımı olarak dikkat çekmektedir. Özellikle yüksek genetik kapasiteli damızlık işletmelerinde önerilen bir yöntem olma özelliği taşımaktadır (Smith ve ark., 2006). Bu sistem, yan duvarları bulunan barınağın bir ucundaki fanlar vasıtasıyla oluşturulan negatif basıncın barınağın açık ucundan giren soğutulmuş havanın meydana getirdiği serinletme etkisi prensibiyle çalışır. Bu sistemde konveksiyon yoluyla serinletme temeline dayalı bir etki kullanılmaktadır. Tünel havalandırma sistemlerine nemlendirme

sistemlerinin eklenmesi bu sistemin verimliliğini artırmaktadır (Shiao ve ark., 2011).

Yüksek verim potansiyeline sahip süt sığırlarında önerilen ve etkinliği kanıtlanmış bu ileri düzey serinletme sistemleri hayvanın vücut sıcaklığının kontrol altında tutulmasında oldukça başarılıdır. Özellikle ekonomik açıdan maliyetli olması nedeniyle sınırlı uygulanabilmektedir. Bu yöntemle yetiştirilen hayvanlarda hem yem tüketiminin %12 oranında arttığı hem de günlük süt veriminin ortalama 2,8 kg yükseldiği rapor edilmiştir (Shiao ve ark., 2011). Ayrıca süt kalitesinin önemli göstergelerinden biri olarak kabul edilen somatik hücre skoru düzeyinde %48'e kadar bir iyileşme gözlemlenmiştir. Bu durum sadece üretim performansını değil, aynı zamanda hayvan sağlığı ve süt hijyenini de olumlu yönde etkilemektedir (Tao ve ark., 2011).

5.2. Beslenme ve Diyet Stratejileri

Isı stresi, hayvanlarda iştahın azalmasına bağlı olarak kuru madde alımının düşmesine yol açmaktadır. Bu nedenle ısı stresinin yaygın olduğu bölgelerde, özellikle laktasyon dönemindeki ineklerin rasyonlarının düzenlenmesi ve rasyondaki besin maddesi yoğunluğunun artırılması önem taşımaktadır. Genellikle bu artış, protein seviyesinin yükseltilmesiyle sağlanmaktadır. Fakat rasyonda protein miktarının artırılması yem maliyetlerini yükseltmektedir. Aynı zamanda vücutta fazla miktarda azot alımı nedeniyle aşırı ısı üretimine sebep olarak hayvanın enerji verimliliğini olumsuz etkileyebilir (West, 2003).

Isı stresini azaltmaya yönelik besleme yöntemlerinden birisi de rasyona yağ ilavesidir. Yağın diğer besin maddelerine kıyasla daha fazla enerji sağlaması ve daha düşük ısı artışına neden olması bu yöntemin tercih edilmesinde etkili olmuştur. Ancak yalnızca rasyona yağ eklemek verim artışı sağlamak için yeterli değildir. Bu yöntemin etkili olabilmesi için serinletme uygulamalarının da eş zamanlı olarak yapılması gerekmektedir (Filik ve ark., 2010).

Isı stresi serbest radikallerin ortaya çıkmasına neden olur ve embriyonun erken gelişim evresinde olumsuz etkiler yarattığı bilinmektedir. Edwards ve Hansen (1997) yaptıkları bir araştırmada, ortama glutasyon sentezini engelleyen butionin sülfoksimin eklendiğinde blastosist aşamasına ulaşan embriyo oranının azaldığı bildirilmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada, yaz aylarında rasyona 90 günden uzun süreyle β -karoten eklenmesinin ovidukt ve uterus dokularındaki β -karoten yoğunluğunu artırarak embriyoları serbest radikallerin zararlarından koruyacak seviyeye ulaştırdığı ve bunun sonucunda gebelik oranında artış sağladığı belirtilmiştir (Arechiga ve ark., 1998).

5.3. Genetik ve Seleksiyon Çalışmaları

Isı stresinin hayvanlar üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmaya yönelik önemli yöntemlerden biri de genetik ve seleksiyon çalışmalarıdır. Genetik ıslah çalışmaları, ısı stresine daha dayanıklı hayvanların belirlenmesi ve bu özelliklerin geliştirilmesi amacıyla yürütülmektedir. Sıcak iklim koşullarına daha iyi uyum sağlayabilen sığır ırkları, ısı stresine karşı daha dirençli yapılarıyla öne çıkmaktadır (Hansen, 2004).

Isı stresiyile mücadelede, süt sığırlarında genetik dayanıklılığı artırmaya yönelik çalışmalar da yapılmaktadır. Özellikle Holstein ırkı gibi yüksek süt verimine sahip ineklerin ısı stresine karşı daha fazla hassas olduğu bilinmektedir. Bu nedenle Holstein ırkında ısı stresine dayanıklılığı artırmaya yönelik genetik seleksiyon çalışmaları giderek önem kazanmaktadır (Ravagnolo ve Misztal, 2000). Bu araştırmalarda, sıcaklığa dayanıklılıkla ilişkili genetik belirteçler incelenmekte ve bu özelliklere sahip bireylerin seleksiyonu hedeflenmektedir. Genetik seleksiyon yoluyla geliştirilen bu tür hayvanlar, ısı stresine maruz kaldıklarında daha stabil vücut sıcaklığı, düşük solunum hızı ve daha yüksek yem tüketim oranları sergilemektedir (Dikmen ve ark., 2008).

Ayrıca, genetik çalışmalar kapsamında ısı şok proteinleri (Heat Shock Proteins- HSP) üzerinde yapılan bir inceleme de dikkat çekmektedir. Isı şok proteinleri, hücrelerin strese karşı korunmasında önemli rol oynayan proteinlerdir ve ısı stresine dayanıklılığı artırmada kritik öneme sahiptir. Bu proteinlerin seviyesinin yüksek olduğu hayvanlarda, hücresel hasarın azaldığı ve metabolik süreçlerin daha stabil şekilde sürdüğü belirlenmiştir (Collier ve ark., 2008).

5.4. Hormonal ve Farmakolojik Müdahaleler

İneklerde östrus senkronizasyonu, kuru dönem ve doğumların ısı stresinin yoğun olduğu dönemlere denk gelmesini sağlamak amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Bu uygulama, suni tohumlama zamanının ısı stresinin daha az görüldüğü zamanlara kaydırılmasını hedeflemektedir. Bu amaçla hormon uygulamalarından yararlanılabilmektedir. Bu yöntem sayesinde üreme yönetimi kontrol altına alınarak ısı stresinin üreme üzerindeki olumsuz etkilerinin azaltılması mümkün olabilmektedir (Arı, 2015).

5.4.1. Foliküler Gelişimin Uyarılması ve Preovulatör Foliküllerin Ovulasyonuna Yönelik Yaklaşımlar

Isı stresine maruz kalan ineklerde preovulatör LH pikinin ya hiç oluşmadığı ya da gecikmeli olarak gerçekleştiği bilinmektedir (Dobson ve ark., 2001). Bu durumun önüne geçebilmek için özellikle ısı stresine maruz kalan ineklerde, suni tohumlama sırasında veya öncesinde, GnRH ya da hCG uygulaması yapılması tavsiye edilmektedir. Genellikle bu uygulamalar Ovsynch protokolü kapsamında gerçekleştirilmektedir. Yapılan bir araştırmada; 0. günde GnRH, 7. günde PGF2 α ve 9. günde yeniden GnRH veya hCG uygulanmıştır. Bu protokolün ardından 12-16 saat sonra yapılan sabit zamanlı suni tohumlama sonucunda, ısı stresine maruz kalmış postpartum ineklerde gebelik oranlarının artırıldığı ve postpartum bekleme sürelerinin kısaltıldığı belirlenmiştir (De Rensis ve ark., 2002).

Isı stresine maruz kalan ineklerde foliküler dalgalar dikkate alınarak östrus siklusunun 3-4. ve 10-11. günlerinde düşük dozlarda FSH uygulanmasının foliküler gelişimi desteklediği ve preovulatör folikülün ovulasyon öncesi gelişimini olumlu yönde etkilediğine dair bulgular bulunmaktadır (De Rensis ve ark., 2002).

Isı stresinin yaşandığı zamanlarda suni tohumlama sırasında ovulasyonun uyarılması için gebelik oranını artırmak amacıyla GnRH veya hCG uygulamalarının yapılması etkili bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Bu doğrultuda Ovsynch veya Co-synch protokollerinin uygulanması da alternatif yöntemler arasında yer almaktadır (Dirandeh, 2014).

5.4.2. Kalıcı Korpus Luteum'un Giderilmesi Amacıyla PGF2 Alfa Tedavisi

Isı stresine maruz kalan ineklerde foliküllerin olumsuz etkilenmesi sonucu östrojen üretiminde azalma meydana gelebilir. Östrojen, uterus endometriumundaki hücrelerin oksitosin reseptörü oluşturmasını sağladığından dolayı düşük östrojen seviyeleri bu reseptörlerin sayısının azalmasına yol açabilir. Normal koşullarda ovaryumlarda üretilen oksitosin, bu reseptörlere bağlanarak PGF2 α salınımını tetikler ve luteolizis sürecini başlatır. Ancak oksitosin reseptörlerinin azlığı PGF2 α üretiminin yetersiz kalmasına neden olabilir. Bu durum luteolizisin gecikmesine veya hiç gerçekleşmemesine sebebiyet verebilir (Samal, 2013). Isı stresine bağlı olarak ortaya çıkabilecek kalıcı korpus luteum durumunda luteal yapının ortadan kaldırılması amacıyla PGF2 α uygulaması kullanılabilir (Arı, 2015).

5.4.3. Korpus Luteum' u Desteklemeye Yönelik Uygulamalar

Yapılan bir çalışmada, ısı stresi yaşayan ineklerde korpus luteumu desteklemek için Ovsynch protokolü ardından suni tohumlamadan sonra 5. ve 11. günlerde GnRH uygulamaları yapılmıştır. Bu uygulamanın korpus luteum dokusunu güçlendirdiği, P4 seviyesini artırdığı ve gebelik oranlarını olumlu yönde etkilediği

belirlenmiştir. (Willard ve ark., 2003) Erken embriyonik dönemde korpus luteumdan salgılanan P4 seviyesini desteklemek amacıyla PRID veya CIDR gibi vajina içine yerleştirilen progesteron salınımı sağlayan preparatlar da kullanılabilir (Van Werven ve ark., 2013).

KAYNAKLAR

1. Akbaş, A. (2013). Çiftlik hayvanlarında davranış ve refah ilişkisi. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 1 (1), 42-49.
2. Alaçam, E. (2002). İnekte infertilite sorunu. *Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite. Üçüncü Baskı*, 267-290.
3. Al-Katanani, Y. M., Drost, M., Monson, R. L., Rutledge, J. J., Krininger III, C. E., Block, J., ... & Hansen, P. J. (2002). Pregnancy rates following timed embryo transfer with fresh or vitrified in vitro produced embryos in lactating dairy cows under heat stress conditions. *Theriogenology*, 58(1), 171-182.
4. Alkoyak, K., & Çetin, O. (2016). Süt sığırlarında sıcaklık stresi ve korunma yolları. *Bahri Dağdaş Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 5 (1), 40-55.
5. Alnimer, M., De Rosa, G., Grasso, F., Napolitano, F., & Bordi, A. (2002). Effect of climate on the response to three oestrous synchronisation techniques in lactating dairy cows. *Animal Reproduction Science*, 71(3-4), 157-168.
6. Altınçekiç, Ş. Ö., & Koyuncu, M. (2012). Çiftlik hayvanları ve stres. *Hayvansal Üretim*, 53(1).
7. Alves, B. G., Alves, K. A., Lúcio, A. C., Martins, M. C., Silva, T. H., Alves, B. G., ... & Gambarini, M. L. (2014). Ovarian activity and oocyte quality associated with the biochemical profile of serum and follicular fluid from Girolando dairy cows postpartum. *Animal reproduction science*, 146(3-4), 117-125.

8. Argov, N., Moallem, U., & Sklan, D. (2005). Summer heat stress alters the mRNA expression of selective-uptake and endocytotic receptors in bovine ovarian cells. *Theriogenology*, 64(7), 1475-1489.
9. Ari, U. Ç. (2015). Sığırlarda Isı Stresinin Fizyolojik ve Hormonal Olarak Üremeye Etkisi. *Türkiye Klinikleri J Reprod Artif Insemin-Special Topics*, 1(1), 1-10.
10. Armstrong, D. V. (1993). Environmental modification to reduce heat stress. In *Western Large Herd Management Conference. Las Vegas, Nevada* (pp. 1-8).
11. Armstrong, D. V. (1994). Heat stress interaction with shade and cooling. *Journal of dairy science*, 77(7), 2044-2050.
12. Ball, P. J. H., & Peters, A. R. (2004). Reproductive problems. *Reproduction in Cattle*, 172-175.
13. Baumgard, L. H., & Rhoads Jr, R. P. (2013). Effects of heat stress on postabsorptive metabolism and energetics. *Annu. Rev. Anim. Biosci.*, 1(1), 311-337.
14. Berman, A. (2003). Effects of body surface area estimates on predicted energy requirements and heat stress. *Journal of Dairy Science*, 86(11), 3605-3610.
15. Bernabucci, U., Biffani, S., Buggiotti, L., Vitali, A., Lacetera, N., & Nardone, A. (2014). The effects of heat stress in Italian Holstein dairy cattle. *Journal of dairy science*, 97(1), 471-486.
16. Bernabucci, U., Lacetera, N., Baumgard, L. H., Rhoads, R. P., Ronchi, B., & Nardone, A. (2010). Metabolic and hormonal acclimation to heat stress in domesticated ruminants. *Animal*, 4(7), 1167-1183.
17. Bristow, D. J., & Holmes, D. S. (2007). Cortisol levels and anxiety-related behaviors in cattle. *Physiology & behavior*, 90(4), 626-628.
18. Brito, L. F., Silva, A. E., Barbosa, R. T., & Kastelic, J. P. (2004). Testicular thermoregulation in *Bos indicus*, crossbred and *Bos taurus* bulls: relationship with scrotal, testicular vascular cone and testicular morphology, and effects on semen

- quality and sperm production. *Theriogenology*, 61(2-3), 511-528.
19. Caroprese, M., Albenzio, M., Marzano, A., Schena, L., Annicchiarico, G., & Sevi, A. (2010). Relationship between cortisol response to stress and behavior, immune profile, and production performance of dairy ewes. *Journal of dairy science*, 93(6), 2395-2403.
 20. Charoensook, R., Gatphayak, K., Sharifi, A. R., Chaisongkram, C., Brenig, B., & Knorr, C. (2012). Polymorphisms in the bovine HSP90AB1 gene are associated with heat tolerance in Thai indigenous cattle. *Tropical Animal Health and Production*, 44, 921-928.
 21. Chung, H., Li, J., Kim, Y., Van Os, J. M., Brounts, S. H., & Choi, C. Y. (2020). Using implantable biosensors and wearable scanners to monitor dairy cattle's core body temperature in real-time. *Computers and electronics in agriculture*, 174, 105453.
 22. Collier, R. J., Collier, J. L., Rhoads, R. P., & Baumgard, L. H. (2008). Invited review: genes involved in the bovine heat stress response. *Journal of dairy science*, 91(2), 445-454.
 23. Collier, R. J., Hall, L. W., Rungruang, S., & Zimbleman, R. B. (2012). Quantifying heat stress and its impact on metabolism and performance. *Department of Animal Sciences University of Arizona*, 68(1), 1-11.
 24. Cook, N. B., Mentink, R. L., Bennett, T. B., & Burgi, K. (2007). The effect of heat stress and lameness on time budgets of lactating dairy cows. *Journal of dairy science*, 90(4), 1674-1682.
 25. Çenet, Z. (2019). *Isı stresindeki ineklerde farklı ovulasyon senkronizasyon yöntemlerinin fertiliteye etkisi/The effect of different ovulation synchronization methods on fertility in cows with heat stress* (Doctoral dissertation).
 26. Çolak, A., & Çoban, N. S. (2002). Isı stresinin fertilitate ve embriyonik ölümler üzerine etkisi. *Bültendif*, 18, 6-8.

27. De Rensis, F., Marconi, P., Capelli, T., Gatti, F., Facciolongo, F., Franzini, S., & Scaramuzzi, R. J. (2002). Fertility in postpartum dairy cows in winter or summer following estrus synchronization and fixed time AI after the induction of an LH surge with GnRH or hCG. *Theriogenology*, 58(9), 1675-1687.
28. De Rensis, F., Scaramuzzi, R. J. (2003). Heat stress and seasonal effects on reproduction in the dairy cow—a review. *Theriogenology*, 60(6), 1139-1151.
29. Del Rosario, G. D. L. V., Valdez, R. A., Lemus-Ramirez, V., Vázquez-Chagoyán, J. C., Villa-Godoy, A., & Romano, M. C. (2011). Effects of adrenocorticotrophic hormone challenge and age on hair cortisol concentrations in dairy cattle. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 75(3), 216-221.
30. Dikmen, S. E. R. D. A. L., Alava, E., Pontes, E., Fear, J. M., Dikmen, B. Y., Olson, T. A., & Hansen, P. J. (2008). Differences in thermoregulatory ability between slick-haired and wild-type lactating Holstein cows in response to acute heat stress. *Journal of dairy science*, 91(9), 3395-3402.
31. Dinçel, D. ve Dikmen, S. (2013). Süt sığırlarında sıcak stresin belirlenmesi, verim özellikleri üzerindeki etkiler ve korunma yöntemleri. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 32 (1), 19-30.
32. Dirandeh, E. (2014). Starting Ovsynch protocol on day 6 of first postpartum estrous cycle increased fertility in dairy cows by affecting ovarian response during heat stress. *Animal Reproduction Science*, 149(3-4), 135-140.
33. Dobson, H., Tebble, J. E., Smith, R. F., & Ward, W. R. (2001). Is stress really all that important?. *Theriogenology*, 55(1), 65-73.
34. Du Preez, J. H. (2000). Parameters for the determination and evaluation of heat stress in dairy cattle in South Africa. *The Onderstepoort journal of veterinary research*, 67(4), 263.
35. Edwards, J. L., Hansen, P. J. (1997). Differential responses of bovine oocytes and preimplantation embryos to heat

- shock. *Molecular Reproduction and Development: Incorporating Gamete Research*, 46(2), 138-145.
36. Erzurum, O. (2024). Küresel İklim Değişikliği ve Süt Sığırı Yetiştiriciliği. *Manas Tarım Veteriner ve Yaşam Bilimleri Dergisi*, 14 (1), 92-100.
37. Filik, G., Boğa, M., Burğut, A. (2010). Süt Sığırlarında Sıcaklık Stresi, Üreme ve Besleme İlişkisi.
38. Flamenbaum, I., Berman, A., & Wolfenson, D. (1984). Summer effect on milk production and conception rate of high yielding dairy cows in Israel and its alleviation.
39. Garner, J. B., Douglas, M., Williams, S. R. O., Wales, W. J., Marett, L. C., DiGiacomo, K., ... & Hayes, B. J. (2017). Responses of dairy cows to short-term heat stress in controlled-climate chambers. *Animal Production Science*, 57(7), 1233-1241.
40. Göncü, S., Önder, D., Koluman, N., & Mevliyaoğulları, E. (2015). Sıcak ve nemli koşullara uygun hayvan barınak özellikleri. *Tüsedad*, 5(30), 42-47.
41. Guyton A. C., Hall, J. E. (2001). Unit 13: Metabolism and temperature regulation. Textbook of Medical Physiology. Philadelphia, W. B. Saunders Company, p.: 822-833.
42. Hansen, P. J. (2004). Physiological and cellular adaptations of zebu cattle to thermal stress. *Animal reproduction science*, 82, 349-360.
43. Hansen, P. J., Areéchiga, C. F. (1999). Strategies for managing reproduction in the heat-stressed dairy cow. *Journal of animal science*, 77(suppl_2), 36-50.
44. Herbut, P., Angrecka, S. (2018). The effect of heat stress on time spent lying by cows in a housing system. *Annals of Animal Science*, 18(3), 825.
45. Howell, J. L., Fuquay, J. W., & Smith, A. E. (1994). Corpus luteum growth and function in lactating Holstein cows during spring and summer. *Journal of dairy science*, 77(3), 735-739.

46. Hussain, S. I., Fuquay, J. W., & Younas, M. (1992). Estrous cyclicity in nonlactating and lactating Holsteins and Jerseys during a Pakistani summer. *Journal of dairy science*, 75(11), 2968-2975.
47. Joo, S. S., Lee, S. J., Park, D. S., Kim, D. H., Gu, B. H., Park, Y. J., ... & Kim, E. T. (2021). Changes in blood metabolites and immune cells in Holstein and Jersey dairy cows by heat stress. *Animals*, 11(4), 974.
48. Keown, J. F., & Grant, R. J. (1991). *How to reduce heat stress in dairy cattle*. Cooperative Extension, Institute of Agriculture and Natural Resources, University of Nebraska-Lincoln.
49. Keskin, H., Arslan, E., & Garip, M. (2022). Serbest Duraklı Süt Sığırı İşletmelerinde Konfor Ölçüm Yöntemleri. *Manas Journal of Agriculture Veterinary and Life Sciences*, 12(2), 150-157.
50. Köse, M., & Tekelli (2006), T. İneklerde Sıcaklık Stresinin Döl Verimine Olumsuz Etkileri ve Bu Etkileri Azaltmak İçin Uygulanan Bazı Yöntemler*(Derleme).
51. López-Gatius, F., Santolaria, P., Yáñez, J. L., Garbayo, J., & Hunter, R. H. F. (2004). Timing of early foetal loss for single and twin pregnancies in dairy cattle. *Reproduction in Domestic Animals*, 39(6), 429-433.
52. Maia, A. S. C., DaSilva, R. G., & Battiston Loureiro, C. M. (2005). Sensible and latent heat loss from the body surface of Holstein cows in a tropical environment. *International Journal of Biometeorology*, 50, 17-22.
53. Nagel, C., Trenk, L., Aurich, C., Ille, N., Pichler, M., Drillich, M., ... & Aurich, J. (2016). Sympathoadrenal balance and physiological stress response in cattle at spontaneous and PGF2 α -induced calving. *Theriogenology*, 85(5), 979-985.
54. Nandi, S., Chauhan, M. S., & Palta, P. (2001). Effect of environmental temperature on quality and developmental competence in vitro of buffalo oocytes. *The Veterinary Record*, 148(9), 278.

55. Nugraha, A. K., Afnan, R., Taufik, E., & Satyaningtjias, A. S. (2020). Study of Bali cattle physiological parameters during sea transport on camara nusantara ships. *Jurnal Ilmu-Ilmu Peternakan*, 30(3), 190-197.
56. Özbeyaz, C., & Özbostancı, S. (2020). İneklerde Beden Dili ve Sürü Yönetimi. *Bahri Dağdaş Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 9(2), 148-161.
57. Özkütük K. (1990). Hayvan Ekolojisi Ç.Ü.Z.F. Ders Kitabı. No:79, s. Adana, 136.
58. Peek, S. F., & Divers, T. J. (2018). *Rebhun's Diseases of Dairy Cattle-E-Book: Rebhun's Diseases of Dairy Cattle-E-Book*. Elsevier Health Sciences. (pp. 2-16).
59. Ravagnolo, O., & Misztal, I. (2000). Genetic component of heat stress in dairy cattle, parameter estimation. *Journal of dairy science*, 83(9), 2126-2130.
60. Rocha, A., Randel, R. D., Broussard, J. R., Lim, J. M., Blair, R. M., Roussel, J. D., ... & Hansel, W. (1998). High environmental temperature and humidity decrease oocyte quality in Bos taurus but not in Bos taurus cows. *Theriogenology*, 49(3), 657-665.
61. Roth, Z. (2022). Cooling is the predominant strategy to alleviate the effects of heat stress on dairy cows. *Reproduction in Domestic Animals*, 57, 16-22.
62. Roth, Z., Meidan, R., Shaham-Albalancy, A., Braw-Tal, R., & Wolfenson, D. (2001). Delayed effect of heat stress on steroid production in medium-sized and preovulatory bovine follicles. *REPRODUCTION-CAMBRIDGE-*, 121(5), 745-751.
63. Samal, L. (2013). Heat stress in dairy cows-reproductive problems and control measures. *International Journal of Livestock Research*, 3(3), 14-23.
64. Sarı, G. (2013). *Isı stresinin süt ineklerinde süt verimi ve fertilitite parametreleri üzerine etkisi* (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

65. Sartori, R., Sartor-Bergfelt, R., Mertens, S.A., Guenther, J.N., Parrish, J.J., Wiltbank, M.C. (2002). Fertilization and early embryonic development in heifers and lactating cows in summer and lactating and dry cows in winter. *J. Dairy Sci.*; 85: 2803–2813.
66. Schüller, L. K., Burfeind, O., & Heuwieser, W. (2014). Impact of heat stress on conception rate of dairy cows in the moderate climate considering different temperature–humidity index thresholds, periods relative to breeding, and heat load indices. *Theriogenology*, 81(8), 1050-1057.
67. Shadood, S. N., & Hassooni, H. A. (2023, August). Relationship Between the Genetic Marker BM4505 and Some Productive and Physiological Traits of Holstein Friesian Cows. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 1225, No. 1, p. 012034). IOP Publishing.
68. Shephard, R. W., & Maloney, S. K. (2023). A review of thermal stress in cattle. *Australian veterinary journal*, 101(11), 417-429.
69. Shiao, T. F., Chen, J. C., Yang, D. W., Lee, S. N., Lee, C. F., & Cheng, W. T. K. (2011). Feasibility assessment of a tunnel-ventilated, water-padded barn on alleviation of heat stress for lactating Holstein cows in a humid area. *Journal of dairy science*, 94(11), 5393-5404.
70. Silanikove, N., Shapiro, F., & Shinder, D. (2009). Acute heat stress brings down milk secretion in dairy cows by up-regulating the activity of the milk-borne negative feedback regulatory system. *BMC physiology*, 9, 1-9.
71. Smith, T. R., Chapa, A., Willard, S., Herndon Jr, C., Williams, R. J., Crouch, J., ... & Pogue, D. (2006). Evaporative tunnel cooling of dairy cows in the southeast. I: Effect on body temperature and respiration rate. *Journal of Dairy Science*, 89(10), 3904-3914.

72. Tao, S., Bubolz, J. W., Do Amaral, B. C., Thompson, I. M., Hayen, M. J., Johnson, S. E., & Dahl, G. E. (2011). Effect of heat stress during the dry period on mammary gland development. *Journal of dairy science*, 94(12), 5976-5986.
73. Tarazón-Herrera, M., Huber, J. T., Santos, J., Mena, H., Nusso, L., & Nussio, C. (1999). Effects of bovine somatotropin and evaporative cooling plus shade on lactation performance of cows during summer heat stress. *Journal of dairy science*, 82(11), 2352-2357.
74. Thom, E. C. (1959). The discomfort index. *Weatherwise*, 12(2), 57-61.
75. Torres-Júnior, J. D. S., De FA Pires, M., De Sa, W. F., Ferreira, A. D. M., Viana, J. H. M., Camargo, L. S. D. A., ... & Baruselli, P. S. (2008). Effect of maternal heat-stress on follicular growth and oocyte competence in *Bos indicus* cattle. *Theriogenology*, 69(2), 155-166.
76. Turner, L. W., Warner, R. C., & Chastain, J. P. (1997). Micro-sprinkler and fan cooling for dairy cows: practical design considerations.
77. Van Werven, T., Waldeck, F., Souza, A. H., Floch, S., & Englebienne, M. (2013). Comparison of two intravaginal progesterone releasing devices (PRID-Delta vs CIDR) in dairy cows: Blood progesterone profile and field fertility. *Animal Reproduction Science*, 138(3-4), 143-149.
78. West, J. W. (2003). Effects of heat-stress on production in dairy cattle. *Journal of dairy science*, 86(6), 2131-2144.
79. Wheelock, J. B., Rhoads, R. P., VanBaale, M. J., Sanders, S. R., & Baumgard, L. H. (2010). Effects of heat stress on energetic metabolism in lactating Holstein cows. *Journal of dairy science*, 93(2), 644-655.

80. Willard, S., Gandy, S., Bowers, S., Graves, K., Elias, A., & Whisnant, C. (2003). The effects of GnRH administration postinsemination on serum concentrations of progesterone and pregnancy rates in dairy cattle exposed to mild summer heat stress. *Theriogenology*, 59(8), 1799-1810.
81. Wilson, S. J., Marion, R. S., Spain, J. N., Spiers, D. E., Keisler, D. H., & Lucy, M. C. (1998). Effects of controlled heat stress on ovarian function of dairy cattle. 1. Lactating cows. *Journal of dairy science*, 81(8), 2124-2131.
82. Wolfenson, D., Lew, B. J., Thatcher, W. W., Graber, Y., & Meidan, R. (1997). Seasonal and acute heat stress effects on steroid production by dominant follicles in cows. *Animal reproduction science*, 47(1-2), 9-19.
83. Wolfenson, D., Roth, Z., & Meidan, R. (2000). Impaired reproduction in heat-stressed cattle: basic and applied aspects. *Animal reproduction science*, 60, 535-547.
84. Wolfenson, D., Sonego, H., Bloch, A., Shaham-Albalancy, A., Kaim, M., Folman, Y., & Meidan, R. (2002). Seasonal differences in progesterone production by luteinized bovine thecal and granulosa cells. *Domestic Animal Endocrinology*, 22(2), 81-90.
85. Yokota, Y., Tashiro, Y., Suzuki, Y., Tasaka, S., Matsushita, T., Matsubara, K., ... & Aoyama, T. (2017). Effect of capacitive and resistive electric transfer on tissue temperature, muscle flexibility, and blood circulation. *Journal of Novel Physiotherapies*, 7(01).
86. Younas, M., Fuquay, J. W., Smith, A. E., & Moore, A. B. (1993). Estrous and endocrine responses of lactating Holsteins to forced ventilation during summer. *Journal of Dairy Science*, 76(2), 430-436.

87. Zeron, Y., Ocheretny, A., Kedar, O., Borochoy, A., Sklan, D., & Arav, A. (2001). Seasonal changes in bovine fertility: relation to developmental competence of oocytes, membrane properties and fatty acid composition of follicles. *Reproduction*, 121(3), 447-454.
88. Zhou, M., Tang, X., Xiong, B., Koerkamp, P. G., & Aarnink, A. J. A. (2024). Effectiveness of cooling interventions on heat-stressed dairy cows based on a mechanistic thermoregulatory model. *Biosystems Engineering*, 244, 114-121.
89. Zimbelman, R. B., Rhoads, R. P., Rhoads, M. L., Duff, G. C., Baumgard, L. H., & Collier, R. (2009, February). A re-evaluation of the impact of temperature humidity index (THI) and black globe humidity index (BGHI) on milk production in high producing dairy cows. In *Proceedings of the Southwest Nutrition Conference* (pp. 158-169).

BÖLÜM 7

YENİDOĞAN KEDİ VE KÖPEKLERDE APGAR SKORLAMASI VE ÇEŞİTLİ HAYATİ RİSKLER

1. SELİN MÜRÜVET İŞMAN¹

2. ECE KOLDAŞ ÜRER²

Giriş

Yenidoğan döneminin yönetimi sadece yavruların hayatta kalması için değil, sağlıklı bir populasyon devamlılığı için de çok büyük bir öneme sahiptir. Bu dönemde görülen yavru kayıplarının büyük çoğunluğu; termoregülasyon yetersizliği, hipoglisemi, yetersiz kolostrum alımı ve perinatal asfeksi gibi önlenabilir nedenlere dayanır.

Risk Altındaki Yenidoğanların Belirlenmesi

Yenidoğanların organ ve sistemlerinin gelişim süreçleri henüz tamamlanmadığından klinik değerlendirmeleri yetişkinlere kıyasla daha zordur. Bu durum risk altındaki yavruların erken dönemde tanınmasını zorlaştırmakta ve neonatal morbidite oranlarının yükselmesine yol açmaktadır. Yenidoğanların hastalık semptomları genellikle belirsiz ve özgün olmadığından fark edilmeleri zordur. Bu bağlamda yenidoğanların sürekli izlenmesi ve gerekli durumlarda erken müdahalenin sağlanması yaşam şansını önemli ölçüde artırır (Pereira vd.,2024).

Apgar Skorlaması

¹ Veteriner Hekim, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, selinisman00@gmail.com, ORCID: 0009-0003-4006-8747.

² Doç. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, ecekoldas@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9631-8501.

1952 yılında anesteziyolog Virginia Apgar, beşeri hekimlikte doğumdan hemen sonra yenidoğanların sağlık durumlarını tespit etmek ve perinatal ölüm oranlarını azaltmak için belirli parametreleri değerlendirerek bir puanlama sistemi oluşturmuştur (Pereira vd.,2024). Veteriner hekimlikte bu skorlama sistemi ilk olarak yenidoğan at, sığır ve domuz yavrularına uyarlanarak kullanılmaya başlanmıştır (Gültiken ve Anadol,2016).

Apgar skorlama sistemi, yenidoğanların yaşam belirtilerini, genel sağlık durumlarını ve hayatta kalma potansiyellerini doğum anında sistematik olarak değerlendiren güvenilir bir yöntemdir. Bu skorlama sistemi, yenidoğanın sağlık durumunu hızla belirlemeyi, kritik vakalarda acil müdahaleyi ve yapılan müdahalelerin etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır (Veronesi ve ark.,2009). Kedi ve köpeklerde doğumdan sonraki ilk 5 dakika içinde kalp atım hızı, solunum sayısı, müköz membranların rengi, refleksler, hareketlilik, ağlama ve emme davranışları skorlama için değerlendirilmektedir. Her bir parametreye 0 ile 2 arasında puan verilerek bu puanların toplanması sonucunda yenidoğanın sağlık durumu hakkında bir kanıya varılmaktadır (Yıldız, 2024).

Apgar puanlama sisteminde dakikada kalp hızı 220 atımdan yüksekse 2 puan, 180-220 arasındaysa 1 puan, 180 atımdan az ise 0 puan verilir. Yenidoğanın solunum sayısı ve gücü, ağlama şiddetiyle beraber değerlendirilmelidir. Solunum sayısı >15/dk ve ağlama normalse 2 puan, 6-15/dk ve ağlama şiddeti hafifse 1 puan, >6/dk ve ağlama yoksa 0 puan verilir.

Müköz membranların rengi, solunum ve dolaşım sisteminin işlevselliği hakkında bilgi vermektedir. Bu nedenle müköz membranların değerlendirilmesi yenidoğanın genel durumu hakkında bilgi edinmek açısından oldukça önemli bir parametredir. Müköz membranların rengi pembe ise 2 puan, solgun ise 1 puan, siyanotik ise 0 puan verilir.

Yenidoğanlarda refleks kontrolü yapmak zordur. Pati ucuna hafif bası yapıldığında yavrunun verdiği tepkiye göre refleks cevabı puanlanabilir. Bası oluşturulduğunda beklenen tepki yenidoğanın bacağına geri çekmesi ve ağlamasıdır. Eğer yenidoğanın patisini hızlıca çekip ağlıyorsa 2 puan, patisini yavaşça çekip hafif ses çıkarıyorsa 1 puan, patisini çekmiyor ve ağlamıyorsa 0 puan verilir. Yenidoğanın hareketlilik skorlaması için spontane hareketlerine bakılmaktadır. Yenidoğanın spontane yaptığı vücut hareketleri güçlüyse 2 puan, hafif ve yavaşsa 1 puan, zayıf veya hiç yoksa 0 puan verilir. Yenidoğan memeyi arıyor ve emme refleksi aktifse 2 puan, emme refleksi az veya oluşturulan vakum yavaşsa 1 puan, hiç yoksa 0 puan verilir (Gültiken ve Anadol, 2016). Kedi ve köpek yavrularında uygulanan Modifiye Apgar Skorlama sistemine ait puantajlar Tablo 1 ve Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Yenidoğan köpeklerde kullanılmakta olan Modifiye Apgar Skoru tablosu (Vassalo ve ark.,2015).

Parametreler	0	1	2
Kalp atım hızı (bpm)	<180	180–200	>220
Solunum hızı (mpm)	Yok veya zayıf ve düzensiz	Düzenli <6	>15
Kas tonusu	Gevşek	Bazı uzuvlarda fleksiyon	Fleksiyon
Refleks yanıtı	Yok	Biraz hareket	Aşırı hareketlilik veya belirgin ağlama
Mukoza rengi	Siyanotik	Soluk	Pembe

Tablo 2. Yenidoğan kedilerde kullanılmakta olan Modifiye Apgar Skoru tablosu (Hibarü vd.,2022).

Parametreler	0	1	2
Kalp atım hızı (bpm)	<100	<180	200–280
Solunum hızı (mpm)	Yok veya Zayıf ve düzensiz	Düzenli <10	40–160
Kas tonusu	Gevşek	Bazı uzuvlarda fleksiyon	Fleksiyon
Refleks yanıtı	Yok	Biraz hareket	Aşırı hareketlilik veya belirgin ağlama
Mukoza rengi	Siyanotik	Soluk	Pembe

Yenidoğan Kedi Ve Köpeklerde Sık Karşılaşılan Hayati Riskler

Genel Hayati Riskler

Yenidoğanların birçok organ sistemi tam olarak gelişmemiştir. Bu durum yenidoğan mortalite oranının artmasında önemli bir rol oynamaktadır. Yenidoğanlarda en sık karşılaşılan ve çok kritik olan tablo “Yenidoğan Triadı” olarak adlandırılan, hipotermi, hipoglisemi ve dehidrasyonu kapsayan tablodur. Yenidoğan triadı birçok sistemik sorunun erken göstergesi olabilir. Bu yüzden yenidoğan sistematik olarak muayene edilmeli, varsa yenidoğan triadı erkenden teşhis edilip müdahale edilerek yenidoğanın yaşam şansı arttırılmalıdır (Pereira vd.,2024).

Yenidoğan kedi ve köpeklerde hipotalamus tam gelişmemiştir. Yavruların vücutlarında yağ dokusu azdır. Ayrıca vazokonstriksiyon yetenekleri zayıftır. Doğumdan sonraki ilk günlerde titreme refleksleri yoktur. Yüzey alanının vücut kütlesine oranı yüksektir (Grundy,2006). Tüm bu faktörler bir araya geldiğinde yenidoğan kedi ve köpek yavrularının vücut ısılarını kendi başlarına sabit tutmaları zorlaşmaktadır. Bu nedenle vücut ısılarını korumak için çevresel veya maternal ısıya ihtiyaç duymaktadırlar (Lopate ve Seksel, 2012). Bu şartları sağlayamayan yavrularda yenidoğan hipotermisi görülebilir. Hipotermi görülen

yenidoğanlarda metabolizma yavaşlar ve takiben iştahsızlık ve letarji şekillenir. Hipotermik yenidoğanlarda emme refleksi olsa dahi metabolizma hızları yavaş olduğundan aldıkları gıdayı (süt) sindirilmezler. Bu nedenle yenidoğan hipotermi tedavisinde besin vermekten kaçınılmalıdır. Hipotermik yenidoğanların aşırı beslenmesi sonucunda regürjitasyon, aspirasyon pnömonisi, gaz oluşumu ve gastrointestinal dilatasyon şekillenebilmektedir (Groppetti ve ark.,2015). Hipoterminin şiddetli görüldüğü yenidoğan kedi ve köpek yavruları halsizdir, emme refleksleri yoktur ve apati görülür. Bu yavrularda ölüm ile sonuçlanabilen bradikardi, bradipne ve metabolik asidoz gelişebilir (Rickard, 2011).

Hipotermi tanısı koymak için yenidoğan yavruların vücut ısısı rektal yoldan ölçülmelidir. Rektal sıcaklığın ideal aralık olan 35.0-37.2°C'den 34.4°C'nin altına düşmesi hipotermi anlamına gelmektedir (Gültiken ve Anadol, 2016).

Yenidoğanlar sınırlı glikojen rezervleriyle doğarlar. Glukoneogenez kapasiteleri düşüktür ve karaciğeri tam olgunlaşmamıştır. Beslenemeyen yenidoğanlarda karaciğer rezervlerinin 24 saat içinde tükenmesi sonucunda kan glikoz seviyesi hızla düşer. Prematüre, hasta veya zayıf doğan yavrularda kan şekeri 24 saatten daha erken dönemde hızla düşebilir. Yenidoğanlarda hipogliseminin klinik belirtileri ağlama, zayıflama, apati, emme refleksinin azalması veya olmamasıdır. Hipogliseminin şiddetli olduğu durumlarda metabolizma yavaşlar ve metabolizmanın yavaşlaması miyokardın ihtiyacı olan glikozu almasına engel olur. Bunun sonucunda da bradikardi şekillenmektedir. Şiddetli olgularda koma, nöbetler ve ölüm görülmektedir. Teşhiste portatif glukometre cihazları kullanılabilir. Yenidoğanın parmak ucundan, kulak içinden veya jugular venden 24 veya 26 gauge bir iğne ile kan örneği alınarak hipoglisemi teşhisi koyulabilir (Pereira vd.,2024). Yenidoğan kedi ve köpeklerde glisemik referans hala tartışmalı olmakla birlikte yenidoğan köpeklerde 90-120 mg/dL normoglisemi, <90 mg/dL hipoglisemi olarak kabul edilmektedir. Kedilerde, kan glikoz seviyesinin 70-90 mg/dL olması hafif hipoglisemi, 40-70 mg/dL olması orta hipoglisemi, <40 mg/dL olması şiddetli hipoglisemi olarak kabul edilmektedir (Fuchs vd.,2024).

Yenidoğan kedi ve köpeklerin böbrekleri tam olgunlaşmamıştır. Böbreklerin su tutma kapasitesi, glomerüler filtrasyon hızı, böbrek plazma akışı, filtrasyon fraksiyonu, aminoasit ve fosfat reabsorbsiyonu, idrarı yoğunlaştırma yeteneği düşüktür. Bu sebeple yenidoğanlar yetişkinlere göre dehidrasyona daha yatkındırlar. Ayrıca vücut yüzey alanının vücut kütlesine oranının yüksek olması ve derinin ince keratin tabakası da dehidrasyon sebeplerindendir (Pereira vd.,2024).

Yenidoğanların fizyolojik farklılıklarından dolayı hidrasyon durumunu belirlemek yetişkinlerden daha zordur. Yenidoğanların derisi fizyolojik olarak olgunlaşmamıştır, deri altı yağ dokuları azdır, vücuttaki suyun oranı yetişkinlere göre daha yüksektir, deri turgoru gelişmemiştir (Grundy, 2006). Bu sebepten deri elastikiyetine bakılarak yapılan dehidrasyon tespiti güvenilir değildir. Yenidoğanlarda dehidrasyon tespiti mukozaların ve idrarın rengine bakılarak yapılmalıdır. Mukozaların koyu kırmızı olması dehidrasyonu işaret eder. İdrar rengine bakmak için yenidoğanın genital bölgesine nemli bir pamukla hafifçe bastırılıp örnek alınır. Yenidoğanların idrarı çok seyrek olduğundan tipik bir rengi yoktur. İdrarın yoğunluğunun artması sonucu sarı renk görüleceğinden, yenidoğanlarda sarı idrar rengi dehidrasyonu düşündürür. Ayrıca refraktometre ile idrar yoğunluğu ölçülebilir. İdrar özgül ağırlığın 1.017'nin üzerinde olması dehidrasyona işaret eder. İdrar özgül ağırlığının belirlenmesi, ancak dehidrasyon ciddi seviyelere ulaştığında belirgin sonuçlar verebilmektedir (Münnich ve Küchenmeister, 2014).

Malformasyonlar

Yenidoğan yavrularda baş, göğüs, karın, ekstremiteler, kuyruk, deri, anüs ve genital bölgeler gibi vücut kısım ve bölgelerinin tamamı dikkatle incelenmeli ve olası malformasyonlar tespit edilmelidir. Konjenital malformasyonlar fetal gelişim sürecinde organ veya sistemlerde meydana gelirler (Pereira vd.,2019). Yenidoğanın yaşam kalitesini, hatta yaşam şansını etkileyen oldukça önemli bir durumdur. Konjenital malformasyonlar, neonatal mortalite ile yakından ilişkilidir (Rickard, 2011). Yapılan çalışmalarda, yenidoğan köpeklerde malformasyon görülme oranı %6.7 iken, bu yavruların %68'inin yaşama tutunamadığı bildirilmiştir (Pereira vd.,2019). Kedilerde neonatal malformasyon görülme ihtimalinin %5 civarında olduğu bildirilmiştir (Cave vd.,2002).

Safkan hayvanlarda ve akrabalı çiftleşmelerde malformasyonlar görülme sıklığı artmaktadır. Genetik geçişli malformasyonlara en sık rastlanan köpek ırkları Pug, Fransız Bulldog, İngiliz Bulldog, American Bully, Alman Spitz, Minyatür Pinscher, Pitbull, Shih-tzu ve Yorkshire Terrier'dir (Pereira vd.,2022).

Gebelikte annenin teratojenik etkilere maruz kalması da malformasyonlara sebep olur. Aşırı A ve D vitamini takviyesi, diyetle yüksek oranda protein bulunması, tetrasiklin, florokinon, steroid gibi farmakolojik ajanlar, toksinler, enfeksiyöz etkenler, travmalar ve radyasyona fazla maruz kalma sonucunda yavruda malformasyonlar oluşabilir (Rickard, 2011).

Yenidoğan muayenesinde baş bölgesinde şekil, boyut ve simetriye bakılmalıdır. Bingıldağın varlığı, kulaklar, gözler ve göz kapakları, ağız ve burun boşlukları değerlendirilmelidir. Lenf düğümleri kontrol edilmelidir. Brakisefalik ırklarda sık görülen hidrocefalinin klinik belirtileri makrosefali, kalıcı bingıldak varlığı, ventrolateral strabismustur (Şekil 1). Yenidoğanlarda yaygın kas rijiditesi veya pedal çevirme hareketleri gibi nörolojik disfonksiyonlar gözlenebilir (Pereira vd.,2024).

Resim 1. A) Chihuahua ırkı bir köpekte hidrocefaliye bağlı makrosefali ve ventrolateral strabismus, B) Yenidoğan bir köpekte kraniyokizis, eksensefali ve palpebral koloboması



Kaynak: Estey, 2016; ,Pereira vd.,2024.

Baş bölgesinde şekillenebilecek diğer malformasyonlar kraniyokizis (Şekil 1B), eksensefali (Şekil 1B), anotia, palpebral koloboma (Şekil 1B), mikroftalmi, anoftalmi, makroglossi (Şekil 2A), dudak yarığı, damak yarığı (Şekil 2B)'dir.

Şekil 2. A) Yenidoğan bir köpekte makroglossii, B) Yenidoğan kedide yarık damak



Kaynak: DogBreedInfo, 2025; Pereira vd., 2024

Toraks muayenesi yapılırken göğüs kafesi ve omurgadaki asimetrliler ve malformasyonlar incelenmelidir. Skolyoz, kardiyomegali, trakeal hipoplazi, megaözofagus, pektus ekskavatum (Şekil 3), torakoskisis gibi göğüs kafesi deformatileri toraksta görülen anomalilerdendir (Pereira vd.,2022).

Şekil 3. Yenidoğan bir kedide pektus ekskavatum



Kaynak: Charlesworth, 2017

Abdomende gastroschisis ve omfalosel anomalileri görülebilir. Genital bölge ve anüste anal atrezi, rektovajinal fistül, vajinal atrezi, hipospadias malformasyonlar görülebilir.

Bacaklar ve kuyruk bölgesinde görülebilen doğuştan gelen malformasyonlar arasında ameliya (bacak yokluğu), pigomiyeliya (fazla bacak sayısı), meromiyeliya (bacak uçlarının eksikliği), yüzücü yavru sendromu (bacakların abduksiyonu), ekinovarus (dönmüş bacak), polidaktili (fazla parmak sayısı), sindaktili (parmak eksikliği), kıvrılmış kuyruk ve kuyruk yokluğu yer alır.

Deride aplasia kutis (genelde baş bölgesinde görülen deri dokusunun kısmen veya tamamen olmama durumu) (Şekil 4) görülen malformasyonlardandır (Pereira ve ark.,2022).

Şekil 4. Yenidoğan köpekte aplasia kutis



Kaynak: Pereira vd.,2022

Doğuştan gelen anomalilerin önlenmesi için koruyucu hekimliğin önemli bir rolü bulunmaktadır. Genetik hastalık geçmişi olan bireylerin ve safkan ırkların üreme amaçlı ebeveyn olarak seçiminden kaçmak, gebelikte anneyi teratojenik faktörlerden korumak ve

doğru prenatal bakımı sağlamak malformasyonlar ve yenidoğan mortalitesini azaltacak uygulamalardır (Rickard, 2011).

Enfeksiyöz Hastalıklar

Yenidoğanlarda enfeksiyöz hastalıklar genellikle anneden doğum öncesinde, doğum sırasında veya doğum sonrasında bulaşan etkenlerle meydana gelmektedir. İmmun sisteminin yapısal ve fonksiyonel olgunlaşmamışlığı yenidoğan mortalite oranının artmasında etkilidir. Pasif bağışıklığın varlığı, termoregülasyonun sağlanması, besleme ve barınma koşullarının uygunluğu, ortamın hijyeni ve paraziter enfestasyon varlığı enfeksiyonun şiddetini ve seyrini etkilemektedir. Enfeksiyöz hastalıkların klinik belirtileri genellikle spesifik değildir. Genel durumun ani şekilde bozulması, sürekli ağlama, karın ağrısı, emme refleksinin zayıflaması gibi genel durum bozukluğuna işaret eden klinik tablo ortaya çıkmaktadır (Rickard, 2011).

Yenidoğan köpeklerde başlıca görülen hastalıklar herpesvirüs, enfeksiyöz canin hepatitis ve canin distemper virüsüdür. Herpesvirüs geç gebelikte, doğum esnasında veya doğum sonrası erken dönemde yavruya bulaşabilir. Geç gebelikte enfekte olan anne abortus yapabilir veya ölü doğum gerçekleştirebilir. Doğum sırası ve sonrasında enfekte olan anne, enfeksiyonu yavruya bulaştırır ve akut neonatal viremi meydana şekillenir (Krogenaes, 2014). Enfekte olan yavrularda karın ağrısı, inatçı ağlama ve 24-48 saat içinde ölüm görülebilir. Tedavi genelde başarısızdır ancak hasta yavruların vücut ısısı normalin üzerine çıkarıldığında virüs replikasyonu engellenebilir.

Enfeksiyöz canin hepatit enfeksiyonu aşılama ların yaygınlaşması sayesinde nadir görülmektedir. Etken adenovirüstür. İntrauterin veya doğum sırasında temasla bulaşabilir (De Jonge vd.,2020).

Canin distemper enfeksiyonu aşılama larla görülme sıklığı azaltılan bir diğer hastalıktır. Nekropside tipik atrofi, bronkopnömoni ve karakteristik intranükleer inklüzyon cisimcikleri görülmesiyle tanı konur (Kustritz, 2012).

Yenidoğan kedilerde en sık gözlemlenen enfeksiyöz hastalıklar üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Yenidoğan kedilerde şekillenen üst solunum yolu enfeksiyonları rhinotracheitis ve calicivirüs gibi viral etkenler veya *Bordetella bronchiseptica* ve *Chlamydia psittaci* gibi bakteriyel etkenler, nadiren de fungal etkenlerden dolayı meydana gelmektedir (Kustritz, 2012). Genellikle asemptomatik taşıyıcı olan anneler, doğum stresi nedeniyle doğum sırası ve sonrasında bu etkenleri saçarak yavruları enfekte ederler. Klinik bulgular hafif konjunktivitis, seröz okülonazal akıntı, hapsırma, mukopürülan akıntı ve solunum

güçlüdür. Antibiyotik tedavisi ile klinik belirtiler iyileştirilebilir. Calicivirüs geçiren kedi yavrularında tabloya ek olarak kendiliğinden iyileşen “Limping Kitten Syndrome” adı verilen topallık tablosu da şekillenebilmektedir (Münnich, 2022).

Etkeni feline parvovirüs olan panlökopeni aşılama sayesinde görülme sıklığı azaltılmış bir hastalıktır. Virus intrauterin veya neonatal dönemde yavruyu enfekte edebilir. İntrauterin dönemde enfekte olan yavrularda serebellar hipoplazi şekillenir. Neonatal dönemde enfekte olan yavrularda ise ani başlayan kusma, ishal, ateş, dehidrasyon, lökopeni ve ölüm görülmektedir (Addie vd.,2009).

Feline lösemi virüsü laktojenik yolla veya hasta hayvanlarla yakın temas sonucu bulaşmaktadır. Klinik olarak gelişim geriliği ve sekonder sepsis bulguları dikkati çekmektedir (Skyles ve Hartmann, 2014).

Feline enfeksiyöz peritonit (FIP), kedi koronavirüsünün (FCoV) mutasyona uğramış formu tarafından oluşturulmaktadır. Hastalık immün sistemi tam gelişmemiş yenidoğanlarda yüksek mortalite ile seyreder. Genellikle efüzyonlu formda ortaya çıkarak abdominal distansiyon, solunum güçlüğü ve hızlı klinik kötüleşme ile karakterize bulgulara sahiptir (Hartmann, 2005).

Etkeni, *Bartonella henselae* olan Bartonella enfeksiyonu, zoonoz bir hastalık olup, halk arasında “Kedi Tırmığı Hastalığı” olarak bilinmektedir. İnsana en sık bulaşma, 1 yaşından küçük kedilerin insanları tırmalaması yoluyla şekillenmektedir. Hasta olan yavru kediler klinik belirti göstermeden asemptomatik olarak yaşayabilecekleri gibi lenfadenopati, ateş, letarji, iştahsızlık gibi belirtiler gösterebilirler (Mikolajczyk vd.,2000).

Neonatal sepsis hızlı ilerleyen ve yüksek mortalite riski taşıyan ciddi bir enfeksiyon tablosudur. Genellikle umbilikal bölgeden vücuda giren etkenler ayrıca gastrointestinal sistemden, peritoneal boşluklardan, solunum yolundan, deri lezyonlarından ve üriner sistemden de yavrunun vücuduna girebilirler (Kustritz, 2012). Genellikle annenin vajinal sekresyonunda bulunan eden mikroorganizmalar doğum esnasında yavruya bulaşarak enfeksiyona neden olmaktadır. Kolostrum alımının yetersiz olması, pasif bağışıklığın yetersizliği, başka maternal veya neonatal hastalıkların varlığı neonatal sepsise yatkınlığı arttıran faktörlerdendir. En sık izole edilen mikroorganizma *Escherchia coli*’dir. Staphylococcus, Streptococcus, Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter, Pasteurella, Brucella, Salmonella ve Clostridium türleri de enfeksiyona neden olabilirler (Münnich ve Küchenmeister, 2014). Enfekte olan organa göre yenidoğan yavruların klinik belirtileri

farklılık göstermektedir. Genellikle ani şekillenen gastroenterit, piyalonefrit, pnömoni, omfalitis, konjunktivit, kilo kaybı ya da kilo almama, ağlama, dehidrasyon gibi genel sistemik belirtiler şekillenmektedir. Teşhiste klinik bulgularla beraber tam kan sayımı değerlendirilmelidir. Kesin teşhis ise kan kültürü yoluyla mümkündür. Tam kan sayımında normositik normokromik anemi, trombositopeni ve sola kayma ile seyreden nötrofilik gözlemlenirken, biyokimyasal analizde hipoglisemi tablosu mevcuttur. Destekleyici tedavide hipoglisemi ve dehidrasyon düzeltilmeye çalışılmalıdır. İntravenöz %5 dekstroz içeren elektrolit çözeltileri, oksijen desteği, kültür ve antibiyogram yapılana kadar penisilin veya sefalosporin grubu antibiyotiklerle tedaviye başlanır. Sonrasında antibiyogram sonuçlarına göre uygun antibiyotik seçilebilir (Kustritz, 2012).

Sonuç

Sistemik yenidoğan protokollerinin uygulanması sadece kısa dönemde yavrunun hayatta kalmasını sağlamakla kalmayıp, gelecekteki gelişimsel ve fizyolojik sürecini sağlıklı devam ettirmesini sağlar. Bu dönemde yapılan muayeneler ve gerekiyorsa yapılan müdahaleler gelecek nesillerin sağlıklı bir şekilde var olmasını sağlar. Bu nedenle risk altındaki yavruların belirlenmesi oldukça önemlidir.

Kaynakça

1. Addie, D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., ... & Horzinek, M. C. (2009). Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 11(7), 594-604. doi: 10.1016/j.jfms.2009.05.008.
2. Cave, T.A., Thompson, H., Reid, S.W.J., Hodgson, D.R., & Addie, D.D.(2002). Kitten mortality in the united kingdom: a retrospective analysis of 274 histopathological examinations (1986 to 2000). *Veterinary Record*, 151(17), 497-501. doi: 10.1136/vr.151.17.497.
3. Charlesworth, T. (2017), Pectus excavatum: congenital thoracic deformity in cats. *In Practice*, 39: 73-78. Doi:10.1136/inp.j87
4. De Jonge, B., Van Brantegem, L., & Chiers, K. (2020). Infections canine hepatitis, not only in the textbooks: a brief review and three case reports. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 89 (5), 284-291.
5. Dog Breed Info. Macroglossia in dogs. (10 Şubat 2025). Erişim adresi: <https://www.dogbreedinfo.com/care/macroglossiaindogs.htm>
6. Estey C. M. (2016). Congenital Hydrocephalus. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 46(2), 217–229. doi: 10.1016/j.cvsm.2015.10.003
7. Fuchs, K. D. M., Pereira, K. H. N. P., Xavier, G. M., Mendonça, J. C., Barreto, R. O., Silva, R. C., de Souza, F. F., & Lourenço, M. L. G. (2024). Neonatal hypoglycemia in

- dogs-pathophysiology, risk factors, diagnosis and treatment. *Frontiers in veterinary science*, 11, 1345933. doi:10.3389/fvets.2024.1345933.
8. Groppetti, D., Vegetti, F., Bronzo, V., & Pecile, A. (2015). Breed-specific fetal biometry and factors affecting the prediction of whelping date in the German shepherd dog. *Animal Reproduction Science*, 152, 117–122. doi: 10.1016/j.anireprosci.2014.11.018.
 9. Grundy, S. A. (2006). Clinically relevant physiology of the neonate. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 36(3), 443–459. doi:10.1016/j.cvsm.2005.12.002
 10. Gültiken, N., & Anadol, E. (2016). Yenidoğan kedi ve köpeklerde resusitasyon girişimleri ve köpeklerde APGAR skorumu sistemi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 13(2):159-169.
 11. Hartmann, K. (2005). Feline infectious peritonitis. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 35(1), 39-79. doi: 10.1016/j.cvsm.2004.10.011.
 12. Hibar, V. Y., Pereira, K. H. N. P., Fuchs, K. D. M., Lopes, M. D., Alfonso, A., de Souza, F. F., Chiacchio, S. B., Tsunemi, M. H., Machado, L. H. A., & Lourenço, M. L. G. (2022). Topics in the routine assessment of newborn kitten vitality: Apgar score, reflexes and complementary assessments. *Journal of feline medicine and surgery*, 24(6), e34–e42. doi: 10.1177/1098612X221081404
 13. Kustritz, M.V.R. (2012). Canine Neonatal Disorders. C. Lopate (Ed.), *Management of pregnant and neonatal dogs, cats, and exotic pets* (129-144) , Iowa: Wiley-Blackwell Publishing, doi: 10.1002/9781118997215.ch8
 14. Lopate, C., & Seksel, K. (2012). Canine neonatal physiology, behavior and socialization. C. Lopate (Ed.), *Management of pregnant and neonatal dogs, cats, and exotic pets* (pp93-127). Iowa: Wiley-Blackwell Publishing, doi: 10.1002/9781118997215.ch7
 15. Mikolajczyk, M. G., & O'Reilly, K. L. (2000). Clinical disease in kittens inoculated with a pathogenic strain of Bartonella henselae. *American Journal of Veterinary Research*, 61(4), 375-379. doi: 10.2460/ajvr.2000.61.375
 16. Münnich, A., & Küchenmeister, U. (2014). Causes, diagnosis and therapy of common diseases neonatal puppies in the first days of life: cornerstones of practical approach. *Reproduction in Domestic Animals*, 49(2):64-74. doi: 10.1111/rda.12329.
 17. Münnich, A. (2022). Fading kitten syndrome factors predisposing to “faders” and treatment options. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24, 243-56. doi: 10.1177/1098612X221079710.
 18. Pereira, K.H.N.P., Cruz Dos Santos Correia, L. E., Ritir Oliveira, E. L., Bernardo, R. B., Nagib Jorge, M. L., Mezzana Gobato, M. L., Ferreira de Souza, F., Rocha, N. S., Chiacchio, S. B., & Gomes Lourenço, M. L. (2019). Incidence of congenital malformations and impact on the mortality of neonatal canines. *Theriogenology*, 140, 52–57. doi:10.1016/j.theriogenology.2019.07.027.
 19. Pereira, K.H.N.P., Fuchs, K.D.M., Corriedale, J.V., Chiacchio, S.B., & Lourenço, M.L.G. (2022). Neonatology: topics on puppies and kittens neonatal management to improve neonatal outcome. *Animals*, 12(23):3426 doi: 10.3390/ani12233426.

20. Pereira, K.H.N.P., Fuchs, K.D.M., Mendonça, J.C., Xavier, G.M., Camara, D.R. ve ark. (2024). Neonatal clinical assessment of the puppy and kitten: how to identify newborns at risk. *Animals*, 14, 3417. doi: 10.3390/ani14233417.
21. Rickard, V. (2011). Birth and the first 24 hours. ME Peterson, MA Kutzler Small Animal Pediatrics (p, 11-19), Missouri: ElsevierSaunders.
22. Skyes, J.E., & Hartmann, K. (2014). Feline leukemia virüs infections. *Veterinary Clinic of North America: Small Animal Practice*, 44(6), 1041-1058. doi: 10.1016/B978-1-4377-0795-3.00022-3
23. Vassalo, F. G., Simões, C. R., Sudano, M. J., Prestes, N. C., Lopes, M. D., Chiacchio, S. B., & Lourenço, M. L. (2015). Topics in the routine assessment of newborn puppy viability. *Topics in companion animal medicine*, 30(1), 16–21. doi:10.1053/j.tcam.2015.02.003
24. Veronesi, M. C., Panzani, S., Faustini, M., & Rota, A. (2009). An Apgar scoring system for routine assessment of newborn puppy viability and short-term survival prognosis. *Theriogenology*, 72(3), 401–407. doi: 10.1016/j.theriogenology.2009.03.010
25. Yıldız, S. (2024). Yenidoğan kedi ve köpeklerde APGAR skorlaması ve yavru yaşam oranlarının karşılaştırılması (Yayımlanmış Yüksek lisans tezi), Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar.

