



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SÜTÇÜ KEÇİLERDE MASTİTİS AŞILARININ
ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Araş. Gör. Gökhan BOZKURT

DOKTORA TEZİ

DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. İbrahim TAŞAL

BURDUR-2018

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SÜTÇÜ KEÇİLERDE MASTİTİS AŞILARININ
ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Gökhan BOZKURT

DOKTORA TEZİ

DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. İbrahim TAŞAL

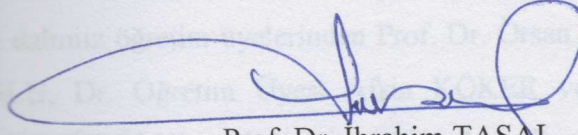
Bu Araştırma, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından **0394-DR-16** proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2018


KABUL VE ONAY
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Gökhan BOZKURT tarafından *Prof. Dr. İbrahim TAŞAL* yönetiminde hazırlanan *Sütçü Keçilerde Mastitis Aşılarının Etkinliklerinin Araştırılması* başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından Doğan ve Jinekoloji Anabilim Dalında *Doktora Tezi* olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

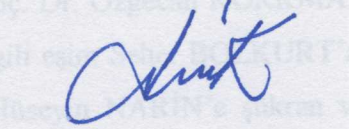
Tez Savunma Tarihi
19/12/2018



Prof. Dr. İbrahim TAŞAL
Burdur MAKÜ
Veteriner Fakültesi
Başkan



Prof. Dr. Yunus ÇETİN
Burdur MAKÜ
Veteriner Fakültesi
Jüri



Prof. Dr. Dilek ÖZTÜRK
Burdur MAKÜ
Veteriner Fakültesi
Jüri



Prof. Dr. Mehmet UÇAR
Afyon Kocatepe
Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Jüri



Prof. Dr. Hayrettin ÇETİN
Aydın Adnan Menderes
Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Jüri

ONAY

Bu tez, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu **31/12/2018** Tarih ve **43**... sayılı kararı ile kabul edilmiştir.



Prof. Dr. M. Doğa
TEMİZSOYLU
Müdür

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında emeği geçen, saha çalışmalarında beraber olmaktan onur duyduğum, maddi manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. İbrahim TAŞAL'a, materyal sağlanması ve çalışmanın takibinde her daim yanımda olan Prof. Dr. Yunus ÇETİN'e, mikrobiyolojik örneklerin analiz işlemleri sırasında bize kapılarını açan Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ğretim üyelerine ve özellikle Prof. Dr. Dilek ÖZTÜRK'e, akademik gelişimimde büyük role sahip olan anabilim dalımız ğretim yelerinden Prof. Dr. rsan GÜNGÖR, Doç. Dr. A. Reha AĞAOĞLU, Dr. Öğretim yesi Afşin KÖKER ve Dr. Öğretim yesi Mesih KOCAMÜFTÜOĞLU'na, akademisyenlik yoluna ilk adımıyı atmamı sağlayan ve bu yolda manevi desteklerini hep üzerimde hissettiğim Doç. Dr. Özgecan KORKMAZ AĞAOĞLU'na, çiftlik arkadaşım, hayat yoldaşım, sevgili eşim Seher BOZKURT'a, ve son olarak Veteriner Hekim Evren PEKŐEN ve Hüseyin NARİN'e şükran ve saygılarımı sunmayı bir borç bilirim.

ETİK BEYAN

Sütçü Keçilerde Mastitis Aşılarının Etkinliklerinin Araştırılması başlıklı tez çalışmamdaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. İbrahim TAŞAL danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

İÇİNDEKİLER	xii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	xv
Gökhan BOZKURT	1
19/12/2018	5
1.1. Mastitis Tanımı ve Önemi	5
1.2. Mastitislerin Sınıflandırılması	8
1.3. Mastitislerin Etiyolojisi, İnsidansı, Prevalansı ve Persistansı	9
1.4. Mastitis Neden Olan Bakteriyel Etkenler	12
1.4.1. <i>Streptokok</i> Mastitisi	12
1.4.1.1. <i>S. aureus</i> Mastitisi	14
1.4.1.2. KNS Mastitisi	15
1.4.2. <i>Streptokok</i> Mastitisi	16
1.4.3. <i>Kolliform</i> Mastitisi	17
1.4.4. <i>Trasperella pyogenes</i> Mastitisi	18
1.4.5. <i>Bacillus</i> Mastitisi	19
1.4.6. <i>Listeria</i> Mastitisi	19
1.4.7. <i>Mannheimia haemolytica</i> Mastitisi	19
1.4.8. <i>Pseudomonas</i> Mastitisi	20
1.5. Mastitis Neden Olan Viral Etkenler	20
1.5.1. <i>Caprine Arthritis Encephalitis Virus (CAEV)</i> Mastitisi	20
1.5.2. <i>Fluxus-Mastit Virus</i> Mastitisi	21
1.6. <i>Mycoplasma</i> Mastitisi	22
1.7. <i>Mastitis</i> Tanımı	23
1.7.1. Etiket Tanıma ve Tanı	23

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
KABUL VE ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN SAYFASI	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
TÜRKÇE ÖZET	xiii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Keçilerde Meme Yapısı ve Sütün Salgılanması	5
2.2. Mastitisin Tanımı ve Önemi	6
2.3. Mastitislerin Sınıflandırılması	8
2.4. Mastitislerin Etiyolojisi, İnsidensi, Prevalansı ve Persistensi	9
2.5. Mastitise Neden Olan Bakteriyel Etkenler	12
2.5.1. <i>Stafilokok</i> Mastitisleri	12
2.5.1.1. <i>S. aureus</i> Mastitisleri	14
2.5.1.2. KNS Mastitisleri	15
2.5.2. <i>Streptokok</i> Mastitisleri	16
2.5.3. <i>Koliform</i> Mastitisleri	17
2.5.4. <i>Trueperella pyogenes</i> Mastitisleri	18
2.5.5. <i>Brucella</i> Mastitisleri	19
2.5.6. <i>Listeria</i> Mastitisleri	19
2.5.7. <i>Mannheimia haemolytica</i> Mastitisleri	19
2.5.8. <i>Pseudomonas</i> Mastitisleri	20
2.6. Mastitise Neden Olan Viral Etkenler	20
2.6.1. <i>Caprine Arthritis Encephalitis Virus (CAEV)</i> Mastitisleri	20
2.6.2. <i>Visna-Maedi Virus</i> Mastitisleri	21
2.7. <i>Mikoplazma</i> Mastitisleri	22
2.8. Keçilerde Mastitisin Tanısı	23
2.8.1. Klinik Muayene ve Tanı	23

2.8.2. Mikrobiyolojik Muayene ve Tanı	24
2.8.3. Biyokimyasal Muayeneler	25
2.8.4. Meme ve Meme Kanalının Görüntülenmesi ve Tanı Yöntemleri	26
2.8.5. Süt Somatik Hücre Sayısının Belirlenmesi	28
2.9. Keçilerde Mastitis Tedavisi	34
2.9.1. Kuru Dönem Tedavisi	36
2.10. Meme İçi Antibiyotik Uygulama Prosedürü	37
2.11. Ruminantlarda Mastitise Duyarlılık ve Periparturent Dönem	38
2.12. İmmünite ve Meme Bezi Savunma Mekanizmaları	40
2.13. Antijenin Tanınması ve Patojenleri Tanıyan Reseptörler	43
2.14. İmmün Bağışıklık Hücreleri	44
2.14.1. Nötrofiller	45
2.14.2. Makrofajlar	46
2.14.3. Lenfositler	47
2.14.4. Natural Killer (Doğal Öldürücü, NK) Hücreler	52
2.15. Antikorlar, Komplement Sistemleri ve Sitokinler	52
2.16. Koruyucu Hekimlikte Aşılamanın Önemi ve Aşı Çeşitleri	56
2.17. Biyofilm Oluşumu ve Aşılarında Kullanımı	61
3. GEREÇ VE YÖNTEM	64
3.1. Hayvan Materyali	64
3.1.1. Östrus Senkronizasyonlarının Yapılması	64
3.1.2. Gebelik Muayenelerinin Yapılması ve Gebelik Takipleri	65
3.2. Meme Sekresyon Örneklerinin Alınması ve Grupların Oluşturulması	65
3.3. Aşılama Takvimi ve Aşıların Uygulanması	67
3.4. Doğumların Takibi ve Kaydedilmesi	68
3.5. Süt Örneklerinin Alınması ve Taşınması	68
3.6. Laboratuvar Muayeneleri	69
3.6.1. Sütün Bakteriyolojik ve Mikolojik Analizi	69
3.6.2. Süt Somatik Hücre Sayısının Belirlenmesi	70
3.7. Memenin Klinik Mastitis Yönüyle İncelenmesi	70
4. BULGULAR	71
4.1. Mastitis Görülme Oranları	71
4.1.1. KNS'lere Bağlı Mastitis Görülme Oranları	73
4.1.2. <i>S. aureus</i> 'a Bağlı Mastitis Görülme Oranları	73
4.1.3. Gram Negatif Etkenlere Bağlı Mastitis Görülme Oranları	75
4.2. Subklinik ve Klinik Mastitis Görülme Oranları	75

4.3. Yeni Enfeksiyon Görülme Oranları	77
4.4. Kronik Mastitis Görülme Oranları	79
4.5. Spontan İyileşme Oranları	80
4.6. Somatik Hücre Sayıları Analizleri	81
4.6.1. Gruplara Göre Somatik Hücre Sayıları Analizi	81
4.6.2. Enfekte ve Sağlıklı Meme Loblarına Göre Somatik Hücre Sayıları	82
5. TARTIŞMA	83
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	95
KAYNAKLAR	98
ÖZGEÇMİŞ	119



ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Merokrin ve apokrin salgı tipleri farklılıkları	6
Şekil 2.2.	Hastalıkların oluşumunda konakçı, etken ve çevre üçlemi	7
Şekil 2.3.	<i>S. aureus</i> 'a ait hücre duvarı yapısı ve yüzey proteinleri	13
Şekil 2.4.	Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere ait hücre duvarı ve yapıları	18
Şekil 2.5.	Keçilerde meme başı ultrasonografisi ve enfeksiyon sonrası 72. saatte meme paranziminde çoklu hiperekoik görüntü	27
Şekil 2.6.	Meme kanalının endoskopisinde nodüler proliferasyon ve protrüzyon	28
Şekil 2.7.	Patojen etkene karşı nötrofil ve makrofajın immün yanıtı	40
Şekil 2.8.	Doğuştan gelen ve sonradan kazanılan bağışıklık hücrelerinin gruplandırılması	42
Şekil 2.9.	Primer ve sekonder uyarımlara karşı oluşan antikor yanıtları	43
Şekil 2.10.	PAMP'lar ve TLR arasındaki iletişim	44
Şekil 2.11.	MHC I ve II kompleksleriyle antijen sunumu	47
Şekil 2.12.	Antijen sunan hücre yardımıyla MHCII ve T lenfosit arasındaki anahtar kilit modeli	48
Şekil 2.13.	Meme bezinde bulunan lenfosit alt kümelerinin sınıflandırılması	49
Şekil 2.14.	Th 1 ve Th 2 yardımcı T hücrelerinin aktivasyonu	49
Şekil 2.15.	T hücrelerine ait perforin – Fas bağımlı ölümler	51
Şekil 2.16.	B hücresi tarafından düzenlenen önemli fonksiyonlar	51
Şekil 2.17.	Komplemente ait klasik ve alternatif yollar	53

TABLULAR

Tablo 2.1.	Sütte bulunan veya fekal kontaminasyon ile bulaşabilen zoonozlar	8
Tablo 2.2.	Keçi sütlerinde somatik hücre sayısını etkileyen temel faktörler	30
Tablo 2.3.	Bazı sitokinlerin salınım yerleri, fonksiyonları ve etkili olduğu mastitis formları	55
Tablo 2.4.	Farklı aşı çeşitleri ve özellikleri	57
Tablo 3.1.	İşletmelere göre senkronize edilen ve normal doğum yapan keçi sayısı	65
Tablo 3.2.	Meme inspeksiyon bulguları değerlendirme tablosu	66
Tablo 3.3.	Meme palpasyon bulguları değerlendirme tablosu	66
Tablo 3.4.	Gruplara göre aşuların uygulanma günleri	68
Tablo 3.5.	Gruplara göre mikrobiyolojik analiz (MA) ve somatik hücre sayımı (SHS) için sütte örnekleme yapılan aylar	69
Tablo 4.1.	Gruplara ve aylara göre çalışmada incelenen meme yarımı sayısı	71
Tablo 4.2.	Enfekte meme yarımalarından izole edilen mastitis etkenlerinin gruplara göre dağılımı (%)	72
Tablo 4.3.	Mastitis görülme oranlarının gruplara ve aylara göre dağılımı	73
Tablo 4.4.	KNS'lere bağlı mastitis görülme oranlarının gruplara ve aylara göre dağılımı	74
Tablo 4.5.	<i>S. aureus</i> 'a bağlı mastitis görülme oranlarının gruplara ve aylara göre dağılımı	74
Tablo 4.6.	Gram negatif etkenlere bağlı mastitis görülme oranlarının gruplara göre dağılımı	75
Tablo 4.7.	Subklinik ve klinik mastitis görülme oranlarının gruplara ve aylara göre dağılımı	76
Tablo 4.8.	KNS ve <i>S. aureus</i> 'a bağlı oluşan subklinik mastitis oranlarının gruplara göre dağılımı	77
Tablo 4.9.	Yeni enfeksiyon görülme oranlarının gruplara ve aylara göre dağılımı	78
Tablo 4.10.	KNS ve <i>S. aureus</i> 'a bağlı oluşan yeni enfeksiyon oranlarının gruplara göre dağılımı	78
Tablo 4.11.	KNS, <i>S. aureus</i> ve tüm etkenlere bağlı oluşan kronik mastitis görülme oranlarının gruplara göre dağılımı	79

Tablo 4.12.	KNS, <i>S. aureus</i> ve tüm etkenlere bağlı oluşan mastitislerde iyileşme oranlarının gruplara göre dağılımı	81
Tablo 4.13.	Gruplara ve aylara göre somatik hücre sayısı ortalamaları ($\times 10^3$)	82
Tablo 4.14.	Gruplara göre enfekte meme loblarından alınan süt örneklerindeki somatik hücre sayısı ortalamaları ($\times 10^3$)	82



SİMGELER ve KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ALR	Aim Like Receptor -Aim Benzeri Reseptör
AO	Acridine Orange
APC	Antigen Presenting Cell - Antijen Sunan Hücre
Bap	Biofilm-Associated Protein - Biyofilm İlişkili Protein
BCR	B-Cell Receptor - B Hücre Reseptörü
C	Compleman - Komplement
Ca	Kalsiyum
CAEV	Caprine Arthritis Encephalitis Virus
Cl	Klor
Clf	Clumping Factor - Kümelenme Faktörü
CLR	C like Lektin Receptor - C Tip Lektin Reseptörler
CMT	California Mastitis Test
CP	Capsular Polysaccharide - Kapsüler Polisakkarit
CSF	Colony Stimulating Factor - Koloni Uyarıcı Faktör
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
Fas	Öldürücü Sinyal Reseptörü
FICA	Freund's Incomplete Adjuvant
Fnbp	Fibronectin Binding Factor - Fibronektin Bağlayıcı Faktör
Ig	İmmunglobulin
IL	İnterlökin
IU	International Unit - İnternasyonal Ünite
K	Potasyum
KNS	Koagülaz Negatif Stafilokok
LPS	Lipopolisakkarit
LYS	Lysigin
MA	Mikrobiyolojik Analiz
Mg	Magnezyum
MHC	Major Histocompatibility Complex – Büyük Doku Uyuşum Kompleksi
MRSA	Methicillin Resistant S. aureus - Metisiline Dirençli S. aureus
Na	Sodyum
NK	Natural Killer - Doğal Öldürücü
PAMP	Pathogen Associated Molecular Pattern - Patojenle İlişkili Moleküler yapı

PCR	Polymerase Chain Reaction - Polimeraz zincir reaksiyonu
PI	Propidyum iodür
PIA	Polisaccharide Intracellular Adhesin - Polisakkarit Hücre İçi Adezin
PMNL	Polimorf Nükleer Lökosit
PNAG	1-6 N - Acetylglucosamine
PRR	Pattern Recognition Receptor - Patojen ile İlişkili Reseptör
RNA	Ribonükleik Asit
ROS	Reactive Oxygen Species - Reaktif Oksijen Türleri
SAAC	Slime Associated Antigenic Complex - Biyofilm İlişkili Antijenik Kompleks
SaCC	<i>Staphylococcus aureus</i> Cell Count – <i>Staphylococcus aureus</i> Hücre Sayısı
Se	Selenyum
SHS	Somatik Hücre Sayısı
SP	Seropozitif
Spp	Species - Türler
Subsp	Subspecies- Alttürler
SV	Startvac
TCR	T Cell Receptor – T Hücre Reseptörü
TLR	Toll Like Receptor – Toll Benzeri Reseptör
TNF	Tumor Nekrosis Factor – Tümör Nekrozis Faktör
VC	Vimco
VMV	<i>Visna Maedi Virus</i>

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Doktora Tezi

Sütçü Keçilerde Mastitis Aşılarının Etkinliklerinin Araştırılması

Gökhan BOZKURT
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı

Tez danışmanı
Prof. Dr. İbrahim TAŞAL

BURDUR – 2018

ÖZET

Bu çalışma, mastitislerden korunmak amacıyla kullanılan farklı bakterin aşıların Saanen keçilerinde etkinliklerinin araştırılması amacıyla yapıldı. Çalışma materyali olarak 1-2 yaşlarında, doğumları toplulaştırılmış, 142 dişi Saanen keçisi kullanıldı. Keçilerin seçiminde; daha önce gebelik geçirmemiş olmalarına, geçmişinde herhangi bir nedenle meme enfeksiyonu bulundurmamalarına dikkat edildi.

Meme sekresyon örneklerinde etken izole edilmeyen 115 baş keçi rastgele 4 gruba ayrıldı. Bu gruplardan üçü aşı grubu, bir tanesi ise kontrol grubu olarak belirlendi. Aşı gruplarında Startvac® (SV), Lysgin® (LYS), Vimco® (VC) ticari isimli üç farklı aşı kullanıldı. Startvac® ve Lysgin® aşıları için hedef tür inek ve düvelerken, Vimco® aşısı için hedef tür koyun ve keçilerdir. Tüm gruplarda meme sekresyon örnekleri doğum zamanından ortalama 10-30 gün önce; süt örnekleri ise doğum zamanında ve doğumdan sonra 1 aylık periyotlar halinde 5 ay boyunca toplandı. Doğum zamanında alınan süt örneklerinde sadece bakteriyolojik ve mikolojik kültür, diğer tüm aylarda ise bakteriyolojik ve mikolojik kültür yanında somatik hücre sayımı yapıldı. Çalışma sürecinde gruplarda klinik mastitis görülen hasta keçiler kayıt edilerek tedaviye alındı veya vakanın durumuna göre sürüden çıkartıldı. Aylara, mikroorganizmalara ve farklı mastitis parametrelerine göre elde edilen verilerin istatistiksel analizleri yapıldı. Mastitise yönelik uygulanan farklı bakterin aşıların, subklinik ve klinik mastitis görülme oranlarını, yeni enfeksiyon görülme oranlarını, kronik enfeksiyon görülme oranlarını ve mastitis nedeniyle sürüden çıkarılma oranlarını azaltabileceği, enfeksiyonların şiddetini ve somatik hücre sayısını düşürebileceği ayrıca spontan tedavi oranlarını da arttırabileceği tespit edildi. Çalışma süresince tüm gruplarda en fazla oranda KNS izole edilirken, mastitis görülme oranının ve somatik hücre sayısının kontrol grubuna göre SV ve VC grubunda istatistiksel olarak önemli oranda azaldığı saptandı. Aşıların, KNS ve

S. aureus gibi en çok izole edilen spesifik etkenlerin insidensine ve spontan iyileşme oranlarına yönelik etkisi ise yeterli düzeyde bulunamadı.

Bu çalışma sonucunda keçilerde mastitislerden korunmak amacıyla yapılan mastitis aşılarının enfeksiyon oranlarını tamamen düşürmediği fakat mastitis kontrol programları ile birlikte uygulanacak olan aşuların mastitis görülme oranlarını sınırlandırabileceği ve süt somatik hücre sayısını etkili şekilde düşürebileceği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Aşı, immünite, keçi, mastitis, meme



REPUCLIC of TURKEY
BURDUR MEHMET AKIF ERSOY UNIVERSITY
INSTITUTE of HEALTH SCIENCE

PhD Thesis

Investigation of the Effectiveness of Mastitis Vaccines in Dairy Goats

Gökhan Bozkurt
Department of Obstetrics and Gynecology

Supervisor
Prof. Dr. İbrahim TAŞAL

BURDUR – 2018

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the efficacy of different bacterial vaccines in Saanen goats used to prevent mastitis. The material of this study consisted of 142 female Saanen goats, 1-2 years old, whose births were aggregated. In the selection of goats; care was taken to ensure that they had not given birth before and had not previously mammary infection for any reason.

In mammary secretion without microorganism, 115 goats were divided into four groups randomly. While the three of these groups were determined as a vaccine group and the other one as a control group. Three different commercial vaccines, Startvac® (SV), Lysgin® (LYS) and Vimco® (VC) were used in vaccine groups. While the target species for Startvac® and Lysigin® vaccines are cows and heifers, the target species for Vimco® vaccine are sheep and goats. In all groups, mammary secretion samples were collected on average 10-30 days prior birth, and milk samples were collected at birth time and monthly for 5 month after births. While only bacteriological and mycological cultures were performed in the milk samples taken at birth, bacteriological and mycological cultures and also somatic cell count was performed in the other months. During the study period, the patient goats that had clinical mastitis were registered and treated; or were removed from the herd according to the patient's condition. The data obtained in accordance with months, microorganisms, and different mastitis parameters were analysed statistically. It has been determined that different mastitis vaccines application can reduce the subclinical and clinical mastitis incidence, the new infection rates, the chronic infection rates and the culling rates due to mastitis and decrease the infection severity and the somatic cell count, also increase the spontaneous treatment rates. During the study, while the CNS was detected at the highest rate in all groups, mastitis incidence and somatic cell counts decreased significantly in SV and VC group compared to the control group. The effects of vaccines on the incidence of the most isolated specific microorganisms such as CNS and *S. aureus* and spontaneous recovery rates were not found to be sufficient.

As a result of this study, it has been shown that mastitis vaccines used to prevent mastitis in goats do not completely reduce infection rates, but vaccines that will be applied together with mastitis control programs may limit the mastitis rates and can effectively decrease the somatic cell count.

Key words: Goat, immunity, mammary, mastitis, vaccine



1. GİRİŞ

Mastitis, oluşumunda konakçı, etken ve çevrenin birbirlerine karşı etkilerinin rol oynadığı meme dokusunun yangısal reaksiyonu, sütün fiziksel ve kimyasal özelliklerinde değişme ile karakterize multifaktöriyel bir enfeksiyondur (Ateş ve ark., 1991). Farklı bir ifadeyle meme dokusunun fizyolojik ve metabolik değişikliklere, travmalara, alerjilere ve daha sıklıkla mikroorganizmaların yarattığı hasarlara karşı oluşan yangısal bir yanıtıdır (Albenzio ve ark., 2002; Pir Yağcı ve Kaymaz, 2006).

Küçük ruminantlarda subklinik mastitis prevalansı geniş bir aralığa sahiptir. Bu aralık %5'den %71'e kadar değişebilmektedir (Bergonier ve ark., 2003; Leitner ve ark., 2004). Klinik mastitisin keçi sürülerinde yıllık prevalansı ise %5'in altındadır. Aslında klinik mastitis görülme oranı düşük gibi görünmesine rağmen mastitis nedeniyle ölen ve sürüden çıkarılan hayvan sayısı oranı %30-50'yi bulabilmektedir (Calavas ve ark., 1998; Haenlein, 2002; Lafi ve ark., 1998).

Mastitis; sütçü ruminantlarda süt verimi ve kalitesinde düşüş, hastalık nedeniyle sürüden çıkarılan hayvan sayısında ve tedavi giderlerinde artış gibi nedenlerden dolayı meme sorunları içerisinde büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Diaz ve ark., 2012; Fthenakis, 1994). Mastitis tedavisi amacıyla kullanılan antibiyotikler, sütte kalıntı problemine, uzayan antibiyotik tedavileri de antibiyotiklere karşı direnç kazanılmasına yol açarak doğrudan toplum sağlığını etkilemektedir (Cantekin ve ark., 2016; Macun ve ark., 2011; Tel ve Keskin, 2011; White, 2007). Ayrıca mastitisin etiyolojisindeki mikroorganizmaların sahip oldukları virülens faktörleri doğrudan immün sistem hücrelerinin baskılanmasına veya fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilmektedir (Orwin ve ark., 2003; Oviedo-Boyso ve ark., 2007; Rooijackers ve ark., 2005; Rus ve ark., 2005).

Keçilerde mastitis oranında yüksek insidens ve prevalans makineli sağımın başlangıcında, yani laktasyonun ilk 1/3'lük dilimindedir (Bergonier ve ark., 2003). Bu duyarlılığın periparturent dönemde hormonal, metabolik ve fizyolojik strese bağlı oluşan değişikliklerden olduğu tahmin edilmektedir (Oviedo-Boyso ve ark., 2007). Özellikle periparturent dönemde ortaya çıkabilecek bir meme problemi keçi içme sütü

sektörü için, ayrıca dünyada ve ülkemizde de gelişmekte olan peynir ve dondurma gibi yan sektörler için önemli bir kayıp oluşturmaktadır (İlhan ve ark., 2011; Kesenkaş ve ark., 2010).

Süt işletmelerinde hem memeyi hastalıklardan korumak, hem de süt kalitesini arttırmak için çeşitli koruma ve kontrol programları uygulanmaktadır. Bu programlar içerisinde;

- Uygun sağım yönteminin seçimi
- Sağım ekipmanlarının düzenli bakımları
- Kuru dönem yönetimi
- Laktasyon döneminde meme kontrol ve sağaltımları
- Kayıt tutma
- Uygun barınma ve beslenme koşullarının oluşturulması
- Meme sağlığı için periyodik muayeneler
- Aşılamalar gibi farklı konular bulundurmaktadır (Güngör ve Ağaoğlu, 2010).

Bu programlar sayesinde; memede bulunan enfeksiyonların etkili şekilde eliminasyonu, oluşabilecek yeni enfeksiyonların engellenmesi ve meme sağlığının sürekli olarak takip edilmesi amaçlanmaktadır (Constable ve ark., 2017). Fakat, mastitis tüm bu uygulanan koruma ve kontrol programlarına rağmen, hâlen günümüzde yüksek insidense sahip bir enfeksiyondur. Çünkü mastitis insidensi, direkt olarak meme savunma mekanizmalarının koordinasyonu ile ilişkilidir (Bruno, 2010). Gelişmekte olan bir enfeksiyona karşı meme bezlerinde koruma sağlanabilmesi için hem spesifik hem de spesifik olmayan immün yanıtın uyumlu bir şekilde çalışması gerekmektedir. Spesifik ve spesifik olmayan bağışıklığın birbirleri ile ilişkisi de hastalıklara olan duyarlılığı veya dirençliliği belirlemektedir (Sordillo, 2005).

Spesifik olmayan yanıt, enfeksiyonun erken evresindeki yanıtta sorumluyken spesifik yanıt ise belirlenmiş patojene karşı yanıtta görev alır. Spesifik immün yanıtın oluşabilmesi için patojen etken tekrarlayarak vücuda girmeli ve bellek (hafıza) oluşturmalıdır (Düzgün, 2015). Bu özellik aşılama için temel oluşturmaktadır

(Erskine, 2012). Böylece immün sistemin yapay aktif bağışıklık kazanma özelliğinden yararlanılarak farklı aşılar geliştirilebilmektedir (Altuğ ve ark., 2013).

Koruyucu hekimlik uygulamalarında temel basamaklardan birisi de doğru ve zamanında yapılan aşı uygulamalarıdır (Altuğ ve ark., 2013). Temel olarak; mastitislere karşı kullanılan veya geliştirilecek olan aşılar yeni enfeksiyonları engelleyebilmeli, hastalığın sıklığını ve şiddetini azaltabilmeli, enfeksiyonların tedavisine yardımcı olmalıdır. Fakat tüm bunlara rağmen aşılama sonrasında yeni enfeksiyonlar görülebilmektedir (Widel, 1994). Çünkü, bakteri tür ve suşları arasındaki farklılıklar; spesifik immünojenik faktörlerin net olarak bilinmemesi, sütte yüksek immunoglobulin (Ig) yoğunluğunun sağlanamaması ve uygun aşılama programlarının oluşturulamaması gibi nedenler istenilen sonuçların alınmasını etkilemektedir (Cengiz, 2009).

Keçilerde mastitisin önlenmesi amacıyla kullanılan aşuların bilimsel alanda etkinliğinin rapor edildiği çalışmalar çok sınırlıdır. Bu amaçla sunulan çalışmada daha önce aynı çalışma içerisinde keçilerdeki etkinliği araştırılmamış olan 3 farklı mastitis aşısı, Saanen keçilerine uygulanmış ve mastitis üzerine etkinlikleri araştırılmıştır.

Çalışmanın hipotezi, mastitise yönelik uyguladığımız farklı aşuların;

- Subklinik ve klinik mastitis görülme oranlarını azaltabileceği,
- Enfeksiyonların şiddetini düşürebileceği,
- Yeni enfeksiyon görülme oranlarını sınırlandırabileceği,
- Kronik enfeksiyon görülme oranlarını azaltabileceği,
- Spontan iyileşme oranlarını arttırabileceği,
- Mastitis nedeniyle sürüden çıkarılma oranlarını azaltabileceği,
- Somatik hücre sayısını düşürebileceği temeline dayandırılmıştır.

Ayrıca elde edilen verilerin aylara ve etkenlere göre istatistiksel analizleri yapılmıştır. Böylece aşının tek bir etkinliği değil, birden fazla parametre üzerinde, aylara göre ve izole edilen mikroorganizma türlerine göre etkisi, detaylı olarak veri kayıtlarıyla sunulmuştur. Böylece elde edilen verilerden sağlanan sonuçların bilimsel

alana, keçi yetiştiriciliğine, keçi s¼t¼ üretimi ve alt sanayi kollarına ve dolayısıyla ÷lke ekonomisine katkı sağlaması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Keçilerde Meme Yapısı ve Sütün Salgılanması

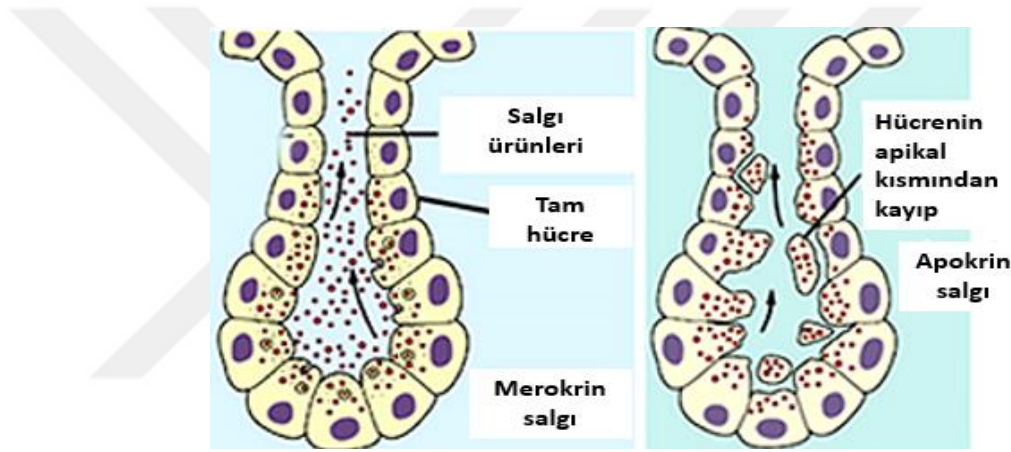
Küçük ruminantlarda inguinal bölgede bulunan meme, iki ayrı lob ve birbirinden bağımsız iki meme başından oluşmaktadır (Mahdi, 2009). Her meme başı doğrudan kanal sisternasıyla bağlantılı geniş bir meme bezi sisternasına sahiptir. Kanal sisternası ise dışarıya açılan tek bir meme başı deliği ile sonlanır (Heidrich ve Renk, 1967; Smith ve Sherman, 2009). Median suspensör ligament memeyi ortadan iki ayrı loba ayırmaktadır (Smith ve Sherman, 2009). Bu yüzden küçük ruminantlarda tek bir meme lobunu ifade ederken, meme yarımı terimi de kullanılabilir. İki meme yarımının birbiriyle bağlantısı bulunmamaktadır (Özcan ve Çalışlar, 2000). Eksternal pudental arter tarafından sağlanan kan dolaşımının, venöz dönüşü eksternal pudental ven ve vena subkutanea abdominalis ile sağlanır. Memenin inervasyonunda genitofemoral sinirler, meme derisi inervasyonlarında ise lomber kutanöz sinirler ve pudental sinirler rol oynar (Smith ve Sherman, 2009).

Koyun ve keçilerde meme bezlerinin anatomik yapısı tüm ruminant türlerinde kısmen benzer yapıya sahiptir. Fakat farklı hayvan türleri arasında morfolojik olarak meme oranları değişebilmektedir. Küçük ruminantlarda, meme yarımaları ineklere kıyasla orantısız olarak daha geniş sisternalara sahiptir. Meme sisternaları memenin total büyüklüğün %40-80'ine ulaşmaktadır. Geniş meme sisternaları sütün depolanması ve sağım esnasında sütün indirilmesinde oldukça önemlidir (Marnet ve McKuisck, 2001). Keçi memeleri, koyunlara göre hacim olarak daha geniştir. Keçilerde meme başı konik yapıda, latero-ventral yönde, koyunlarda ise kısa, silindirik yapıda ve kranio-ventral yöndedir (Mahdi, 2009).

Süt salgılanma mekanizması yönüyle de keçiler diğer ruminant türlerinden farklıdır. İnek ve koyunlarda süt salgısı merokrin salgı şeklinde olmaktadır. Merokrin salgıda, salınım sırasında salgı hücrelerinden sitoplazma kaybı olmamaktadır. Keçilerde ise süt, diğer hayvan türlerinden farklı bir mekanizma ile apokrin salgı şeklinde salınır. Apokrin salgıda, sütün salınımı sırasında hücreden bir miktar sitoplazma kaybı söz konusudur (Şekil 2.1). Bu yüzden apokrin salgı esnasında sitoplazmik partiküller

fizyolojik olarak salgı hücrelerinin apikal kısmından sütün içine doğru saçılırlar. Bu da keçi sütlerinde farklı yöntemlerle yapılan somatik hücre sayımının değişken sonuçlar vermesine neden olmaktadır (Bergonier ve ark., 2003; Ljutovac ve ark., 2007; Paape ve ark., 2001).

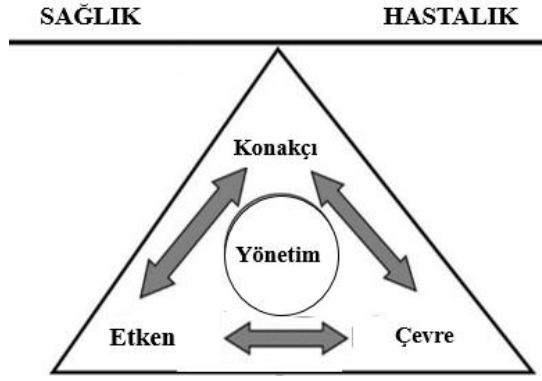
Apokrin salgıda hücre sitoplazmasının yaklaşık 2/3'lük kısmı tahrip olur. Çekirdek hücrede kaldığı için ise hücrenin kalan kısmı onarılır. Apokrin bezlerde kendilerine özgü koku üretimi vardır. Bu nedenle bu bezlere koku bezleri de denir. Koltuk altı bezleri, bazı ter bezleri, eşey organlarının etrafındaki bezler de apokrin özellikteki bezlerdir (Anitaş ve ark., 2017).



Şekil 2.1. Merokrin ve apokrin salgı tipleri farklılıkları (Anitaş ve ark., 2017)

2.2. Mastitisin Tanımı ve Önemi

Mastitis; oluşumunda konakçı, etken ve çevrenin birbirlerine karşı etkilerinin rol oynadığı (Şekil 2.2), meme dokusunun yangısal reaksiyonu, sütün fiziksel ve kimyasal özelliklerinde değişme ile karakterize multifaktöriyel bir enfeksiyondur (Ateş ve ark., 1991). Farklı bir ifadeyle meme dokusunun fizyolojik ve metabolik değişikliklere, travmalara, alerjilere ve daha sıklıkla mikroorganizmaların yarattığı hasarlara karşı oluşan yangısal bir yanıtıdır (Albenzio ve ark., 2002; Pir Yağcı ve Kaymaz 2006). Sıklıkla patojen etkenlerin meme kanalından girişini takiben, etkenlerin meme bezinde üremesi ile oluşmaktadır (Beheshti ve ark., 2010; Derbyshire, 1958). Mastitis, yangıya bağlı olarak; ateş, şişkinlik, kızarıklık, ağrı ve fonksiyon kaybı gibi semptomların herhangi biri veya tamamı ile karakterize olabilir (Timms, 2007).



Şekil 2.2. Hastalıkların oluşumunda konakçı, etken ve çevre üçlemi.

Mastitis; sütçü ruminantlarda süt verimi ve kalitesinde düşüş, hastalık nedeniyle sürüden çıkarılan hayvan sayısında ve tedavi giderlerinde artış gibi nedenlerden dolayı meme sorunları içerisinde büyük ekonomik önem taşımaktadır (Diaz ve ark., 2012; Fthenakis, 1994). Mastitis, işletmeye iş gücü kaybı anlamında da yük getirir. Mastitis nedeniyle beslenemeyen yavru ölümleri mastitisin neden olduğu bir diğer olumsuzluktur (Mork ve ark., 2007).

Mastitis tedavisi amacıyla kullanılan antibiyotikler; sütte antibiyotik kalıntı problemine, uzayan antibiyotik tedavileri ise antibiyotik dirençliliğine yol açmaktadır (Tel ve Keskin, 2011; White, 2007). Örneğin; Cantekin ve ark. (2016), Hatay bölgesinde 11 sürü ve 110 keçiden alınan 220 süt örneğinde %12.73 oranında etken izole etmişler ve izole edilen suşların penisiline %70 ve amoksisiline %63.33 oranında direnç oluşturduğunu belirtmişlerdir.

Özellikle subklinik mastitisler açısından süt verim kaybı üzerinde durulması gereken bir konudur. Kifaro ve ark. (2009), toplam 184 meme lobunda yaptıkları çalışmada keçilerde subklinik mastitise bağlı oluşan süt verim kaybının %29.4 oranında olduğunu, Gelasakis ve ark. (2016) ise, *koagülaz pozitif stafilokok* enfeksiyonuna bağlı oluşan subklinik mastitiste yaklaşık %9.7 (80 g/gün daha az), Gram negatif bakterilere bağlı oluşan subklinik mastitisin ise %15'lik bir süt kaybı meydana getirdiğini bildirmişlerdir. Süt üretim ve kalitesindeki bozulmaya bağlı olarak keçi sütü ürünlerinin üretiminde azalma ve ürün kalitesine yönelik istenmeyen durumlar görülmektedir. Bu

nedenle hem mastitis patojenlerinin hem de süt somatik hücre sayısının (SHS) mastitis yönüyle takip edilmesi önem taşımaktadır (Akan ve Kınık, 2015).

Mastitisin bir diğer önemi ise toplum sağlığı yönüyledir (White ve McDermott, 2001). Mastitis ile ilişkili birçok mikroorganizmanın zoonoz karakterde olduğu ve halk sağlığını tehdit edebileceği unutulmamalıdır (Kassa ve ark., 2012; Kılıç, 2017). (Tablo 2.1)

Tablo 2.1. Sütte bulunan veya fekal kontaminasyon ile bulaşabilen zoonozlar (Smith ve Sherman, 2009)

Sütte bulunan	Fekal kontaminasyon ile bulaşan
<i>Brusella spp</i>	<i>Kampilobakteriyozis</i>
<i>Kazeöz lenfadenitis</i>	<i>Kriptosporidiyozis</i>
<i>Leptospirozis</i>	<i>E. coli</i>
<i>Listeriozis</i>	<i>Listeriozis</i>
<i>Louping-ill</i>	<i>Salmonellozis</i>
<i>Melioidozis</i>	<i>Yersiniozis</i>
<i>Q fever</i>	
<i>Stafilokokal gıda zehirlenmesi</i>	
<i>Toksoplazmozis</i>	
<i>Tüberkülozis</i>	

Avrupa’da mastitisin önemi ekonomik, hijyenik ve yasal olarak (E.U. Directives 46/92 - 71/94) tanımlanmıştır (Bergonier ve ark., 2003). Mastitis problemine bağlı oluşan ekonomik kayıpların yüksek olması, süt işletmelerinde mastitis kontrol programlarının uygulanmasına zemin hazırlamaktadır (Aksoy ve Yavuz, 2012).

2.3. Mastitislerin Sınıflandırılması

Mastitisler, patojenik etkenlerine göre bakteriyel, mikoplazmal, viral ve diğer etkenler olarak sınıflandırılabilirler (Pir Yağcı, 2005). Patojen etkenin, meme bezinde yangı oluşturması ile birlikte meme bezinde belirlenebilen farklı klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Ayrıca mastitisler klinik belirtilerine göre klinik mastitisler ve subklinik mastitisler olarak sınıflandırılabilir (Menziés, 2017). Klinik mastitisler, süt sekresyonunda veya memede meydana gelen fark edilebilir değişikliklerle

karakterizedir (Timms, 2007). Mastitisler, klinik seyrine göre ise perakut, akut, subakut ve kronik mastitisler şeklinde ayrılabilir. Perakut ve akut formda, ciddi bir meme yangısı ve sistemik problemler görülürken; olgu kronikleştikçe klinik sinyaller kısmen azalmaktadır. Kronik formda sistemik belirtiler yoktur. Fakat memede fibrotik alanlar palpasyon sırasında farkedilebilmektedir. Subakut formun akut formdan farkı ise daha az klinik işaretlerin olmasıdır. Subklinik formda ise klinik belirtiler yoktur. Bu form sadece laboratuvar muayeneleri ile teşhis edilebilir (Marogna ve ark., 2010). Mastitisler bir çok farklı formda görülebilmemesinin yanında patojenle ilişkili olarak gangrenöz formda da görülmektedir (Omaleki ve ark., 2011; Ribeiro ve ark., 2007).

Mastitisler, sütçü küçük ruminantlarda etiyolojik etkenin kaynağına göre kontagiyöz ve çevresel etkenler olarak sınıflandırılabilir (Albenzio ve ark., 2002). Kontagiyöz mikroorganizmalar hayvandan hayvana veya enfekte memeden sağlıklı memeye bulaşma özelliği gösterirler. *S. aureus*, *Koagülaz negatif stafiloklar* (KNS), *S. dysgalactiae*, *S. agalactiae*, *M. haemolytica*, *Caprine arthritis encefalitis virus* ve *Mycoplasma* spp. gibi mikroorganizmalar kontagiyöz etkenlere örnek verilebilir (Baştan, 2013; Francoz ve ark., 2012). Kontagiyöz patojenlerin en yaygın özellikleri meme derisi ve meme başı kanalına kolonize olma ve burada çoğalma yeteneğine sahip olmalarıdır. Bulaşma yolu genelde meme başında bulunan yaralar, çatlaklar, sağım makineleri, sağımcinin eli ve memeyi temizlemede kullanılan havlulardır (Baştan, 2013; Bergonier ve ark., 2003; Contreras ve ark., 2003; Mein, 2012). Çevresel mikroorganizmalar altlık, toprak ve gübre gibi barınma ortamlarında bulunan etkenlerdir. Bu grupta yer alan mikroorganizmalar genelde *koliform*lardır. Çevresel etkenler içerisinde *E. coli*, *Klebsiella* spp, *S. uberis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus*, *Listeria* spp. bulunur (Albenzio ve ark., 2002; Hassan ve ark., 2016; Menzies, 2017). Çevresel etkenler genelde süt sentezi yapan dokulara kolonize olma eğilimindedir. Ayrıca çevresel mikroorganizmalar sıklıkla perakut ve akut mastitislere yol açar (Baştan, 2013).

2.4. Mastitislerin Etiyolojisi, İnsidensi, Prevalansı ve Persistensi

Küçük ruminant mastitislerinde sıklıkla bakteriyel etkenler rapor edilmektedir (Aydın ve ark., 2007; Contreras ve ark., 1995). Meme başı hasarları ve lezyonları

patojenlerin memede kolonize olup mastitisin ortaya çıkmasındaki en önemli faktörlerdendir. Bunun dışında kötü şekilli memeler, soğuk hava, aniden süttten kesilme, sağım makinesi kullanımındaki hatalar, laktasyon dönemi mastitise predispozisyon yaratan ve insidensini arttıran önemli faktörlerdendir (Pir Yağcı, 2005).

Mastitislerde yüksek insidens kuru dönemde ve doğumda azdır. Yüksek insidens ve prevalans makineli sağımın başlangıcında yani laktasyonun ilk 1/3'lük dilimindedir (Bergonier ve ark., 2003). Laktasyon dönemleri erken, orta ve geç laktasyon olarak sınıflandırıldığında hem klinik hem de subklinik mastitiste yüksek prevalansın erken laktasyon döneminde olduğu görülmektedir (Islam ve ark., 2011).

Küçük ruminantlarda subklinik mastitis prevalansı %5-71 arasında değişmektedir (Bergonier ve ark., 2003; Leitner ve ark., 2004). Subklinik meme içi enfeksiyonlarda çoğunlukla KNS türleri (*S. epidermidis*, *S. caprae*, *S. simulans*, *S. chromogenes*, *S. saprophyticus*, *S. warneri*, *S. intermedius*, *S. xylosus*) izole edilmektedir (Deinhofer ve Pernthaner, 1995; Ergün ve ark., 2009). Keçilerde, *S. epidermidis* ve *S. caprae* yüksek prevalansa sahip mikroorganizmalardır (Contreras ve ark., 2007; Deinhofer ve Pernthaner, 1995). *Listeria* ve *Salmonella* spp. gibi meme içi enfeksiyonlara nadiren rastlanır. Bu etkenler subklinik ve kronik enfeksiyonlar açısından önemlidir (Baştan ve Salar, 2016; Bergonier ve ark., 2003). Laktasyon sırasında subklinik meme içi enfeksiyonun persistensi patojen türlerine göre değişiklik gösterir ve yüksektir (Bergonier ve ark., 2003).

Klinik mastitisin keçi sürülerinde yıllık prevalansı ise %5'in altındadır. Düşük bir yüzde olmasına rağmen ölen ve sürüden çıkarılan hayvan sayısı oranı %30-50'yi bulabilir (Calavas ve ark., 1998; Haenlein, 2002; Lafi ve ark., 1998). Keçilerde şekillenen gangrenöz mastitisler meme kayıpları ve ölümler ile sonuçlanabilmektedir (Koop ve ark., 2016). Laktasyon esnasında ortaya çıkan klinik mastitisin persistensi sürünün bulunduğu işletmenin teknik alt yapısına ve sürü popülasyonuna bağlıdır. Raslantısal olarak akut olgular birkaç ay veya daha fazla sürede kronikleşebilir. Bunun oranı %1.5'den %30'a kadar artabilmektedir (Bergonier ve ark., 2003). Klinik mastitislerde sıklıkla izole edilen etkenler içerisinde *Streptococcus* spp., *Enterobacteriaceae* spp., *Trueperella pyogenes*, *Corynebacterium*, *Pasteurella*,

Pseudomonas gibi türler bulunmaktadır (Bergonier ve ark., 2003; Leitner ve ark., 2001; White ve Hinckley, 1999). Enzootik ve epizootik salgınlardan ise *S. aureus*, *S. uberis*, *S. agalactiae*, *S. suis*, *Aspergillus fumigatus*, *P. aeruginosa* sorumlu olabilir (Bergonier ve ark., 2003; Kumar ve ark., 2013; Leitner ve Krifucks, 2007).

Mastitisli keçilerde etken izolasyonu ve prevalansı üzerine yapılan çalışmalarda; Aydın ve ark. (2007), Konya çevresinde 5 farklı keçi sürüsünde toplam 508 kıl keçisinde çalışmışlardır. California Mastitis Test (CMT) sonucuna göre pozitif olduğu belirlenen süt örneklerinde mikrobiyolojik analiz yapmışlar ve yapılan analiz sonucuna göre KNS %69.3, *S. aureus* %17.7, *Corynebacterium* spp. %4.8, *Streptococcus* spp. %3.2, *E. coli* %3.2 ve *Maya* %1.6 oranında izole edilmiştir.

Contreras ve ark. (1995), Murcia (İspanya)'da subklinik mastitis prevalansını ve etiyojisini belirlemek amacıyla 10 farklı keçi sürüsünde bulunan 188 Murciano-Granadina keçisinden 369 süt örneği toplamışlar. Meme yarımalarının %18'inde (keçilerin ise %30'unda) meme içi enfeksiyona rastlamışlardır. Bakteriyolojik analiz sonuçlarına göre 69 pozitif örnek içerisinde *Staphylococcus* spp. %71, *Corynebacterium* spp. %12, *Mycoplasma* spp. %9, *Enterobakter* spp. %3, *Pasteurella* spp. %3, *Streptococcus* spp. %1 ve maya türleri %1 oranında izole edilmiştir. Toplam 49 *Staphylococcus* spp. izolatında ise oranlar *S. caprae* %22, *S. epidermidis* %20 ve *S. chromogenes* %12 olarak tanımlanmıştır. *S. aureus* ise % 6 gibi düşük bir prevalansta bulunmuştur.

Doğruer ve ark. (2016), Hatay çevresinde keçilerde subklinik mastitis prevalansı ve mastitise neden olan mikroorganizmalar ve bu mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarını belirlemek için 505 keçiye ait 1010 meme lobunda çalışmışlardır. Çalışma sonuçlarına göre subklinik mastitisin prevalansını %8.71 olarak saptamışlardır. İzole edilen mikroorganizmaların ise %71.5'ini *Staphylococcus* spp. oluşturmuştur. Ayrıca *Streptococcus* spp. %8, *Basillus* spp. %5.7, *E. coli* %4.5, *Corynebacterium* spp. %3.4, *Pseudomonas* spp. %2.3 ve *Acinetobacter* spp. ise %2.3 oranında izole edilmiştir.

Deinhofer ve Pernthaner (1995) ise 3 farklı sürüde toplam 204 keçiden 6 hafta aralıklarla laktasyon süresince 6-7 kez süt örnekleri almışlar ve mikrobiyolojik analiz yapmışlardır. Toplam 2243 süt örneğinin 402'sinden farklı türde etken izole etmişlerdir. Örnekler içerisinde en sık rastlanan etkenin koagülaz negatif ve pozitif *stafilokoklar* olduğunu ve izole edilen etkenler içerisinde *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. caprae*, *S. lentus*, *S. simulans*, *S. capitis*, *S. lugdunensis*, *S. xylosus*, *S. chromogenes*, *S. hominis*, *S. arlettae*, *S. warneri*, *S. sciuri* ve *S. saprophyticus* türlerinin bulunduğunu ifade etmişlerdir.

2.5. Mastitise Neden Olan Bakteriyel Etkenler

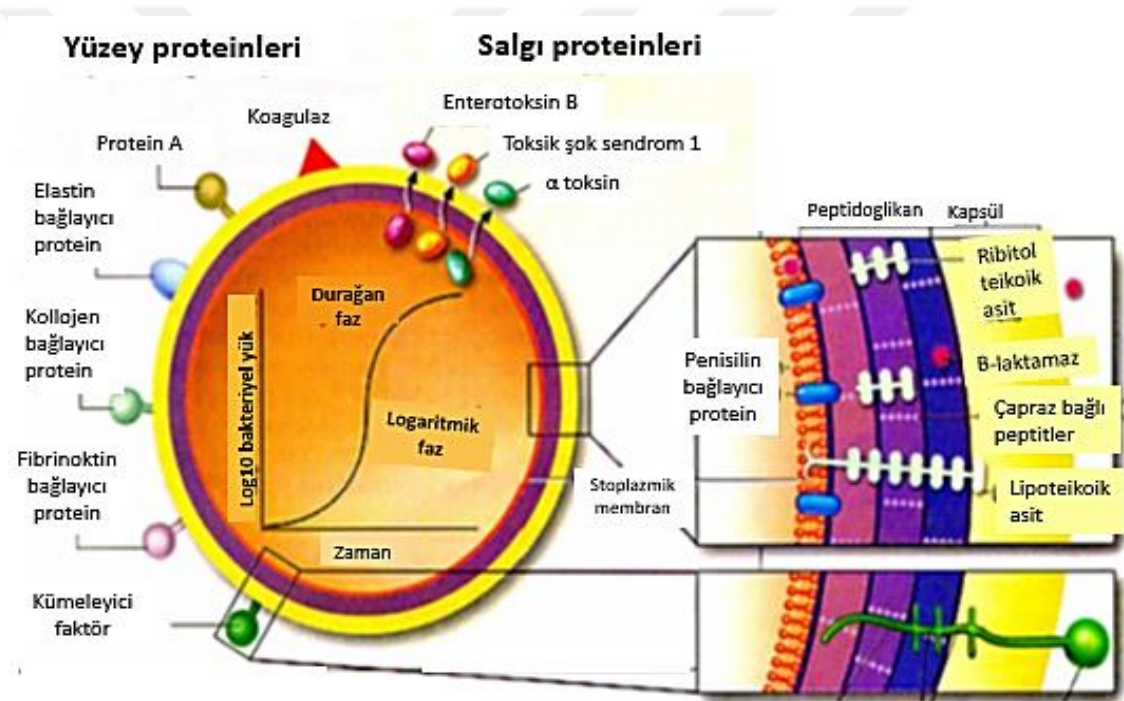
2.5.1. *Stafilokok* Mastitisleri

Küçük ruminant mastitisleri içerisinde en yüksek prevalansa sahip bakteri türü *Staphylococcus spp.*'dir (Beheshti ve ark., 2010; Contreras ve ark., 2007; Islam ve ark., 2012; İlhan ve ark., 2011; McDougall ve ark., 2002). White ve Hinckley (1999), ABD'de keçi sütlerinde yaptıkları mikrobiyolojik kültür çalışmasında %49.2, İtalya'da Virdis ve ark. (2010), %94.7, Türkiye'de ise Aydın ve ark. (2006), %61.6, Doğruer ve ark. (2016), %71.5 oranında *Staphylococcus spp.* izole etmiştir.

S. aureus enfeksiyonları üç farklı adımda oluşmaktadır. Bu adımların herbirinde farklı virülens faktörlerinin etkinliği bulunmaktadır (Şekil 2.3). Bu adımlar adhezyon, büyüme ve bölünme safhalarıdır. Örneğin; *S. aureus*'un hücre membranlarına adhezyonu mikrobiyal yüzey bileşikleri ile ilişkili adezif matriks molekülleri olarak bilinen bir grup adezin tarafından oluşturulur. Bakteri hücreye bağlanabilmek için bazı proteinler üretir. Bunlar fibronektin, fibrinojen, kollojen, vitronektin ve elastindir. *S. aureus* aynı zamanda ekstrasellüler proteinler de üretebilmektedir. Bunlar koagülaz, ekstrasellüler fibrinojen proteini, ekstrasellüler aderans proteini (Dziewanowska ve ark., 1999; Harraghy ve ark., 2003).

S. aureus'un birçok salgısı immün yanıtı geciktirebilir veya inhibe edebilir. Örneğin stafilokinaz, α defensini bağlar ve immün yanıtın bakterisidal etkisini inhibe eder. Ayrıca stafilokinaz, plazmini plazminojene dönüştürür (Oviedo-Boyso ve ark.,

2007). *S. aureus* ayrıca aureolizin, V8 proteinaz, enterotoksin gibi süperantijen fonksiyonlarına da sahiptir. Bu süper antijenler büyük doku uyuşum kompleksi-2 (major histocompatibility complex - MHC) moleküllerini bağlar (Rooijackers ve ark., 2005). Aynı zamanda *S. aureus* enfeksiyonlarında oluşan enteretoksinler mastitisler için önemli toksindir (Orwin ve ark., 2003). *S. aureus*, hem *in-vitro* hem de *in-vivo* olarak komplement sistemi moleküllerine karşı özellikle kemotaktik faktörler içinde C5a'ya spesifik olarak nötrofil kemotaksisini bozan kemotaksis inhibitör proteinleri de üretir (Rus ve ark., 2005). Bununla birlikte etken fibrotik dokulara ve mikro apselere de yol açabilmektedir (Jones, 1985).



Şekil 2.3. *S. aureus*'a ait hücre duvarı yapısı ve yüzey proteinleri (Lowy, 1998).

S. aureus L formuna geçebilme (White, 2007), biyofilm oluşturabilme (Tel ve Keskin, 2011), epitelyal hücreler ve makrofajlar içerisinde yaşayabilme özelliğine de sahiptir (Pereira ve ark., 2011). *Stafilokok* 'ların sahip oldukları ekzotoksinler ve yüzey proteinleri yanında, biyofilm üretiminin de önemli bir virülens faktörü olduğu bilinmektedir. Tel ve Keskin (2011), yaptıkları çalışmada biyofilm oluşturma yetenekleri açısından koagülaz pozitif *stafilokok* 'larda %70, KNS'lerde %52 oranında pozitiflik tespit etmişlerdir. Biyofilm tabakasının temelini ekzopolisakarit oluşturur.

Bu yapı, hem immün yanıtın etkisini hem de tedaviyi sınırlandıran bir faktördür. Ayrıca patojen etkenin persistensini arttırmaktadır (Baselga ve ark., 1994; Contreras ve ark., 2003; Contreras ve ark., 2007; Vasileiou ve ark., 2018). Etken penisilin grubu antibiyotikleri inaktive eden betalaktamaz enzimi de üretmektedir (Akan, 2010).

2.5.1.1. *S. aureus* Mastitisleri

Koagülaz pozitif *stafilokok* grubunda bulunan etken, küçük ruminant mastitislerinde sıklıkla izole edilmektedir. *Mycoplasma* spp. mastitislerden arı olunan bölgelerde, *S. aureus* koyun ve keçi klinik mastitislerinde yüksek bir prevalansa sahiptir (Mork ve ark., 2007; Smith ve Sherman, 2009; White, 2007).

Patojen, meme başı kanalı keratin dokusuna kolonize olabilmekte ve hızla çoğalabilmektedir. Etken, meme dışında özellikle açık yara ve deri çatlaklarında uzun süre canlılığını sürdürebilmektedir (Baştan, 2013). *S. aureus* sağlıklı deriden de izole edilmektedir (Mork ve ark., 2007). Meme kutanöz enfeksiyonları etkenin yayılmasında etkilidir. *Staphylococcus* spp. için enfeksiyon kaynakları ahır, yataklar, hava, böcekler, sağım ekipmanları ve sağımıcının eli olabilir. Fakat asıl bulaşma yolu etkenin kontagiyöz olma özelliğinden dolayı subklinik ve kronik enfeksiyona sahip olan enfekte hayvanlardır (Bergonier ve ark, 2003; Contreras ve ark, 2003).

S. aureus, zoonotik özelliğe sahip olup, hayvanlardan insanlara veya insanlardan hayvanlara bulaşabilmektedir (Uçan, 2001). Veteriner hekimlikte Metisiline dirençli *S. aureus* (*MRSA*) ile ilgili geçmiş yıllarda az sayıda vaka bildirilmesine karşın günümüzde evcil hayvanlarda *MRSA* enfeksiyonları ve taşıyıcılıkla ilgili çalışmalar artmaktadır (Kireççi, 2009; Virdis ve ark., 2010).

Etken ile enfekte olan memede oluşan yıkım sonucunda ölü ve dejenere hücreler lökositler ile birleşerek alveolleri tıkamakta ve sütün indirilmesini engellemektedir. Tıkanan bu kanallar, etkenin yayılmaması için koruyucu bir bariyer görevi görmesine rağmen, memede apseler meydana getirebilmektedir (Baştan, 2013). Enfeksiyona bağlı yıkım olan dokuların yerini bağ doku almakta, bağ doku artışı olan bu bölgeler memenin

palpasyonu sırasında oldukça büyük, sert yapıda ve yumru şeklinde hissedilmektedir (Menzies, 2017; Timms, 2007).

Etken küçük ruminantlarda perakut, akut, kronik ve subklinik enfeksiyonlara neden olabilmektedir (White, 2007). Evcil hayvanlarda gangrenöz mastitlerde en sık izole edilen etken *S. aureus*'tur (Bergonier ve ark., 2003; Ribeiro ve ark., 2007). Mork ve ark. (2007), 509 koyunda yaptıkları bir çalışmada, koyunların %65.3'ünde *S. aureus* izole etmişler, klinik mastitis olgularının %8.8'inde ise gangren oluşumu gözlemişlerdir. Gangrenöz mastitislerden izole edilen patojenler %72.9 *S. auerus* ve %6.3 *Clostridium perfringens*, %6.3 *E. coli* olarak identifiye edilmiştir.

2.5.1.2. KNS Mastitisi

KNS'ler Gram pozitif koklardır. Koagülaz testinde pıhtı oluşturmadığı için bu ismi almışlardır. KNS'ler sütçü küçük ruminant sürülerinde meydana gelen subklinik mastitislerde en yüksek prevalansa sahip patojenlerdir. Etken nadir de olsa klinik mastitislere yol açabilmektedir (Beheshti ve ark., 2010; Contreras ve ark., 2007; Mc Dougall ve ark., 2002). Bazı araştırmacılar KNS'leri memede geliştirdikleri yangıya bağlı olarak, süt SHS artışına ve süt veriminde azalmaya neden olmasından dolayı persiste subklinik mastitis etkenleri olarak isimlendirmiştir (Contreras ve ark., 2007; İlhan ve ark., 2011). İneklerde KNS'lerin minör patojen olarak nitelendirildiği (Şeker ve Özenç, 2010), küçük ruminantlarda SHS'de meydana getirdiği artış, süt verimindeki düşüş göz önüne alındığında etkenin bazı kaynaklarda major patojen olarak da değerlendirildiği bilinmektedir (White, 2007).

Koyun ve keçilerde persiste subklinik meme içi enfeksiyonlarda sıklıkla izole edilen KNS türleri, *S. epidermidis*, *S. caprae*, *S. simulans*, *S. chromogenes*, *S. xylosum*'tur (Bergonier ve ark., 2003; Gonzalo ve ark., 2002). *S. epidermidis*, *S. caprae* keçilerde (Contreras ve ark., 2007, Olechnowicz ve Jaśkowski, 2014), *S. epidermidis* ve *S. simulans* ise koyunlarda yüksek prevalansa sahip mikroorganizmalardır (Beheshti ve ark., 2010). Bu farklılığı yaratan faktörler içerisinde hayvanların yetiştirilme şekilleri, yaş, sağım teknikleri, mastitis kontrol programları farklılıkları, kuru dönem tedavileri,

teat-dipping solüsyonunda kullanılan dezenfektan tipi gibi nedenler bulunmaktadır (Contreras ve ark., 2003; Contreras ve ark., 2007; İlhan ve ark., 2011).

KNS'ler çoğunlukla meme derisinde, solunum yollarında veya kontamine çevrede bulunur (Smith ve Sherman, 2009; White, 2007). Ayrıca bu bakteriler meme başının girişine de kolonize olduklarından dolayı bakteriyolojik muayene için süt örneği alınırken ön sütün dışarıya alınması gerekmektedir (Baştan, 2013).

Ergün ve ark. (2009)'nın, 729 İvesi koyununda yaptıkları çalışmada % 76.5 oranında KNS izole edilmiştir. KNS'ler arasında ise en sık izole edilen bakteriler sırasıyla *S. epidermidis* %35.7, *S. xylosus* %10.2, *S. saprophyticus* %10.2, *S. warneri* %9.2 ve *S. intermedius* %7.1 olarak belirlenmiştir.

2.5.2. Streptokok Mastitisleri

Streptokoklar, *Staphylococcus* spp. enfeksiyonlarından sonra mastitislerden sorumlu bir diğer önemli gruptur (Kumar ve ark., 2013). Streptokoklar içinde *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *S. uberis* gibi etkenler sıklıkla izole edilmektedir. Ayrıca atlarda solunum ve ürogenital sistemin de normal florasında bulunan, kısarak mastitisleri için yüksek prevalansa sahip *S. equi subsp. zooepidemicus*'a koyun ve keçi mastitislerinde rastlanmış ve yüksek mortaliteye sahip olduğu bildirilmiştir (Las Heras ve ark., 2002).

S. agalactiae kontagiyöz, *S. uberis* ve *S. dysgalactiae* ise çevresel etken sınıfındadır. Fakat *S. dysgalactiae*'nin kontagiyöz özelliği olduğu da bilinmektedir (Guerreiro ve ark., 2013). *S. agalactiae* meme içi patojenler içinde diğer etkenlere göre daha fazla enfeksiyon oluşturmaktadır. Etkenin meme derisi ve çevrede kalma süresi sınırlıdır. Enfeksiyonun yayılmasında yetersiz hijyen koşulları ve çevre oldukça etkilidir. Etken genellikle klinik mastitislere yol açarken, subklinik mastitis olgularında da rapor edilmiştir (Contreras ve ark., 2003). Bunun yanı sıra keçilerde *S. agalactiae* spontan kronik mastitis etkeni olarak da bilinmektedir (White, 2007). *S. agalactiae* duktus laktiferusta çoğalır ve kanalı geçen etkenler lenf yolu ile meme lenf yumrusuna geçer (Keefe, 1997). *Streptococcus* spp.'lerin genel olarak memede apse meydana

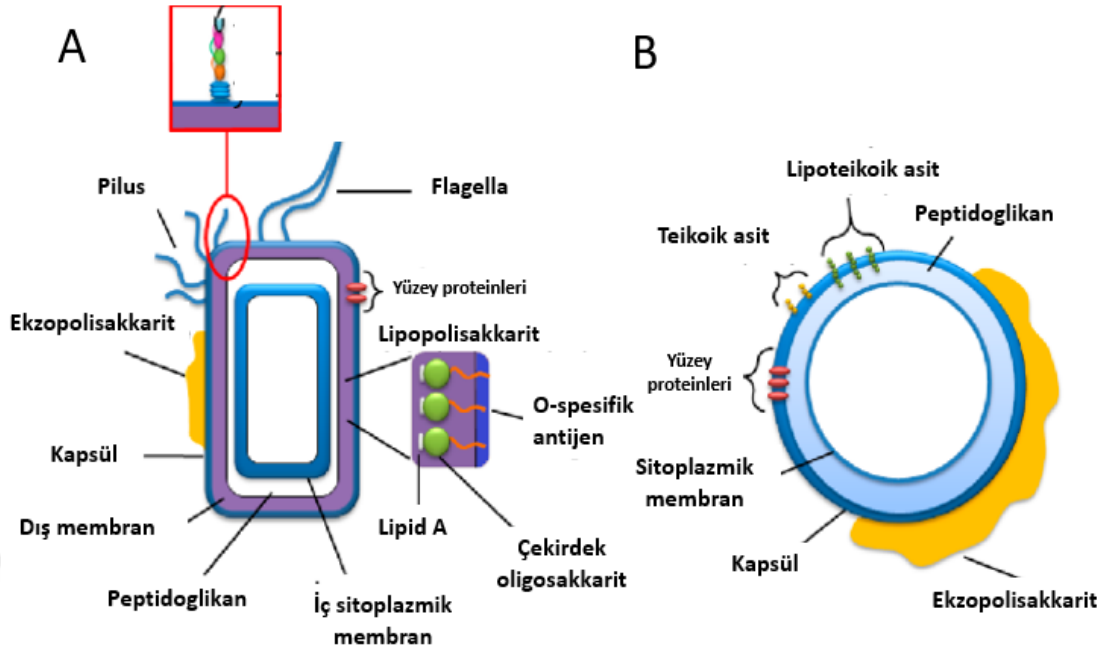
getirmediği, keçilerde sistemik problem oluşturmadığı ancak kronikleşen olgularda stromal proliferasyon ve fibrozis görülebileceği bildirilmektedir (Smith ve Sherman, 2009). *S. agalactiae* dışındaki diğer etkenler de genelde kronikleşebilen enfeksiyonlardan sorumludur (White, 2007).

2.5.3. Koliform Mastitisleri

E. coli, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp. gibi etkenleri içinde bulunduran bu grup, Gram negatif ve çubuk şeklindedir. Sığırlara kıyasla küçük ruminantlarda daha az sıklıkta görülmektedir. Etken genelde sporadik ve klinik mastitislere yol açar (Menzies, 2017; Smith ve Sherman, 2009). Bazen klinik belirtiler gelişerek gangrenli bir meme yapısına kadar gider. Akut olgularda klinik işaretler anoreksi, ateş, sarımsı veya kırmızımsı sulanmış süt şeklinde görülür. Etkilenen gangrenli meme bezleri ılık, ağrılı ve şişmiştir (Koop ve ark., 2016; Smith ve Sherman, 2009). *Koliform* mastitislerde klinik semptomlar Gram negatif bakteri hücre duvarından salınan endotoksin ile ilişkilidir (Hogan ve Smith, 2003).

Endotoksin ve lipopolisakkarit (LPS) *E. coli* suşlarının patojenitesinde önemli rol oynayan faktörlerdendir. Birçok Gram negatif bakteri suşu, kapsüler polisakkarid veya O-spesifik polisakkarid biçiminde yapısal olarak benzersiz polisakkarit yapılarını, LPS'lerden eksprese eder. Lipopolisakkarit üç bölümden oluşan bir moleküldür. Bu moleküller, aynı türler içinde bile yüksek yapısal çeşitlilik oluşturabilen ve bakteri hücre yüzeyinin %75' ini kaplayan lipid A, çekirdek oligosakkarit ve O-spesifik antijendir (Şekil 2.4). O-spesifik polisakkarit immünojeniktir (Flannery ve ark., 2015).

Koliform bakteriler normalde kolon florasında bulunur. Zaten bu nedenle *koliform* ismini almışlardır. Çevresel mastitisler grubunda yer alan *koliform* etkenler hayvanların gübresinde, toprakta, kirli sularda ve altlıklarda bulunur. *Klebsiella* ve *Enterobacter* gibi türler ise toprakta, suda, talaşta özellikle düz kesilmiş talaşların altlık olarak kullanıldığı işletmelerde sıklıkla bulunur (Baştan, 2013).



Şekil 2.4. (A) Gram negatif ve (B) Gram pozitif bakterilere ait hücre duvarı ve yapıları (Flannery ve ark., 2015).

White ve Hinckey (1999), Connecticut ve Rhode Adaları'nda süt kalite programlarında 8 yıl boyunca kayıt altında tutulan ve çoğunluğunu Nubian ve Saanen keçilerinin oluşturduğu 2911 örnekte çalışmışlardır. Klinik ve subklinik mastitis oranını %36.4 olarak belirlemişlerdir. Mastitis prevalansı türler arasında; non-hemolitik stafilokoklar %38.2, *S. aureus* %11, *Streptococcus* spp. %4.1 olarak tespit edilirken, *E. coli* %1.6 ve *Pseudomonas* spp. %1.2 oranında belirlenmiştir. Örneklerin %43.9'unda ise etken izole edilememiştir.

2.5.4. *Trueperella pyogenes* Mastitisleri

Gram pozitif, basil görünümlü, fakültatif anaerobik bir etkidir. Etkenin isimlendirilmesinde *Corynebacterium pyogenes*, *Actinomyces pyogenes* ve *Arcanobacterium pyogenes* gibi isimler kullanılmıştır (Hadimli ve ark., 2010). Kullanılmakta olan güncel adı ise *Trueperella pyogenes*' dir (Ishiyama ve ark., 2017). *Trueperella pyogenes* çok sayıda apse içeren memelerden izole edilir. Meme başı veya meme derisi yaraları etken için predispozisyon yaratan faktörlerdendir (Smith ve

Sherman, 2009). Genellikle subklinik seyirlidir ve SHS’de çok az bir farklılık meydana getirir (Contreras ve ark., 2003).

2.5.5. *Brucella* Mastitisleri

Etken zoonotik özelliğinden dolayı halk sağlığı anlamında büyük önem taşımaktadır. *Brucella melitensis*, *Brucella abortus* subklinik interstisial lenfoplazmatik mastitise neden olur. Etken makrofajlar tarafından taşınarak meme lenf düğümüne geçer ve bu alanda lokal büyüme yapar (Meador ve ark., 1989).

2.5.6. *Listeria* Mastitisleri

Subklinik interstisial mastitislere neden olabilir. Doğal veya deneysel olgularda alveoler tahribat ve fibrozis görülür. *Listeria*, günümüzde gıda güvenliği perspektifleri açısından oldukça önemli bir konumdadır (Smith ve Sherman, 2009).

2.5.7. *Mannheimia haemolytica* Mastitisleri

Et ve yün amaçlı kurulmuş koyun işletmeleri ve bazı keçi işletmelerinde primer etken olarak *M. haemolytica* izole edilmektedir (Smith ve Sherman, 2009). Etken klinik veya subklinik mastitislere yol açmaktadır. Ruminantlarda üst solunum yollarından bazen de intestinal kanaldan izole edilebilir (Omaleki ve ark., 2011). Etkenin yavrulara geçişi kuzuların annelerini emmesi sırasında olur (Fragkou ve ark., 2011; Gougoulis ve ark., 2008). Etken meme derisinde, maviden siyah renge değişen görünümü ve nekrotik dokular ile karakterize gangrenöz mastitislere yol açabilir. *M. haemolytica* veya *S. aureus* tarafından oluşturulan gangrenöz mastitislere görünümünden dolayı (blue bag) mavi kese olarakta isimlendirilmektedir (El-Masannat ve ark., 1991; Jones, 1985).

Deneysel olgularda inokulasyondan 12 saat sonra klinik işaretler rektal ısıda artış, memede genişleme ve sertleşme, ağrı ve ödem şeklindeyken, sistemik olarak anoreksi, depresyon, taşipne ve yüksek ateş görülür. Sütün görünümü inokulasyonun erken evresinde pıhtılı iken daha sonraki evrelerinde sulu sarı, kahverengi bir içerik halini alır (Omaleki ve ark., 2011).

2.5.8. *Pseudomonas* Mastitisleri

Pseudomonas aeruginosa koyun ve keçilerde klinik seyirli, gangrenöz karakterde mastitisler oluşturabilen, sporadik mastitislere yol açmaktadır. Hastalığın oluşumunda birçok çevresel faktör etkilidir (Leitner ve Krifucks, 2007). Enfeksiyon, sağım hijyenine dikkat edilmemesi, kontamine sular, ıslak altlıklar, kontamine teat-dipping solüsyonları ve uygun olmayan meme içi tedavi prosedürleri ile ilişkilidir (Contreras ve ark., 2003). Kelly ve Wilson (2016), *P. aeruginosa* saptanan 2 keçide bulaşma kaynaklarını araştırmış ve yatak alanları, memeleri yıkamak için kullanılan hortum, meme daldırma solüsyonları ve meme daldırma kaplarından farklı örnekler almışlardır. Çalışma sonunda enfeksiyon kaynağı olarak meme daldırma solüsyonu ve meme daldırma kaplarını sorumlu tutmuşlardır. Daldırma solüsyonunun su, sıvı sabun ve birkaç farklı esansiyel yağdan (çay ağacı, lavanta ve nane) oluştuğunu kaydetmişlerdir. Ayrıca konvansiyonel olmayan yöntemlerle hazırlanan meme daldırma solüsyonlarının kontaminasyonunun ciddi mastitis riski oluşturabileceğini belirtmişlerdir.

2.6. Mastitise Neden Olan Viral Etkenler

Küçük ruminant mastitislerinden sorumlu viral etkenler içerisinde Visna – Maedi Virus (VMV) ve Caprine Arthritis Ensefalitis Virus (CAEV) bulunmaktadır. Bu etkenler küçük ruminant lentivirusları olarak bilinirler. Kronik yangısal değişikliklerle birlikte eklem beyin, akciğer ve meme dokusunda dejeneratif lezyonlara neden olurlar (Alpay ve Yeşilbağ, 2009).

2.6.1. *Caprine Arthritis Encephalitis Virus* (CAEV) Mastitisleri

Caprine arthritis encephalitis virus, *Retroviridae* ailesinin *Lentivirus* genusuna bağlı bir RNA virusudur (Blacklaws ve ark., 2004). Virus yaşlı hayvanlarda kronik pnömoni ve karpal artrit, genç hayvanlarda ensefalitis ve memede sertleşme ile karakterize induratif mastitise yol açar. İnduratif formda keçilerde meme bezlerinde diffuz sertlik, sert nodüllerin oluşumu ve meme yarımalarında asimetri görülür. Bazı

kaynaklarda, memede oluşan diffuz sertlik dolayısıyla (hard-bag) sert kese mastitisi olarak nitelendirilmektedir (Gregory ve ark., 2009; Yapıcı ve ark., 2013).

Etken ayrıca persiste enfeksiyonlara da neden olmaktadır. Bu da hastalığın yüksek prevalansa sahip olmasında önemli rol oynamaktadır. Virus yavrulara kolostrum, enfekte hayvanlardan diğer hayvanlara temas, solunum, seksüel aktivite sırasında da intrauterin veya semen yoluyla geçebilir. Bu yüzden hastalığın ekonomik boyutu yanında sık sık salgınlara yol açması ve eradikasyonunun zorluğu göz önünde bulundurulmalıdır (Leitner ve ark., 2010; Yapıcı ve ark., 2013).

Hastalık meme ve artritisi formu ile birlikte de seyredebilir. Tariba ve ark. (2017), Hırvatistan'da üretim çiftliklerinde bulunan 808 Fransız Alp keçisinden subklinik mastitislerin tespiti için süt örnekleri; serolojik testler için ise kan örnekleri alınmış ve klinik olarak artritisi bulunan keçileri kayıt altına almışlardır. Keçilerin toplam %53.72'sinde serolojik olarak CAEV pozitif bulunmuş, %23.08'inde ise CAEV ile enfekte olmuş subklinik mastitis tespit edilmiştir. Örneklerin %22.47'sinde ise klinik artritisi olduğu, %16.95'inde ise hem CAEV enfeksiyonu hem de klinik artritisin birlikte bulunduğu gözlenmiştir. Ayrıca seropozitif tüm örneklerde ise laktasyon süresi, laktasyon süt verimi, toplam süt yağ, protein ve laktoz miktar ve oranlarında önemli bir düşme olduğu görülmüştür.

2.6.2. *Visna-Maedi Virus Mastitisleri*

Etken, *Retroviridae* ailesinin *Lentivirinae* alt grubunda yer alan RNA virusudur. *Visna-Maedi Virus*'un, *Caprine Arthritis Encephalitis*'in etkeni olan *Caprine Lentivirus* ve *Human Immunodeficiency Virus tip 1* ile aralarında antijenik bir yakınlık vardır (Yavru ve ark., 2012).

Visna-maedi virusu'nun koyunlarda klinik belirtileri ülkeden ülkeye farklılık gösterir. Etken beyinde (*visna*) ve akciğerde (*maedi*) lezyonlar oluşturabilir. Raporlara göre sütte bir değişme olmaksızın, memede sertleşme ile birlikte induratif mastitis ortaya çıkar. İnduratif mastitis nedeniyle ölen kuzular ekonomik problem yaratmaktadır (Scott, 2009).

2.7. Mikoplazma Mastitisleri

Kontagiyöz agalaksi; koyun ve keçilerde *Mycoplasma agalactiae* tarafından oluşturulan akut, subakut, kronik seyirli olabilen; mastitis, keratokonjunktivitis, artrit ile karakterize ve abortla sonuçlanabilen bir hastalıktır. Kontagiyöz agalaksi; Avrupa, Asya, Afrika ve sıklıkla Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde görülmektedir (De La Fe ve ark., 2005). Süt kesen hastalığı olarak tanımlanan enfeksiyon sırasında etkenler meme, eklem ve gözlere yerleşir. Haftalarca süt, idrar, dışkı, göz ve burun akıntılarıyla yayılır. Enfeksiyon ayrıca solunum yoluyla da bulaşmaktadır. Enfeksiyona bağlı olarak septisemik bir tablo ve genç hayvanlarda ölümler gözlenebilir. *Mikoplazma* mastitisli sütlerde, ayrı bir şekilde yüzen granüler yapılar ve yeşil-sarı sulu bir sıvı görülür (Smith ve Sherman, 2009). Mastitis genelde bilateral olarak şekillenirken memelerde sıcaklık artışı, şişme, ağrı, meme lenf düğümlerinde hipertrofi vardır. Zamanla sertleşen memelerde ilerleyen dönemlerde atrofi görülür. Abort sporadik veya salgınlar şeklinde olabilir. Bazen abort yapan dişilerde genital lezyonlar oluşur (Contreras ve ark., 2003).

Kontagiyöz agalaksi'ye *M. capricolum* subsp. *capricolum*, *M. putrefaciens* ve *M. mycoides* subsp. *mycoides* eşlik edebilir (Madanat ve ark., 2001). Etken, klinik belirtiler ortadan kalkana kadar süt ile bir yıl süreyle atılabilmekte ve bir yıldan fazla vücutta kalabilmektedir (Göçmen ve ark., 2015).

Hastalığın morbidite ve mortalite oranı yüksektir. Bazen sürünün tamamı enfekte olabilir (Da Massa ve ark., 1992). Kinde ve ark. (1994), toplam 600 hayvan bulunan bir keçisi sürüsünde, aniden başlayan artrit / poliartrit, klinik mastitis ve ani ölümlerle karakterize bir hastalık vakasında, nekropsi sonrası doku örnekleri ve süt toplanmış, mikrobiyolojik inceleme sonucunda enfeksiyöz ajan olarak *Mycoplasma agalactiae* ve *M. mycoides* subsp. *mycoides* (caprine biyotip) izole edilmiştir. Üç haftalık bir süre boyunca, 90 baş keçi (%15) artrit / poliartrit ve mastitis nedeniyle ölmüş veya sürüden çıkarılmıştır. *M. mycoides* subsp. *mycoides* ile enfekte keçilerde yapılan nekropsi sonucunda memelerde purulent akıntı, genişlemiş meme lenf düğümleri, karaciğer ve dalak büyümesi görülmüştür.

2.8. Keçilerde Mastitisin Tanısı

Mastitislerin tanısı; memenin ve sütün klinik, kimyasal, fiziksel, hücresel ve mikrobiyolojik muayeneleri ile konulmaktadır. Ancak subklinik mastitislerde tanının konulabilmesi klinik mastitislerdeki kadar kolay değildir. Memede ve sütte görülebilen klinik değişikliklerin olmaması, daha detaylı tanı yöntemlerini gerekli hale getirmektedir (Pir Yağcı ve Kaymaz, 2006). Mastitislerin teşhisinde bakteriyolojik muayene (Sanchez ve ark., 2004), klinik muayene (Marogna ve ark., 2010), kan, süt ve doku örneklerinin alınması, somatik hücre sayımı (Mc Dougall, 2001; Persson ve ark., 2015), sütün elektriksel iletkenliği (Romero ve ark., 2012), görüntüleme tekniklerinden olan endoskopi (Kiossis ve ark., 2012) ve ultrasonografi (Fasulkov, 2012; Lazaridis ve ark., 2012), enzimsel ve biyokimyasal parametreler (Leitner ve ark., 2004), infrared termografi (Polat ve ark., 2010), sütte sitokin tespiti (Riollet ve ark., 2000; Sordillo ve Peel, 1992) ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) (Göçmen ve ark., 2015) kullanılan tanı yöntemlerindedir.

2.8.1. Klinik Muayene ve Tanı

Akut mastitis olguları ani başlayan ağrı, sıcaklık, şişlik, kızarıklık ve etkilenen memelerde süt sekresyonunda bozulma ile ortaya çıkabilir. Sıklıkla rastlanan klinik belirtiler içerisinde pıhtılaşmış, taneciklenmiş veya sulanmış formdaki süt veya farklı anormal sekresyonlar bulunmaktadır. Etkene ve şiddetine bağlı olarak akut mastitis olgularında depresyon, halsizlik gibi sistemik değişikliklere ve hatta ölümlere rastlanabilir (Shearer ve Harris, 1992). Etkilenen meme yarımı tarafındaki ayakta topallık görülebilir. Bu durumun nedeni; memedeki hassasiyete bağlı olarak, hayvanın ayağını yan tarafa doğru açarak yürümesi ve meme ile bacağına birbirine olan temasından kaçınmasıdır (Smith ve Sherman, 2009).

Memedeki değişiklikler, inspeksiyonda ve palpasyonda fark edilebilen değişiklikler olarak sınıflandırılabilir. İnspeksiyonda fark edilebilecek değişiklikler; meme üzerinde bulunan püstüler yapılar, keratoz şişkinlikler, kutenöz lezyonların dış yapısındaki sert yara kabukları, ülserler, nodüller, apseler ve kızarıklıklar olabilir. Palpasyonda lokal ısı artışı, ağrılı meme lobları, kistler ve şişmiş lenf yumruları

hissedilebilir. Ödemli, sklerotik, atrofik meme bezlerine rastlanabilir ve buna bağlı olarak memede süt görülmeyebilir. Sütün makroskopik görüntüsünde ise sütte pıhtı, irin, hemoroji ve seröz akıntıya rastlanabilir (Marogna ve ark., 2010). Sütün görünümü bazen sulanmış, kahverengi veya sarımsı renkte olabilir (Ameh ve ark., 1993). Ayrıca sütte hava baloncukları da bulunabilir (Smith ve Sherman, 2009). Klinik vakaların tanısında her zaman ısı artışının olması beklenmemelidir. Eğer meme başı soğuk ve ödemli; süt sekresyonu kanlı ve sulu ise gangrenöz mastitisler akla gelmelidir (Ribeiro ve ark., 2007).

2.8.2. Mikrobiyolojik Muayene ve Tanı

Mastitislerin tanısında kullanılan mikrobiyolojik kültür yöntemi altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir (İlhan ve ark., 2011). Mastitislerin tanısı amacıyla süt örneklerinin toplanması sırasında, Uluslararası Mastitis Konseyi (UMC) prosedürleri dikkate alınmalıdır. Buna göre süt örnekleri alınmadan önce meme ve meme başlarının temizliği ve dezenfeksiyonu çok iyi yapılmalıdır. Aksi takdirde kontaminasyonlar yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. Örnekler üzerine, yazısı çıkmayan bir kalem ile ilgili meme lobunu tanımlayacak ifadeler yazılmalıdır. Örnek, steril cam veya plastik bir tüpe alınmalıdır. Örnek alma sırasında meme başları kirli ise önce temiz su ile yıkanmalıdır. Temizlendikten sonra kurutulmalıdır. İlk birkaç sıkım süt dışarı alınmalıdır. Meme başı önce bir dezenfeksiyon solüsyonuna daldırılmalı yaklaşık 30 saniye bekletildikten sonra kağıt havlu ile silinmelidir. Meme uçları %70'lik alkol ile daire şeklinde temizlenmelidir. Süt örneği 45 derecelik açı ile tutulan tüpe tek sıkımda alınmalıdır. Alınan örnekler dik bir şekilde korunmalıdır. Hızlı bir şekilde +4°C'ye düşürülmelidir. Eğer örneklerin mikrobiyolojik analizi daha sonra yapılacak ise 72 saat +4°C'de saklanabilir. Belirtilen sürelerin dışında saklanacak olan numuneler ise -20°C'de 1-2 hafta içinde laboratuvar teşhisine gönderilmelidir. Bir başka dikkat edilmesi gereken nokta ise antibiyotik kullanımına bağlı sütte rezidüe antibiyotik bulunması dolayısıyla yanlış negatif sonuç alınmasıdır (Baştan, 2013; Hulsen ve ark., 2016). Örnek alınımı sırasında uygulanan oksitosin mikrobiyolojik sonuçları etkilememektedir (Fragkoua ve ark., 2013).

Mikrobiyolojik örneklemeler sırasında örneklerin sağım öncesi veya sağım sonrasında alınması konusunda farklı türlerde çalışmalar yapılmıştır (Sanchez ve ark., 2004). Ekonomik ve pratik olması açısından genellikle mikrobiyolojik teşhis amaçlı örnekler alınmaktadır. Bu amaçla doğru pozitif sonucun alınmasında sağım öncesi sütleri kullanılmaktadır (Contreras ve ark., 2007). Fakat Sanchez ve ark. (2004), 2268 bakteriyolojik kültürde yaptıkları çalışmada sağım öncesi ve sağım sonrası sütlerinin bakteriyolojik olarak analizlerini yapmışlardır. Sağım sonrası süt örneklerinin spesifitesini KNS'ler için %99.4, Gram negatif basiller için %99.9, *Streptococcus* spp. için %100, *Corynebacterium* spp. için %99.9 ve miks enfeksiyonlar için ise %100 olarak bulmuşlardır. Sağım öncesi örneklerde ise spesifite sırasıyla %96.6, 99.5, 99.7, 99.8 ve 99.8 olarak bulunmuştur. Sağım öncesi alınan süt örnekleri için yanlış pozitif sonuç daha fazla çıkmıştır. Bu yüzden mastitisin mikrobiyolojik yönden tanısının konulmasında sağım sonrası alınan örneklerin daha güvenilir olduğunu belirtmişlerdir.

2.8.3. Biyokimyasal Muayeneler

Mastitisli hayvanlarda kandan süte albumin geçişi olmaktadır. Ayrıca mastitis sırasında sodyum, klor ve bikarbonat geçişi de artar. Böylece sütün pH değeri yükselir ve bazikleşir (Pir Yağcı, 2008; Shinozuka ve ark., 2018). Memedeki yangı sırasında süte özgü birçok enzim aktivitesinde de değişiklik görülmektedir. Süt sentezi ile ilgili enzimlerde azalma, yapı reaksiyonu ile ilgili enzimlerde ise artma olmaktadır (Pir Yağcı, 2008).

2.8.3.1. Sütün Elektriksel İletkenliği

Mastitislerde, meme dokusunun damar geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak sütün iyonik bileşimi de farklılaşmaktadır (Pir Yağcı, 2008). Meme enfeksiyonlarının teşhisinde erken dönem tanı yöntemi olarak kullanılabilir. Sütün elektrik iletkenliği elektrokondüktimetre ile ölçülür. Sütün elektriksel iletkenliğini başlıca sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), klor (Cl) iyonlarının

konsantrasyonu etkiler (Fragkoua ve ark., 2013; Romero ve ark., 2012). Genel anlamda sütün elektriksel iletkenliği temel olarak Na ve Cl iyonlarındaki değişim sonucunda görülmektedir (Atasever ve Erdem, 2008). Mastitis sırasında sütte Na ve Cl iyonlarının artışı sütün elektriksel iletimini de artırır (Tangorra ve ark., 2010). Tanı için hayvanların sütlerindeki iletkenlik değerleri varyasyonları gibi spesifik algoritmalar kurulur. Meme bezleri arasındaki varyasyonları içeren günlük değişikliklere dikkat edilmelidir (Diaz ve ark., 2012; Fragkoua ve ark., 2013). Diğer bir dikkat edilmesi gereken nokta ise sütün elektriksel iletkenliğinin; sütün bileşimi, miktarı ve ısısı, hayvanın ırkı, mevsim, bakteriyel flora, laktasyon dönemi, sağım sıklığı, örneklerin sağım öncesinde veya sonrasında alınmış olmasına göre farklılık göstermesidir (Pir Yağcı, 2008, Tangorra ve ark., 2010).

2.8.4. Meme ve Meme Kanalının Görüntülenmesi ve Tanı Yöntemleri

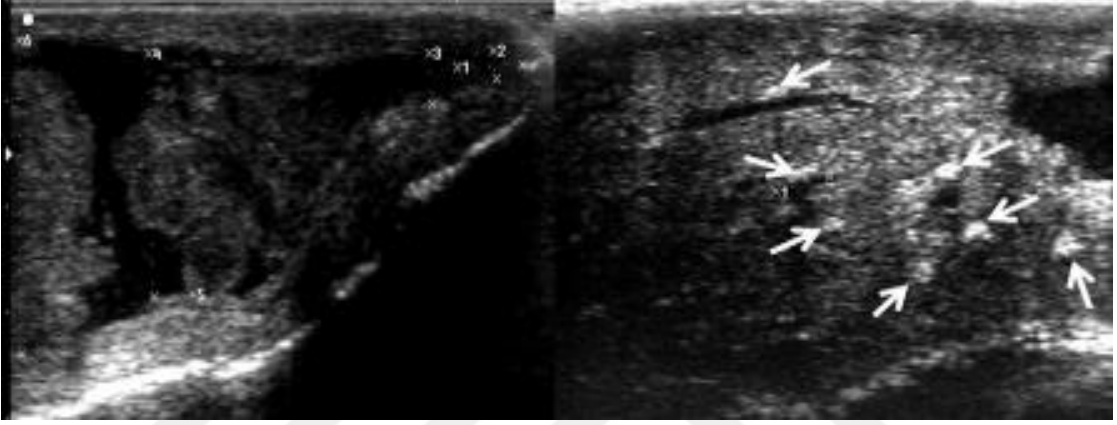
2.8.4.1. Memenin Ultrasonografisi

Meme bezleri ve meme kanalındaki değişikliklerin belirlenmesi ve takip edilmesinde ultrasonografi kullanışlı bir metottur. Yöntem ile meme yapısı hakkında bilgi alınırken, uygulamanın non-invazif, non-iyonize, hızlı ve ağrısız olması avantaj sağlamaktadır (Fasulkov, 2012; Fragkoua ve ark., 2013).

Meme başının ultrasonografik yöntemle görüntülenmesi esnasında görüntü kalitesini geliştirmek için meme başı su ile dolu plastik bir kaba daldırılarak muayene edilebilir. B mod ultrasonografi ve vertikal yönlü görüntü taraması ruminantlarda sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Su banyosunun dışında meme paranzimine ve meme başına direkt probun teması yoluyla da görüntü alınabilir (Fragkoua ve ark., 2013). Muayene için 3.5-12.0 MHz frekanslı linear veya sektör proplar kullanılır. Meme bezinin ultrasonografisi ile fibröz doku, hematoma, apse, granülom, stenoz, yangısal reaksiyon, süt taşları ve yabancı cisim gibi durumların tanısı konulabilmektedir (Lazaridis ve ark., 2012).

Fasulkov ve ark. (2015), deneysel olarak *S. aureus* kaynaklı mastitis oluşturdukları 6 keçide histopatolojik ve ultrasonografik incelemeler yapmışlardır.

Meme başları vertikal, meme sisternası ise horizontal olarak 12 MHz frekansta görüntülenmiştir. Ultrasonografi ile mastitis sırasında meme başı kanalının uzunluğu, meme kanalının çapı, furstenberg rozetinin içinde bulunduğu alanın çapı, meme başı sisternasının uzunluğu, meme başı duvarı kalınlığı, meme başı ve bez sisternası arasındaki meme başı sisternasının çapı, meme paraşiminde bulunan laktiferus kanalının çapı tayin edilmiştir. Bu çalışmada mastitis oluşturulan grup ve kontrol grubu arasında farklı saatlerde istatistiksel olarak önemli değişiklikler bulunmuştur (Şekil 2.5).



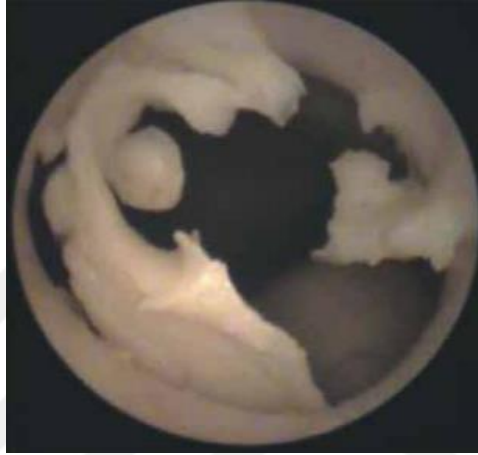
Şekil 2.5. Keçilerde meme başı ultrasonografisi ve enfeksiyon sonrası 72. saatte meme paraşiminde çoklu hiperekoik görüntü (Fasulkov ve ark., 2015).

Ultrasonografi subklinik mastitis tanısını desteklemek için de kullanılabilir. Ayrıca, koyunlarda memenin, özellikle süperficial inguinal lenf nodülünün ultrasonografik muayenesi, subklinik mastitisin değerlendirilmesine büyük ölçüde yardımcı olmaktadır. Fakat ultrasonografinin SHS ve CMT gibi farklı tanı teknikleri ile birlikte uygulanması daha doğru sonuç vermektedir (Hussein ve ark., 2015).

2.8.4.2. Memenin Endoskopisi

Meme başı lezyonlarının teşhisinde meme endoskopisi çok sık kullanılan bir yöntem değildir. Muayene tercihen oksitosin enjeksiyonu ile birlikte, sedasyon veya lokal anestezi altında yapılır. Endoskopik muayeneden önce meme başları dezenfekte edilir. Dezenfektan olarak klorheksidin veya etanol kullanılır. Povinidon iyot endoskop kamerasına zarar verebileceği için tercih edilmez (Fragkoua ve ark., 2013). Endoskopi tekniğinin avantajı eş zamanlı bir şekilde meme başı ve meme paraşiminin bir

bölümünün görüntülenebilmesidir. İşlem deneyimli bir personel tarafından yapılmalıdır. Yöntem meme kanalından meme paranzimine etken taşınması yönüyle risk oluşturmaktadır (Fragkou ve ark., 2007). Kiossis ve ark. (2012), toplam 510 keçi meme yarımının endoskopi ve histolojisi üzerine yaptıkları bir çalışmada, 82 meme lobunda anormal görüntü saptamışlar ve en önemli bulgu olarak 66 meme lobunda, meme başı sisternasında nodüler proliferasyon ve kalınlaşma olduğunu belirtmişlerdir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Meme kanalının endoskopisinde nodüler proliferasyon ve protrüzyon (Kiossis ve ark., 2012).

2.8.5. Süt Somatik Hücre Sayısının Belirlenmesi

Meme içerisine giren ve çoğalan patojene yanıt olarak, kandan çok sayıda lökosit meme dokusuna girer. Bu sırada lökositler meme dokusunda çoğalmaya başlayan patojeni meme dokusundan uzaklaştırmak ve oluşan yangı sonucu ortaya çıkan atık ürünleri temizlemek amacıyla enfeksiyon bölgesine hareket ederler. Yangı bölgesine giden en önemli hücre tipi polimorf nükleer lökositlerdir (PMNL). Bu hücreler yangının şiddetine göre artış gösterirler. Bu nedenle süttteki SHS, memedeki yangının derecesini gösteren önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir (Baştan, 2013). Sütte bulunan somatik hücreler; epitelyal hücreler, büyük skuamöz hücreler, epitel hücre döküntüleri ve çekirdeksiz hücreler, eritrositler, plazma hücreleri, kolostrum korpuskülleri ve lökositlerdir (Patır ve ark., 2012). Koyun ve ineklerde enfekte olmayan sütlerde baskın

hücre makrofajlar iken, keçilerde enfekte ve enfekte olmayan sütlerde baskın hücrelerin her iki durumda da nötrofiller olduğu kaydedilmektedir (Paape ve ark., 2001).

Küçük ruminantlarda SHS'nin bilinmesi sütün karakteristik özelliklerini değerlendirme, hijyen ve enfeksiyonların kontrolü, süt kaybına bağlı ekonomik problemler açısından önem taşımaktadır. Ayrıca SHS süt kalitesinin değerlendirilmesi ve süt fiyatlarının belirlenmesi açısından da önemli bir göstergedir (Ljutovac ve ark., 2007). Meme içi enfeksiyonlar SHS'de artış ile doğrudan ilişkilidir (McDougall ve ark., 2001).

Patolojik varyasyonların etkisinin yanında, non-patolojik varyasyonlar SHS'yi önemli derecede etkilemektedir (Tablo 2.2). Koyun sütlerinde bu varyasyon 40.000-100.000 hücre/ml düzeyindeyken, sütçü keçilerde bu değişim 1.000.000 hücre/ml seviyesinin üstüne çıkmaktadır (Ljutovac ve ark., 2007; Souza ve ark., 2012). Non-patolojik faktörler içinde doğum, laktasyon dönemi, tür, mevsim, süt üretimi, yavrulama sayısı, sağım sıklığı, sağım şekli, östrus, aşılama, transport, kolostrum gibi faktörler sayılabilir (Baron-Bravo ve ark., 2013; Souza ve ark., 2012). Ayrıca sürü yönetimi ile ilgili olarak emen yavru sayısı, stres ve diyet değişiklikleri de SHS'de ani değişimlere yol açan faktörlerdendir (Bergonier ve ark., 2003). Yavrulama sezonunda da SHS üzerine etkisi rapor edilmiştir (Fahr ve ark., 1999).

İnek sütü endüstrisinde yasal SHS limitleri ülkelere göre değişmektedir. Sırasıyla bu değerler Almanya, Kanada, ABD ve AB' de 1×10^5 , 5×10^5 , 7.5×10^5 ve 4×10^5 hücre/ml'dir (Richoux ve ark., 2014; Zajac ve ark., 2016). Türk Gıda Kodeksi 'Çiğ Süt ve Isıl İşlem Görmüş Sütler Tebliği (2000/6)'ne göre, ısıl işlem görmüş içme sütü, süt ürünleri ve süt bazlı ürünlerin üretiminde kullanılacak çiğ inek sütlerinin ml' sinde 100.000'den az toplam bakteri ve 500.000'den az SHS içermesi zorunlu kılınmıştır (Patır ve ark., 2012). Keçilerde ise Avrupa Birliği Ülkeleri'nde SHS'nin yasal bir limiti henüz olmamasına rağmen, Amerika Birleşik Devletleri'nde bu limit 1.000.000 hücre/ml olarak belirtilmiştir (Cedden ve ark., 2002; Paape ve ark., 2001; Smith ve Sherman, 2009).

Barron-Bravo ve ark. (2013), aralarında Alpin, Nubian ve Saanen keçilerinin de bulunduğu 12 sütçü keçi işletmesinde 7 farklı türde yaptıkları çalışmada SHS'nin süt yağı, süt protein oranı ve süt verimine etkisini incelemişlerdir. Somatik hücre sayısı için tahmini bir skala oluşturulmuş ve 1-2-3 derece olarak numaralandırılmıştır. Alpin, Nubian ve Saanen ırkları için kullanılan somatik hücre skalasında seviyelerine göre süt verimindeki tahmini kayıplar sırasıyla %0.5-12.9, %0.4-29.1 ve %0.2-15.4 olarak bulunmuştur. Tahmin edilen süt yağı kaybı oranı sırasıyla %0.01-10.8, %0.5-7.6 ve %1.1-16.0'dır. Aynı ırklar için süt proteini tahmini kaybı sırasıyla %0.30-7.8, %0.5-7.2 ve %2.0-15.0 arasında bulunmuştur.

Tablo 2.2. Keçi sütlerinde somatik hücre sayısını etkileyen temel faktörler (Jimenez-Granado ve ark., 2014)

Yangıyla ilişkili faktörler	Enfeksiyöz etiyoloji	Bakteriler CAEV
Yangıyla ilişkili olmayan faktörler	Non- enfeksiyöz etiyoloji	Fiziksel ajanlar Kimyasal ajanlar
Yangıyla ilişkili olmayan faktörler	İç nedenler	Sağım arası süre Sağım sıklığı Günlük varyasyonlar Laktasyon dönemi Laktasyon sayısı Verimlilik İrk Üretim seviyesi Kızgınlık
Yangıyla ilişkili olmayan faktörler	Dış nedenler	Sağım şekli Beslenme Stres Mevsim Çiftlik sistemleri Olanak ve imkanlar
Diğer faktörler	Sayım metodları Depolama koşulları	

Keçi sütlerinde, inek ve koyun sütlerindeki merokrin salgı mekanizmasından farklı olarak, apokrin tabiatta salgı görülmektedir. Merokrin salgıda sitoplazma kaybı olmazken, apokrin salgıda hücreden bir miktar sitoplazma kaybı söz konusudur. Bu yüzden sitoplazmik partiküller fizyolojik olarak salgı hücrelerinin apikal kısmından sütün içine doğru saçılırlar. Bu partiküllerin çoğu nükleus içermemesine rağmen bazı partiküller nükleus içerebilir. Sitoplazmik partiküller süt somatik hücrelerine benzer boyuttadırlar. Bu partiküller mikroskopik sayımda somatik hücrelerden ayırt edilememektedir. Bu partiküllerin ortalama konsantrasyonu koyunlarda 15×10^3 ml iken keçilerde 150×10^3 ml'dir (Bergonier ve ark., 2003; Paape ve ark., 2001). Bu yüksek konsantrasyondan dolayı keçilerde SHS'nin belirlenmesinde kullanılacak olan yöntem daha önem taşımaktadır.

Somatik hücre sayısının belirlenmesinde çok sayıda yöntem vardır. California Mastitis Test, White Side Test, Elektronik sayım cihazları (Coulter Counter®, Fossomatic™), Pyronin Y-Methyl Green boyama, Methylen Blue boyama ile direkt sayım gibi yöntemler kullanılmaktadır. Doğrudan mikroskopik yöntemle yapılan somatik hücre sayımlarında Methylen Blue boyama yöntemi International Dairy Federation (IDF) tarafından tavsiye edilen referans metottur (Contreras ve ark., 2007; Fragkoua ve ark., 2013). Amerika'da ise referans metot Pyronin Y-Methyl Green boyama yöntemidir (Contreras ve ark., 2007; Haenlein, 2002). Pyronin Y-Methyl Green boyama yönteminde Methyl Green DNA için spesifik iken, Pyronin Y RNA için spesifiktir. Kromozomlar mavi-eflatun renkte boyanırken, sitoplazmik partiküller ve epitel hücrelerinin sitoplazmaları kırmızı renkte boyanır (Smith ve Sherman, 2009). Böylece, sitoplazmik partiküller DNA içermediğinden dolayı somatik hücrelerden ayrılabilir (Haenlein, 2002).

Tıp tanı alanında flow sitometri ile yapılan somatik hücre çalışmaları son zamanlarda oldukça ilerlemiştir. İmmüno Floresan ve akış sitometrisi kombinasyonu spesifik antikolar kullanılarak hücre tiplerinin belirlenmesine olanak tanınır. Akım sitometrisi hücre ayırma teknolojileri farklı hücreleri daha kesin bir şekilde saptayarak ayırır. Klasik mikroskop incelemesi ile kıyaslandığında akış sitometrisi, SHS'lerin belirlenmesine ve SHS tiplerinin daha az örnekle ve daha az zamanda tanımlanmasına

olanak sağlar. Böylece SHS'lerin karakterize edilmesine ve rollerinin belirlenmesine izin verir (Azkur ve Aslan, 2012).

Genel laboratuvar uygulamasında, rutin SHS belirlemesi için akış sitometrisine dayalı bir enstrümantal florooptik elektronik yöntem kullanılır (Zajac ve ark., 2016). Örneğin; flow-sitometri ve immunflorosan yöntem kombinasyonu olan Fossomatic™, bir süt örneğindeki somatik hücreleri, akış sitometrisi adı verilen bir işlem kullanarak sayar. Bu işlemde süt ve boyama çözeltisi karışımı, DNA içeren lekeli hücrelerin spesifik bir dalga boyunun ışığına maruz kaldığı bir akış alanından geçirilir. Boyanan hücreler bu ışığa maruz kaldığında kaydedilen floresan ışık sinyalleri yayarlar (Kanev ve Muranlı, 2016). Fossomatik metotta hücre çekirdeğindeki DNA'ya spesifik olarak bağlanan boyalar kullanılarak somatik hücre sayımı gerçekleştirilir." Epitelyal hücreler ve lökositler sayılırken sitoplazmik partiküller sayılmamaktadır (Smith ve Sherman, 2009). DNA, acridine orange (AO), etidyum bromür (EtBr) veya propidyum iyodür (PI) veya syto 13 gibi floresan boya ile boyanır (Pelvan ve Unluturk, 2015). Fossomatik yöntemde sütün depolaması, değerlendirilme ısı, koruma sıcaklığı SHS'yi önemli düzeyde etkiler. Bu nedenle koruyucu amaçlı süte bromopol veya azidol gibi koruyucu maddeler katılabilir (Contreras ve ark., 2007; Sanchez ve ark., 2005). Coulter Counter® yönteminde ise elektronik bir göz ile sütün akımı sırasında sayım yapılır. Partikül çapları sayım için önemlidir. Sitoplazmik partiküllerle, lökositler ile aynı boyutta oldukları için sonuç keçi sütlerinde yüksek çıkabilir (Smith ve Sherman, 2009).

California mastitis test, SHS'nin indirekt yolla, zaman kaybı yaşamadan, alınan süt örneğinin hayvanın yanında değerlendirilmesine olanak sağlayan, ucuz ve hızlı bir yöntemdir (McDougall ve ark., 2001). California mastitis test reaktifleri, içerisine Ph indikatörleri eklenmiş reaktiflerdir. Süt içerisine reaktif eklenip, karıştırıldığında CMT reaktifleri lökositlerin hücre duvarını oluşturan yağlarını parçalar ve lökositlerin hücre çekirdeğinde bulunan DNA ile reaksiyona girerek jelatinöz bir yapı oluşturur. Süt içerisinde lökosit sayısı ne kadar fazla ise, o derece yüksek jel yapısı oluşturur (Baştan, 2013). Schalm ve ark. (1971), tarafından tanımlanan CMT'de, bromocresol ayracı ile sütte oluşan jel formasyonu subjektif olarak değerlendirilmiş ve reaksiyon skoru 0, şüpheli, 1, 2, 3 şeklinde beş derece ile ifade edilmiştir (Fthenakis, 1995; McDougall ve ark., 2001). Bazı kaynaklarda enfeksiyonun tanımlanması için koyunlarda eşik değeri 1

olarak rapor edilirken, keçilerde bu rakam 2'dir (Mishra ve ark., 2018; Souza ve ark., 2012).

Schaeren ve Maurer (2006), KNS ile enfekte olmuş meme yarımalarında CMT reaksiyonları ve meme enfeksiyonları arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. CMT skorlaması için 0 negatif; 1-2-3 ise pozitif olarak değerlendirilmiştir. Meme yarımalarının %20'sinden fazlası negatif CMT reaksiyonları göstermiştir. Öte yandan, kanıtlanmış bir enfeksiyon olmaksızın meme yarımalarından alınan örneklerin %25'i ise pozitif sonuç göstermiştir. Persson ve Olofsson (2011), ise 1,2,3,4,5 skalalı sistemde enfeksiyonun CMT'de tanımlanabilmesi için 2 ve üzeri değerleri kriter almışlardır.

Person ve ark. (2015), keçilerde yaptıkları bir diğer çalışmada, *S. aureus* ile enfekte olmuş sütlerin daha yüksek CMT değerine sahip olduğunu (CMT 4), enfekte olmamış meme yarımalarından alınan sütlerin ise CMT değerinin daha düşük sonuç verdiğini (CMT 2) belirtmişlerdir. KNS'ler ile enfekte olmuş yarımaların ise CMT skoru 3 olarak belirlenmiştir.

Perrin ve ark. (1997), laktasyonun farklı dönemlerinde bulunan 950 keçiden aldıkları süt örneklerinde CMT ve fossomatik tanı yöntemlerini kullanmışlar ve CMT sonuçlarına göre sütleri sırasıyla 0-negatif, 1-şüpheli, 2-pozitif, 3-şiddetli pozitif olarak gruplandırmışlardır. Çalışma verilerine göre CMT pozitif (2-3) örnekler, CMT negatif (0-1) örneklere göre daha fazla sayıda yanlış pozitif sonuç vermesi nedeniyle daha dikkatli ve homojen kullanılmalıdır sonucuna ulaşmışlardır. California Mastitis Test pozitif sütlerde bu testin güvenilirliğinin daha az olduğunu belirtmişlerdir. Bu testin geç laktasyon sütlerinde ve süt verimi az olan keçilerde daha dikkatli kullanılması gerektiğini kaydetmişlerdir.

Gülcü ve Öngör (2002), Elazığ bölgesinde özel bir mezbahane kesilecek 3044 koyun ve 608 keçiye klinik muayene ve CMT uygulaması yapmışlardır. Klinik mastitisli ve CMT pozitif 89 koyuna ait 133 ve 40 keçiye ait 67 meme yarımının mikrobiyolojik olarak incelemesi sonucunda koyunlarda %68.42, keçilerde ise %68.66 oranında mikrobiyolojik üreme görülmüştür. California Mastitis Test pozitif örneklerin %31.34'ünde ise bakteriyolojik etken izole edilememiştir.

Koltaş ve İlhan (2016), Van ve Hakkari yöresinde, 5 farklı işletmede bulunan klinik ve subklinik mastitisli keçilerde yaptıkları çalışmada, CMT pozitif 184 süt örneğinin 135'i (%73.3) bakteriyolojik kültür ile de pozitif sonuç verirken, 49'u (%26.7) negatif sonuç vermiştir. Kültür negatif örnekler ile, CMT pozitif sütler arasında istatistiksel farkın olduğu ($p<0.001$), ancak CMT'nin keçilerdeki subklinik mastitislerin ön teşhisinde yeterli düzeyde güvenilir sonuç vermediğini bildirmişlerdir.

Keçi sütlerinin içerdiği somatik hücre miktarının genellikle inek ve koyun sütüne kıyasla çok fazla olduğu, sağlıklı meme loblarından alınan örneklerde bile 1 ml sütte 1.000.000'un üzerinde somatik hücreye rastlandığı bildirilmektedir (Cedden ve ark., 2002; Ezzat Alnakip ve ark., 2014).

2.9. Keçilerde Mastitis Tedavisi

Küçük ruminantlarda mastitisin tedavisi iyi analiz edilmeli; hayvan başına ortalama tedavi giderlerinin yanında hastalığın sürü sağlığı ile ilişkisi konusunda da dikkatli davranılmalıdır. Koyun ve keçilerde uygulanan tedaviler, ineklerde kullanılan tedavilerden örnek alınarak uygulanmaktadır (Bergonier ve ark., 2003).

Yüksek süt verimli inekler kuruya çıkartılmadığı takdirde bir yıl boyunca sağlanabilmektedir. Keçilerde ise bu süre kuruya ayrılmadıkları sürece 24 aya kadar uzayabilir (Ergün, 2017). Laktasyon dönemi tedavisi için mastitislerin erken teşhisi hastalığın seyri açısından oldukça önemlidir. Perakut veya akut klinik mastitislerde ilk amaç hayvanın hayatını kurtarmaktır. Klinik olgularda tedavi düşünülüyor ise klinik bulgular fark edilir edilmez tedaviye başlanmalıdır. Etkenin türüne bağlı olmakla beraber olgunun gangrenöz forma dönebileceği unutulmamalıdır. Subklinik formdaki olgularda bakteriyel kültür veya somatik hücre sayımı yapılması ve enfekte olduğu belirlenen hayvanların sağıma en son alınması önerilmektedir (De Cremoux ve ark., 2001).

Mastitislerin tedavisinde amaç, patojen mikroorganizmaların bulunduğu bölgede, patojenin duyarlı olduğu bir antibiyotığın optimal konsantrasyonlarını yeterli bir süre sabit tutarak, patojeni meme dokusundan uzaklaştırmaktır. Bu yüzden

antibiyotik uygulaması sadece parenteral yolla, sadece meme içi yolla veya hem meme içi hem de parenteral yolla yapılabilir. Tedavinin başarısını, hayvanın laktasyon döneminin hangi aşamasında bulunduğu, meme dokusunda fibrotik kitle olup olmaması, memenin şişkinliği ve ödem derecesi, antibiyotiğin taşıt maddesinin fiziko-kimyasal özelliği etkilemektedir (Baştan, 2010). Doğruer ve ark. (2010), yaptıkları bir çalışmada hem meme içi hem de parenteral yolla uyguladıkları antibiyotiklerin daha hızlı ve daha etkin sonuç verdiğini belirtmişlerdir.

Koyun ve keçilerde parenteral uygulamalar sonrası çeşitli antibiyotiklerin farmakokinetikleri üzerine çalışılmıştır. *Staphylococcus* spp. türlerinin yol açtığı mastitis vakalarında, koyunlarda tek doz, deri altı yolla, tilmikosin (10 mg/kg) tedavisinin 5 gün içerisinde klinik semptomları azalttığı ve 5., 7., 9., ve 11. günlerde alınan süt örneklerinde bakteri izole edilmediği bildirilmiştir (Naccari ve ark., 2003). Tobramycin (25 mg/kg), apramycin (20 mg/kg) günde iki kez, damar içi yolla; enrofloxacin (5 mg/kg), norflaxacin (10 mg/kg) günde bir kez, kas içi yolla; tiamulin (25mg/kg) günde iki kez, kas içi yolla; florfenikol (20-25 mg/kg) günde 2 kez, damar içi veya kas içi yolla uygulanabilmektedir (Ziv ve Soback, 1989). Saha şartlarında betalaktam grubu antibiyotikler ve makrolitler kas içi yolla sıklıkla kullanılan antibiyotiklerdendir (Bergonier ve ark., 2003). Parenteral sülfonamidler, penisilinler, aminoglikozidler ve birinci kuşak sefalosporinler meme bezine kolayca penetre olamazlarken, makrolidler, trimetoprim, tetrasiklinler ve fluorokinolonların meme bezinde dağılımı daha iyidir (Baştan ve Salar, 2016)

Avrupa'da meme içi preparatların kullanımından sonra sütün kullanılabilmesi için uygulama sonrası en az 7 gün geçmesi yasalarla düzenlenmiştir (Bergonier ve ark., 2003). Buswell ve ark. (1989), laktasyon döneminde meme içi tedavi uygulanan koyunlarda, 12 saat aralıklarla 3 kez meme içi 200 mg amoksisilin + 50 mg klavulanik asit ve 10 mg prednizolon uygulaması sonucunda son uygulamadan itibaren, sütte 136 saat, keçilerde 112 saat sonra antibiyotik kalıntılarına rastlanıldığı bildirilmiştir.

2.9.1. Kuru Dönem Tedavisi

Kuru dönem tedavisinde amaç; enfekte memelerin bakteriyolojik tedavisinin yapılması ve doğabilecek yeni enfeksiyonlardan memeyi korumaktır (Bergonier ve ark., 2003). Kuru dönemde süttteki IgG düzeyi de gelecek nesil için önem taşımaktadır. Kuru dönemde antibiyotik kullanımına bağlı olarak laktasyondaki gibi süt kaybının olmaması ve kalıntı riski oluşturmaması kuru dönem tedavisinin avantaj oluşturan yanlarıdır. Fakat küçük ruminantlar için formülize edilmiş terapötiklerin bulunmaması dezavantajdır (Shwimmera ve ark., 2008). Bu yüzden saha şartlarında koyun ve keçilere, ineklerde kullanılan meme içi tüplerinden uygulanmaktadır. Genellikle saha şartlarında bir meme lobuna yarım tüp uygulaması yapılmaktadır. Eğer koyun ve keçilerde meme içi tüp uygulaması yapılacaksa bir meme yarımına bir tüp olacak şekilde uygulanması gerekir. Kullanılan kuru dönem preparatlarının 6 hafta boyunca memede kalıntısının olabileceği ve kalıntı süresinin kuru dönem süresi ile orantılı olması gerektiği unutulmamalıdır (Ergün, 2017).

Hernandez ve ark. (2015), Lacaune koyunlarında kuru dönemde meme içine 300 mg sefalopirin benzatinin uygulamışlardır. Bu amaçla 5981 koyunun kuru dönemini izleyen laktasyon dönemi verilerini kaydetmişlerdir. Toplam 2402 koyuna meme içi uygulama yapılmıştır. Kalan 3579 koyuna ise hiç bir uygulama yapılmamış ve kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Kuru dönem antibiyotik uygulanan grupta günlük süt verimleri istatistiksel olarak önemli derecede artmıştır ($p<0.0001$). Laktasyon dönemi SHS verilerine göre ise antibiyotik uygulanan grupta %50 daha az SHS'ye rastlanmıştır ($p<0.0001$).

Rovai ve ark. (2014), 94 baş sütçü koyun (Manchega, 47; Lacaune, 47) ve 20 baş keçide (Murciano-Granadina) kuru dönem tedavisinin mastitis insidensine etkisi üzerinde çalışmışlardır. Kuru dönemde bakteri varlığına göre koyunlar; enfekte olmayan ve tedavi edilmeyen, enfekte olmayan fakat tedavi edilen, enfekte olan ve tedavi edilen şeklinde gruplanırken; keçiler ise enfekte olan ve tedavi edilen, enfekte olmayan ve tedavi edilen olarak farklı gruplara ayrılmıştır. Kuru dönem tedavisi amacıyla 100 mg penethamate hydriodide, 280 mg benethamine penisilin ve 100 mg framycetin sülfat içeren meme içi tüp uygulaması yapılmıştır. Elde edilen verilere göre

koyunlarda enfekte olmayan ve tedavi uygulanmayan grupta yeni enfeksiyon oranı %20, enfekte olan ve tedavi uygulanan grupta ise %18 oranında bulunmuştur. Enfekte ve tedavi edilen grupta ise iyileşme oranı %84'tür. Keçilerde ise enfekte olmayan fakat kuru dönem tedavisi uygulanan grupta laktasyon sırasında alınan örneklerin hiç birisinde etken izole edilememiştir. Enfekte olan ve tedavi edilen grupta ise iyileşme oranı %67 olarak bildirilmiştir.

Baştan ve ark. (2015), ise 150 Saanen keçisi ve 900 süt örneğinde kuru dönem antibiyotikleri ve meme kaplayıcılarının etkisini araştırmışlar, bu amaçla bir gruba meme içi antibiyotik (200 mg sefalekssin monohidrat ve 250 mg neomisin sülfat), diğer gruba meme içi antibiyotik ile kombine olarak meme kaplayıcı uygulamışlardır. Bir grup ise kontrol grubu olarak bırakılmıştır. Her iki grupta da laktasyon döneminde kontrol grubuna göre SHS'nin istatistiksel olarak önemli derecede düştüğü görülmüştür.

2.10. Meme İçi Antibiyotik Uygulama Prosedürü

Bu prosedür ineklerdeki uygulama prosedürünün aynısıdır. Tedavi edilecek hayvana bir işaret konulmalıdır. Aksi takdirde tedavi edilen hayvan sağlıklı hayvanlar ile birlikte sağılır ve sütleri tank sütüne karıştırılabilir. Antibiyotik verecek kişi hijyen kurallarına dikkat etmeli ve eldiven kullanmalıdır. Meme kirli ise yıkanmalı ve kesinlikle kağıt havlu ile silinmelidir. Meme içine antibiyotik verilmeden önce meme başını uç kısmı %70'lik alkol ile silinmeli birkaç saniye kuruması beklenmelidir. Antibiyotik tüpünün kapağı çıkarılmalı ve tüpün uç kısmının herhangi bir yere değmemesine özen gösterilmelidir. Meme içine antibiyotik uygulandıktan sonra kanül çıkartılmalıdır. Daha sonra meme başının uç kısmı baş ve işaret parmağı arasında tutularak, meme başının uç kısmından yukarıya doğru antibiyotiğin bez sisternasına yayılması için masaj yapılmalıdır. Bu işlem esnasında tüpün kanülünün tamamen meme başına sokulmasından kaçınılmalıdır. Eğer kanül tamamen sokulacak olursa meme başı kanalı, keratinize doku zarar görecektir ve bu da mastitis riskini arttıracaktır. Bu işlemler tamamlandıktan sonra meme başları dezenfektan solüsyona daldırılmalıdır (Baştan, 2013). Kuruya alınan koyun ve keçilerin memeleri bir hafta süreyle günde iki kez teat-dipping solüsyonuna daldırılmalıdır. Ayrıca ağıl zemininin temiz ve kuru tutulmasına özen gösterilmelidir (Ergün, 2017).

2.11. Ruminantlarda Mastitise Duyarlılık ve Periparturent Dönem

Mastitis, uygulanan tüm kontrol programlarına rağmen hala yüksek insidense sahip bir enfeksiyondur. Aslında mastitis insidensi direkt olarak meme savunma sisteminin etkinliği ile ilişkilidir (Bruno, 2010). Sütçü ruminantlar mastitise periparturent dönemde oldukça duyarlıdırlar. Çoğunlukla doğumdan önceki ilk 2 haftada ve laktasyonun ilk 1/3'lük döneminde savunma mekanizmalarındaki aksaklıklar mastitise duyarlılığı arttırmaktadır. Periparturent dönem olarak ifade edilen bu dönemde keratin plağın açılması, mastitis patojenlerinin meme kanalından içeriye girmesi ve süt üretiminin de bu dönemde pik yapması nedeniyle mastitise duyarlılıkta artış görülmektedir (Bergonier ve ark., 2003; Bruno, 2010; Mallard ve ark., 1998).

Mastitis, bakterilerin meme başı keratin tabakasına tutunması ve çoğalmasını takiben meme savunma sisteminin yetersiz kaldığı durumlarda şekillenmektedir. Lökosit aktivitesinde meydana gelen bir bozukluk veya aksama meme içi enfeksiyon oluşumunu kolaylaştırdığı gibi, eğer bir enfeksiyon oluşmuşsa enfeksiyonun şiddetini de hızlandırmaktadır (Baştan, 2010). Yüksek süt üretim kapasitesine sahip olunan postpartum dönem, özellikle de erken laktasyon dönemi, çevresel patojenler tarafından oluşturulan enfeksiyonlar için en uygun dönemdir. Bu duyarlılık periparturent dönemde hormonal, metabolik ve fizyolojik strese bağlı oluşan değişikliklerden ileri gelmektedir (Oviedo-Boyso ve ark., 2007). Bu dönem içerisinde özellikle geç gebelik döneminde yavrunun hızla büyümesi ve laktasyonun başlamasıyla beraber meydana gelen negatif enerji dengesi metabolik strese yol açmaktadır. Metabolik stres ise immün fonksiyonlar üzerine baskılayıcı etki yapmaktadır (Sadjadian ve ark., 2013; Salar ve ark., 2018).

Meme bezlerinin fonksiyonu sırasında genetik, fizyolojik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Sütçülük endüstrisinin temelinde yüksek süt verimi önemli yer tutmaktadır. Bu yüzden genetik seleksiyon hep süt verimini artırma yönünde olmuştur. Fakat bu durum daha fazla metabolik strese yol açarak meme savunma sistemini bozmaktadır (Bruno, 2010). Bilindiği üzere artan süt verimi ile mastitise dirençlilik arasında negatif bir korelasyon bulunmaktadır (Heringstad ve ark., 2003; Sordillo, 2005).

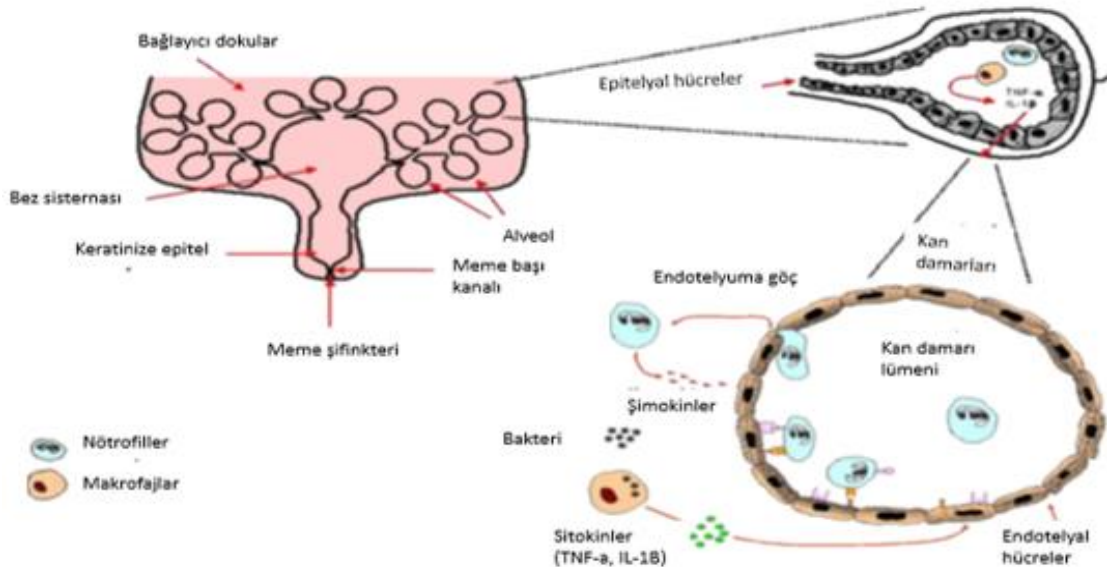
Meme bezlerinin immün savunmasını etkileyen diğeri bir problem ise oksidatif strestir (Sordillo ve Aitken, 2009). Salgı paranziminde hızlı farklılaşma, meme bezlerinde büyüme, yüksek enerji ihtiyacı olan süt sentez ve salgısı; memenin oksijene olan ihtiyacını arttırmaktadır. Oksijen gereksiminin artması reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimine neden olur (Gitto ve ark., 2002; Salar ve ark., 2018). Memelilerde normal hücre fonksiyonları için moleküler oksijen gerekli olmasına rağmen, aşırı ROS birikimi sonucu hücre ve doku hasarı oluşabilmektedir (Sordillo, 2005). Biyolojik sistemlerde önemli serbest radikaller süperoksitler, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri ve yağ asidi radikalleridir (Smith ve ark., 1984). Normalde serbest radikaller ve antioksidan mekanizmalar arasında bir denge vardır. Çeşitli nedenler ile bu denge bozulursa hücrelerin lipit, protein ve DNA gibi bileşenlerinde oksidatif hasara neden olur (Karabulut ve Gülay, 2016; Öğüt ve Atay, 2012). Özellikle geçiş döneminde görülen antioksidan dengesindeki bozulmalar da oksidatif stresin zararlarını karşılayamayabilir. Periparturent dönem sütçü ruminantlarda oksidatif stresin önemli etkisinin olduğu immün sistemin baskılandığı dönemdir (Celi ve ark., 2010; Salar ve ark., 2018; Sordillo ve Aitken, 2009). Bazı iz minerallerin ve vitaminlerin bağışıklık sistemi üzerine direkt etkili olduğu bilinmektedir. Özellikle E vitamini ve Selenyumun (Se) mastitise karşı koruyucu amaçla kullanılabilirliği ilk kez Smith ve arkadaşları (1984) tarafından ortaya konmuştur.

Periparturent dönemde, endokrin profildeki değişiklikler metabolik profilde aksamalara neden olmaktadır (Sadjadian ve ark., 2013). Hipotalamus, hipofiz ve adrenal eksen üzerindeki aksamalar meme içi enfeksiyonlara predispozisyon oluşturmaktadır (Souza ve ark., 2012). Gebelik ve doğuma bağlı stres faktörleri ise immün yanıt üzerine önemli etkisi bulunan çeşitli hormonların üretimine neden olmaktadır. İmmün sistem ile çapraz reaksiyon halinde olan bu hormonların bir grubunu da kortikosteroidler oluşturmaktadır. Deksametazon sığır kanındaki total lökosit sayısını, dağılımını ve fonksiyonunu düşürebilir (Burton ve Erskine, 2003). Ayrıca glikokortikoidler kanda $\gamma\delta$ (gama delta) T hücrelerinin etkilenmesine, meme sekresyonundaki IgM düşüşüne, mononükleer hücreler üzerinde MHC tanımlamasında azalmaya ve sitokin üretiminin inhibisyonuna yol açmaktadır (Kocatürk, 2000; Sordillo, 2005). Kortizolün, nötrofil fonksiyonunda bozulmanın nedeni olarak adrenokortikotropik hormonun (ACTH)

kandaki vitamin E konsantrasyonunu azaltması gösterilmektedir (Cengiz, 2009). Progesteron, östradiol 17- β , insülin benzeri büyüme faktörleri, büyüme hormonu; nötrofil ve lenfosit fonksiyonlarını değiştirme potansiyeline sahiptir (Arslan ve Tufan, 2010; Timms, 2007).

2.12. İmmünite ve Meme Bezi Savunma Mekanizmaları

İmmünite, yabancı ve zararlı olan her türlü maddeye karşı organizmanın verdiği reaksiyon olarak tanımlanmaktadır. İmmün yanıt ise, yabancı madde ile karşılaşmada immün sistem hücre ve moleküllerinin karşılıklı ve düzenli etkileşimleri ile ortaya çıkan savunmadır (Şekil 2.7). Bağışıklığı uyaran yabancı etkenler ise antijen olarak adlandırılır. Aslında immün sisteme dâhil olmayan fakat patojenlere karşı doğal bir engel fonksiyonu gören faktörlere doğal savunma mekanizmaları denir (Diker, 2005). Meme kanalı, savunma mekanizmasının ilk hattını oluşturmaktadır. Çünkü bakterinin meme içi enfeksiyona neden olabilmesi için burada tutunabilmesi gerekmektedir. Meme başı kanalında bulunan meme sifinkterinin fonksiyonu meme başını kapalı tutmaktır. Böylece meme bezlerinin içerisine patojen etkenin geçişi engellenmektedir. Bu yapılardaki herhangi bir hasar ise mastitis riskini arttırmaktadır (Myllys ve ark., 1994).



Şekil 2.7. Patojen etkene karşı nötrofil ve makrofajın immün yanıtı (Oviedo-Boyso ve ark., 2007).

Meme başı kanalı keratinize epitel ile kaplıdır. Bu sayede mikroorganizmalar meme bezi sisternasına geçişte zorlanırlar. Esterleşmiş ve non esterize yağ asitleri keratin ile ilişkili olarak bakteriyostatik fonksiyona sahiptir. Keratin ile alakalı katyonik proteinler mastitise neden olan mikroorganizmaların osmolaritesinde değişikliğe yol açarak bir savunma hattı oluştururlar (Oviedo-Boyso ve ark., 2007).

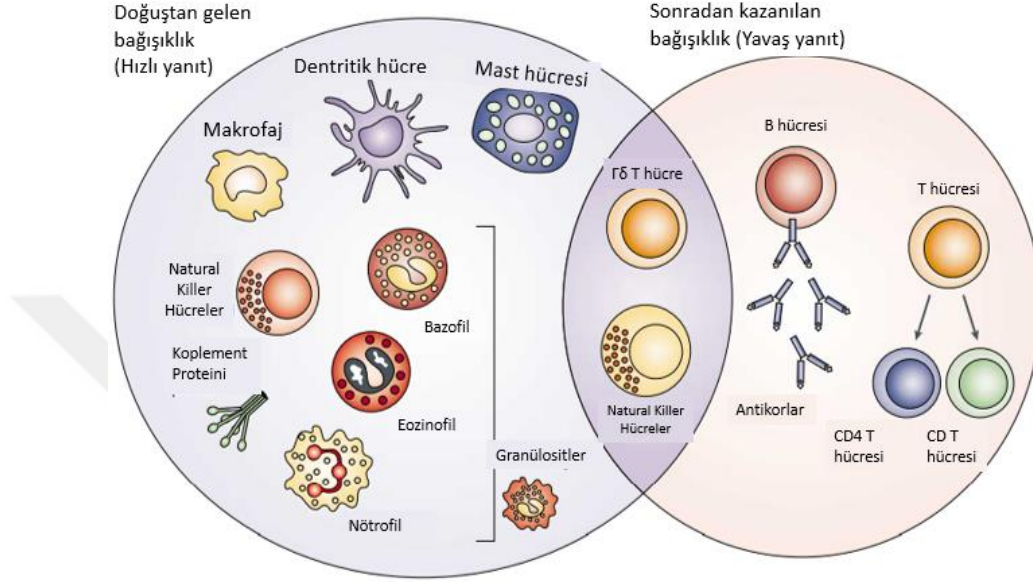
Doğal engelleri aşan mikroorganizma ilk olarak non-spesifik bir yanıtla karşılaşır. Bu yüzden enfeksiyonun erken döneminde non-spesifik bağışıklık daha baskındır (Diker, 2005; Oviedo-Boyso ve ark., 2007). Meme bezleri çeşitli savunma mekanizmaları ile korunmakta ve bu durum iki ayrı kategoride değerlendirilmektedir.

- a. Doğal bağışıklık veya doğuştan gelen bağışıklık (non- spesifik yanıt)
- b. Sonradan kazanılan bağışıklık (spesifik yanıt) (Şekil 2.8)

Doğal bağışıklık; non-spesifik yanıt, sonradan kazanılan bağışıklık ise spesifik yanıt olarak isimlendirilmektedir. Eğer patojenler meme kanal bariyerini geçer ve memede çoğalmaya başlarsa non-spesifik bağışıklık bakterilerin çoğalmasını sınırlandırmaya yardım eder. Hücresel faktörler; yabancı etkenleri tanıma, immün yanıtı kuvvetlendirme, damarlarda değişimlere yol açarak fagositler yoluyla etkenleri yok etmede rol oynar (Erskine, 2012). Non-spesifik yanıt, enfeksiyonun erken aşamasındaki yanıtta sorumludur. Non-spesifik yanıtta meme başı fiziksel bariyerleri, makrofajlar, nötrofiller, natural killer (doğal öldürücü, NK) hücreler ve salgısal faktörler görev alırlar. Sonradan kazanılan bağışıklık belirli patojene spesifik yanıtta görev alır. Spesifik immün yanıtın oluşabilmesi için patojen etken tekrarlayarak vücuda girmeli ve bellek (hafıza) oluşturmalıdır. Spesifik immün yanıtta bu özellikler lenfositler tarafından kazandırılır. Bu yanıtta makrofajlar ve antikorlar aracılık etmektedir (Düzgün, 2015).

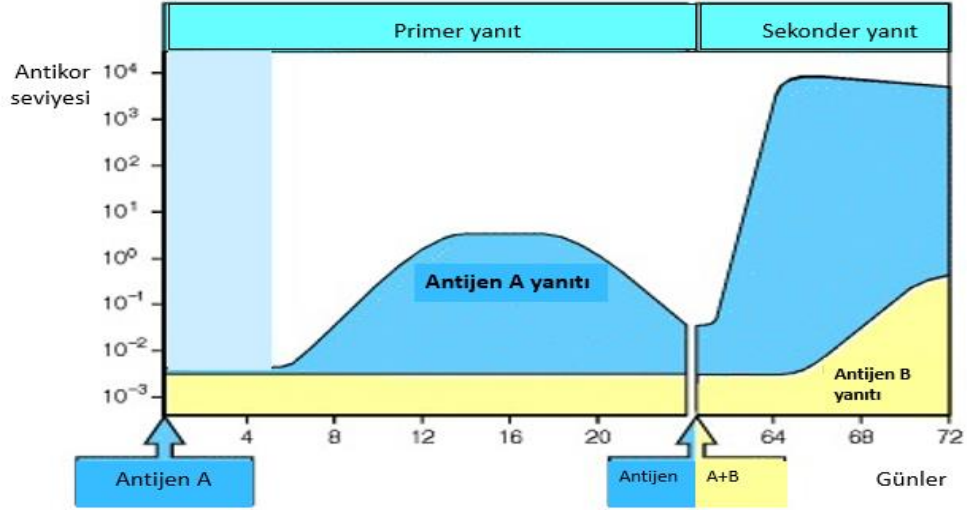
Spesifik immün yanıt; spesifite, bellek ve self tolerans gibi bazı temel özelliklere sahiptir. Spesifite özelliği, immün yanıtın vücuda giren bir mikroorganizmanın tümüne karşı değil mikroorganizmanın kompleks proteinleri, polisakkaritleri veya belirli antijenlerine karşı oluşmasını tanımlar (Düzgün, 2015). Self tolerans özelliği; immün sistemin, yabancı antijenlerin tümüne karşı yanıt oluştururken, vücudun kendi antijenlerine karşı immün yanıt oluşturmamasını ifade eder (Yalçın, 2013). Bellek; yabancı bir antijenle ilk defa karşılaşan immün sistem hücrelerinin aynı antijenin vücuda bir sonraki girişinde antijeni tanıma özelliğine sahiptir. Böylece daha hızlı, daha

spesifik, daha güçlü immün yanıt oluşması sağlanır (Şekil 2.9). Lenfositler bir antijen tarafından uyarıldığında sayıca artar. Dolayısıyla bu lenfositler primer lenfosit ile aynı antijen reseptörlerine sahip olurlar. Çoğalan lenfositlerden bazıları uzun ömürlü bellek hücrelerine dönüşür (Diker, 2005; Oviedo-Boyso ve ark., 2007).



Şekil 2.8. Doğuştan gelen ve sonradan kazanılan bağışıklık hücrelerinin gruplandırılması (Dranoff, 2004).

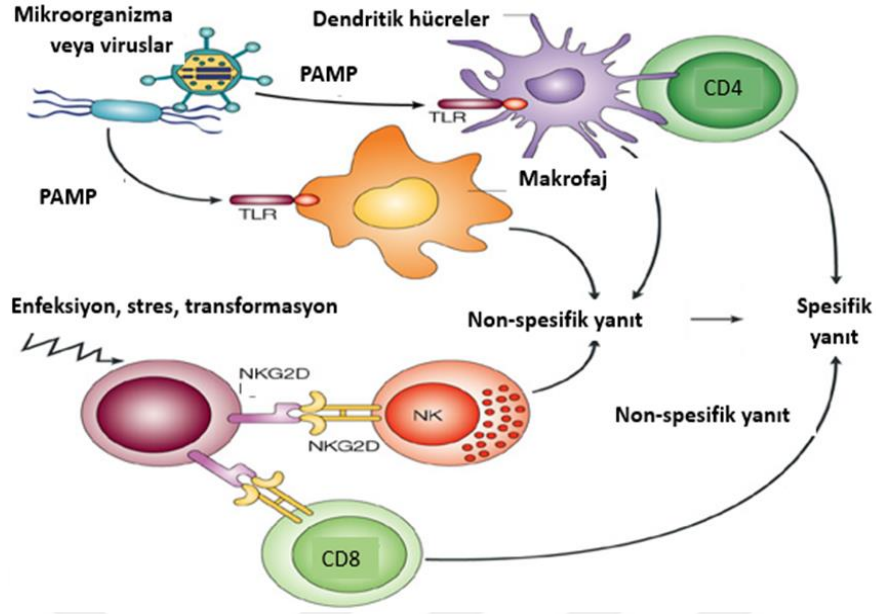
Belirli patojenlere karşı aşılmalarda spesifik yanıt meme immün mekanizmasının etkili bir şekilde uyarılması ile oluşmaktadır. Yeni bir enfeksiyonda meme bezlerinin korunmasının sağlanması için hem spesifik hem de non-spesifik immün yanıtın uyumlu bir şekilde çalışması gerekmektedir. Non-spesifik ve spesifik bağışıklığın birbirleri ile olan ilişkisi hastalıklara duyarlılığı veya dirençliliği belirlemektedir (Sordillo, 2005).



Şekil 2.9. Primer ve sekonder uyarımlara karşı oluşan antikor yanıtları (Janeway ve ark., 2001)

2.13. Antijenin Tanınması ve Patojenleri Taniyan Reseptörler

Bakteriler, spesifik plazma membran reseptörleri ile ilişkili farklı hücre duvarı yapılarına sahiptirler. Bu yapılar LPS, peptidoglikan, lipoteikoikasit gibi yapılardır. Bu özelliklerinden dolayı mikroorganizmalarda vücut hücrelerinden farklı olarak patojenle ilişkili moleküler yapılar (Pathogen-associated molecular patterns - PAMPs) bulunmaktadır (Şekil 2.10). Diğer taraftan ise serum proteinleri veya immün hücrelerinde bulunan patojenleri taniyan reseptörler (Pathogen recognise receptor - PRR) bulunmaktadır (Raulet, 2003). Bu reseptörler aracılığıyla mikroorganizmalarda bulunan PAMP'ları tanırlar (Murphy ve ark., 2008). Protein bölgelerinin homolojisine göre PRR'ler farklı reseptör ailelerinden oluşmaktadır. Bu reseptörler içerisinde; Toll benzeri reseptörler (TLR), NOD benzeri reseptörler (NLR), C tip lektin reseptörler (CLR), RIG-I benzeri reseptörler (RLR) ve AIM2 benzeri reseptörler (ALR) bulunmaktadır (Özbek ve ark., 2017).



Şekil 2.10. PAMP'lar ve TLR arasındaki iletişim (Raulet, 2003)

PRR'nin önemli bir gurubunu TLR oluşturur. Bu reseptörler, yabancı mikroorganizma ile ilişkilerde immün yanıtın oluşturulmasında aracılık ederler (Erskine, 2012; Rainard ve Riollet, 2006). Çok sayıda epitelyal ve endotelial doku TLR'ye sahiptir. Bu TLR ve PAMP'lar arasındaki iletişim sonrasında sitokin ve diğer endojen mediatörler salınır. Böylece yangı ve sistemik işaretler oluşur. Ayrıca TLR, yangı öncesinde sitokinlerin, fagositik hücrelerin (makrofaj, NK, nötrofil) salınımına neden olarak patojenlerin etkisiz hale getirilmesine yardımcı olur. Örneğin; TLR 4, Gram negatif bakterilerin lipopolisakarit, fibrinojen, ısı şok proteini ve polipeptitleri gibi yapılarını tanıırken; TLR 2, lipoteioik asit ve peptidoglikan yapılarını tanıır. TLR 9, endozomla ilişkili reseptör olarak intraselüler enfeksiyon sırasında bakteriyel DNA ve RNA'nın tanımlanmasından sorumludur. TLR 5 ise flagellin tanımlanmasında rol oynamaktadır (Oviedo-Boyso ve ark., 2007; Paradez Juárez ve ark., 2014; Van Amersfoort ve ark., 2003).

2.14. İmmün Bağışıklık Hücreleri

Eğer bakteri memenin anatomik savunma bariyerlerini geçerse, enfeksiyonun durdurulması için hücresel ve salgısal savunma sistemleri görev alır. Meme savunmasının erken safhasında en önemli rol lökositler savunmadır. Lökositler

içerisinde nötrofiller ve makrofajlar bulunmaktadır (Sordillo, 2005). Bu hücreler doğrudan ve dolaylı olarak hem aktif hem de pasif bağışıklığı düzenlemektedirler (Soltys ve Quinn, 1999). İneklerde ve koyunlarda sağlıklı memede makrofajlar baskınken, enfekte memelerde nötrofiller baskın hücrelerdir. Keçilerde sağlıklı memede baskın olan hücre tipi nötrofillerdir (Boutinaud ve Jammes, 2002).

2.14.1. Nötrofiller

Enfeksiyon sırasında ilk savunma hattını nötrofiller oluştururlar. Enfeksiyonun akut safhasında baskın olan nötrofiller, enfeksiyonun eliminasyonunda başarılı olamazsa, kısa bir süre içerisinde yerine lenfositler ve monositler geçer. Hücreler arasında bir dönüşüm oluyor gibi görünse de nötrofiller, enfeksiyon süresince en önemli hücre tipi olarak kalırlar (Oviedo-Boyso ve ark., 2007). Etken, makrofajlar ile karşılaştığı zaman TNF- α ve IL-1 β gibi yangı sitokinleri salınır. Bu etki ile nötrofillerin bakterisidal etkisi daha fazla uyarılır. Prostaglandin ve lökotrien salınımı artarak lokal yangı reaksiyonu oluşur. Bakterinin epitel hücresine adezyonu ile de TNF- α , IL6, IL8 salınımı artar (Bannerman ve ark., 2004; Kuralay ve Çavdar, 2006).

Enfeksiyon sırasında nötrofil artışına bağlı olarak fagositoz aktivitesi ve ROS artmaktadır. Fagositoz; solunum patlaması (respiratory burst) denilen bir olay ile alakalıdır. Bu reaksiyon vücutta oksijen ve glikoz tüketiminin artmasıyla süperoksit radikalleri oluşumu ve diğer O₂ ara ürünlerinin şekillenmesi ile ilişkilidir. Bu radikaller fagosite edilmiş mikroorganizmaların ölümüne, özellikle de hücre içi bakteri ölümüne yol açmaktadır. Aslında fagositoz esnasında makrofajlar ve nötrofiller tarafından salınan bu oksidan moleküller belirli bir düzeyde kaldıklarında, organizmanın yabancı maddeler ve enfeksiyon ajanlarına karşı önemli savunma moleküllerindedir (Nazıroğlu ve ark., 2003). Nötrofiller ayrıca mastitise yol açan çeşitli patojenlere karşı küçük antibakteriyel peptitler, defensinler gibi maddeler de üretebilmektedir (Yağar ve Dönmez, 2012).

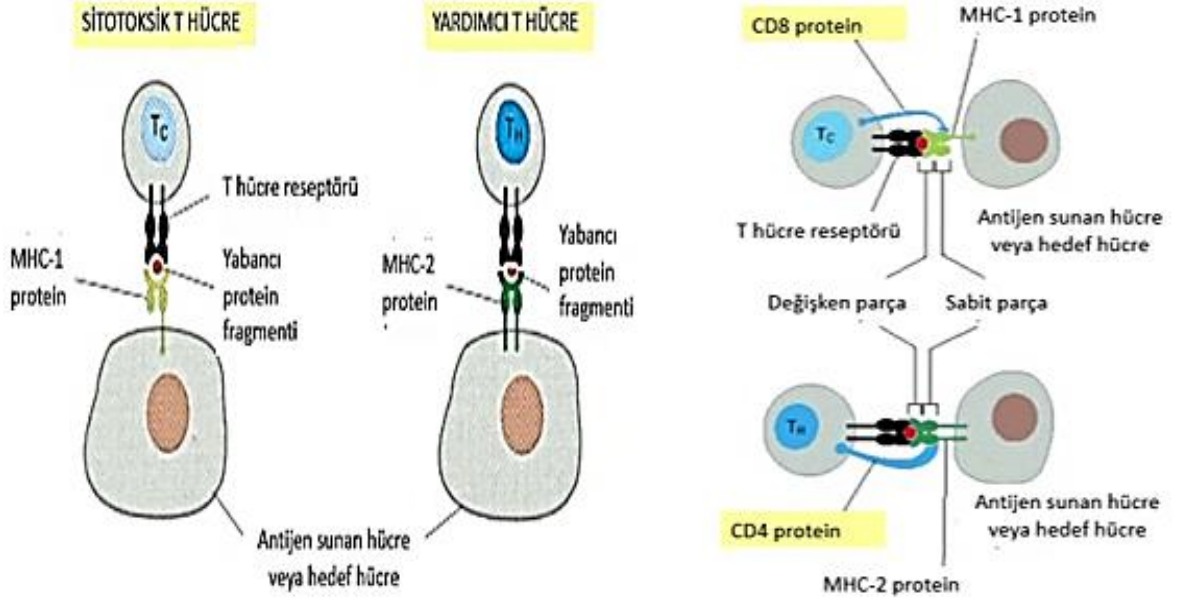
Meme içi enfeksiyonların sıklıkla şekillendiği dönemlerde nötrofillerin sayısı azalmakta, fonksiyonları değişmekte veya bozulmaktadır. Özellikle perakut mastitis ve endotoksik şok olgularında sütteki aktivasyonun kandan daha az olduğu görülmektedir.

Aslında PMNL'nin kana göre sütte daha erken pik yapmasına rağmen nötrofil üretiminin süresi ve yoğunluğu kana göre düşüktür. Bu durumun nedeni kazeinle birleşen PMNL'lerin aktivitesinin zayıflaması, bazen hücrel atıkları, yağ ve kazein globüllerini bakterilerden ayırt edememesi ve bakterilerin fagositozdan kurtulması şeklinde ifade edilmektedir (Baştan, 2013; Paape ve ark., 2004).

2.14.2. Makrofajlar

Makrofajlar bakteri varlığında hem aktif hem de pasif bağışıklık elemanı olarak görev yapar. Nötrofillere benzer olarak, makrofajlar da non-spesifik fonsiyonları sayesinde bakterileri fagosite eder. Proteaz ve ROS salınımına neden olarak mikroorganizmaların elimine edilmesine yardımcı olur. Makrofajlar, nötrofillerin bakterisidal aktivitesine ve göçüne yardımcı olmaktadır. Meme savunma sisteminin profesyonel fagositleri olarak bilinirler (Ezzat Alnakip ve ark., 2014). Makrofajlar ineklerde sağlıklı bir meme bezinde baskın olan hücre tipidir (Paape ve ark., 2001).

T hücrelerinin protein yapıdaki antijene karşı oluşturacağı özgün yanıtın gerçekleşebilmesi için bu antijenin; antijen sunan hücreler (antigen presenting cells, APC) tarafından alınması, işlenmesi ve yüzeylerinde bulunan bazı moleküllere bağlanarak T hücrelerine sunulması gerekmektedir. Burada kullanılan yüzey molekülleri MHC molekülleridir (Yakut, 2004; Yalçın, 2013). Antijen sunumu, B lenfosit ve makrofajlar aracılığıyla yapılır. Büyük doku uyuşum kompleksi molekülleri MHC I ve MHC II olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar. Bunlar yapıca birbirine çok benzerler. Bu moleküllerden MHC I molekülü viruslar, tümör antijenleri gibi intrastoplazmik antijenleri CD8 aracılığıyla sitotoksik T hücrelerine sunarken, MHC II molekülleri endositozla alınan bakterileri CD4 yardımcı T hücrelerine sunmaktadır (Düzgün, 2015; Yalçın, 2013; Şekil 2.11).



Şekil 2.11. MHC I ve II kompleksleriyle antijen sunumu (Alberts ve ark., 2002)

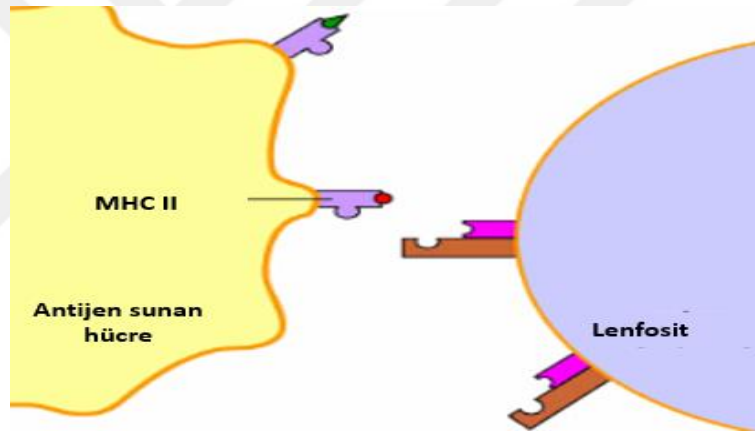
2.14.3. Lenfositler

Bu grupta T lenfositler, B lenfositler, NK (Natural killer, doğal öldürücü) hücreler bulunmaktadır. Kemik iliğinden timusa gelen timositler gelişme sürecinde antijen reseptörlerini (T hücre reseptörü, TCR) kazanırlar ve olgun T hücreleri olarak kana geçerler. T lenfosit farklılaşması çeşitli hücre yüzey proteinlerinin varlığında oluşur. İlk aşamada timusa gelen olgunlaşmamış hücrelerin çoğu erken T hücre öncüsü olarak ifade edilir. Timositler, timik epitelyal hücreler tarafından üretilen sitokin ve ligandlar aracılığıyla farklı gelişim aşamalarından geçerler. Yüzey molekülleri ile aktifleşirler. Bu hücre yüzey molekülleri CD4, CD8, CD25 ve CD44'tür. Stromal hücrelerin MHC molekülü ile de etkileşime girerek, pozitif ve negatif seleksiyona uğratılırlar. Bu şekilde olgun T lenfositleri olarak dolaşım ile periferel lenfoid organlara gönderilirler (Düzgün, 2015; Özbek, 2014).

T hücrelerinin immün yanıt verebilmesi için uygun şekilde sunulan antijeni tanınması gerekir. Bu amaçla T hücreleri üzerinde farklı yüzey molekülleri bulunmaktadır. T lenfositler kendilerine sunulan antijenleri T hücre reseptörleri (TCR) ile tanırlar. Bu reseptörler belli bir antijene özgü yanıt gelişmesini sağlar. T hücre reseptörleri $TCR\alpha\beta$ (%90-95), $TCR\gamma\delta$ (10-15) olmak üzere 2 gruptur. $TCR\alpha\beta$ 'nın antijenle etkileşimi için MHC molekülü gerekiyken, $TCR\gamma\delta$ 'nin antijenle teması için

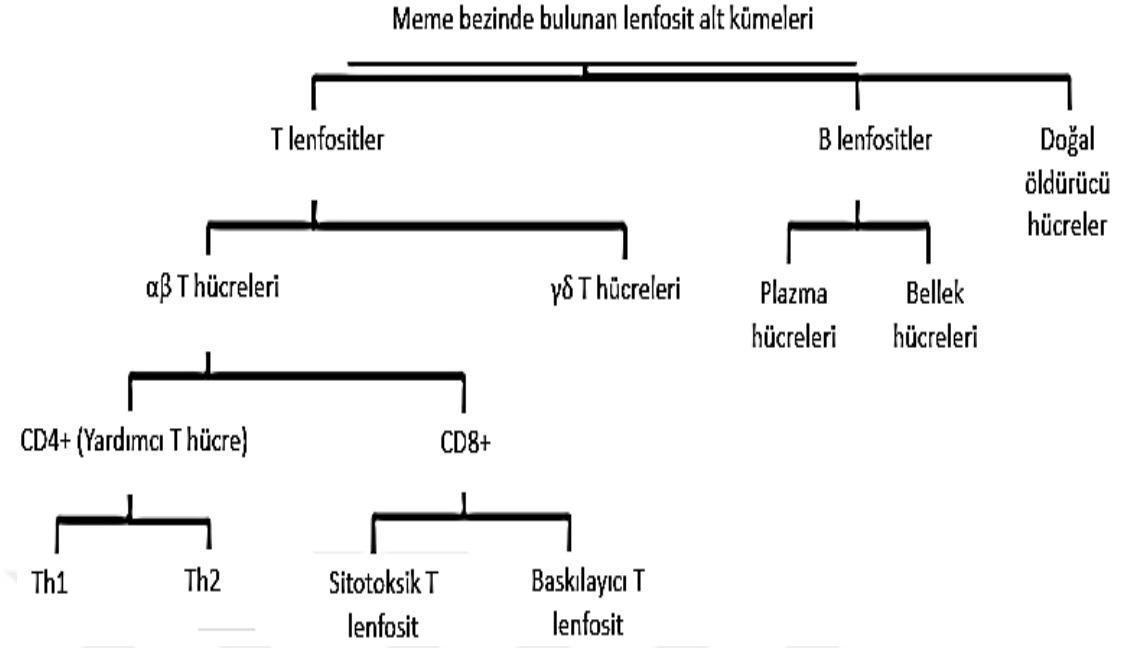
MHC gerekli değildir. T hücre reseptörleri yanında işlenmiş peptit antijenleri tanıyabilen, hedef hücreler veya APC'lerle bağlantı kurabilen farklı yüzey molekülleri de bulunmaktadır. Bunlara örnek CD4 (yardımcı T), CD8 (sitotoksik ve baskılayıcı T) molekülleridir ve bu hücreler immün yanıtta doğrudan sorumludur (Beyaz, 2004; Düzgün, 2015; Sordillo ve Streicher, 2002). Memede CD4 hücreleri inter-alveoler dokuda yoğun bulunurken, CD8 hücreleri alveoller çevresinde yer almaktadır. Lenfositler meme başı sisternasında en yaygın olarak gözlenen hücrelerdir. Bu bölgede az sayıda monosit ve makrofaja rastlanmaktadır (Rainard ve Riolet, 2006).

T hücre aktivasyonu için ilk sinyal MHC molekülü antijen bağlanma bölgesi ile TCR'nin anahtar kilit modeli oluşturması esasına dayanır (Düzgün, 2015; Şekil 2.12).



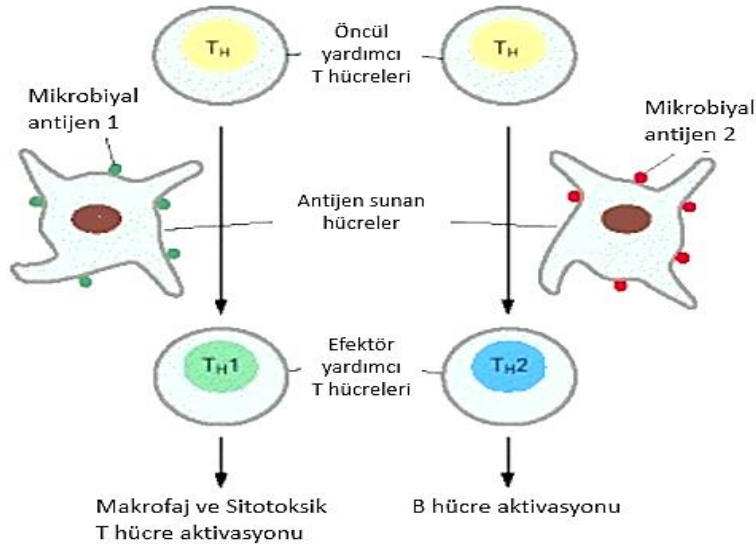
Şekil 2.12. Antijen sunan hücre yardımıyla MHCII ve T lenfosit arasındaki anahtar kilit modeli.

T lenfositler $\alpha\beta$ T ve $\gamma\delta$ T hücrelerdir. Bu hücrelerden $\alpha\beta$ T lenfositler CD4 ve CD8 lenfositler ile ilişkilidir (Şekil 2.13). Sağlıklı bir inek meme bezinde CD8 pre-dominant iken, perifer kanda ve mastitisli bir sütte CD4 daha yoğundur (Bannerman ve ark., 2004; Sordillo, 2005). Laktasyondaki bir keçi sütünde ise CD4 baskındır (İsmail ve ark., 1996; Sordillo ve Streicher, 2002).



Şekil 2.13. Meme bezinde bulunan lenfosit alt kümelerinin sınıflandırılması (Ezzat Alnakip ve ark., 2014).

Yardımcı T lenfositleri, hem hücrel (Th1) hem de humoral (Th2) immün yanıtta rol oynarlar (Brown ve ark., 1998). İmmün yanıtın sağlanmasında Th1 yardımcı T hücreleri; makrofaj ve sitotoksik T hücrelerini aktive ederken, Th2 yardımcı T hücreleri; B lenfositleri aktive eder (Alberts ve ark., 2002; Şekil 2.14).

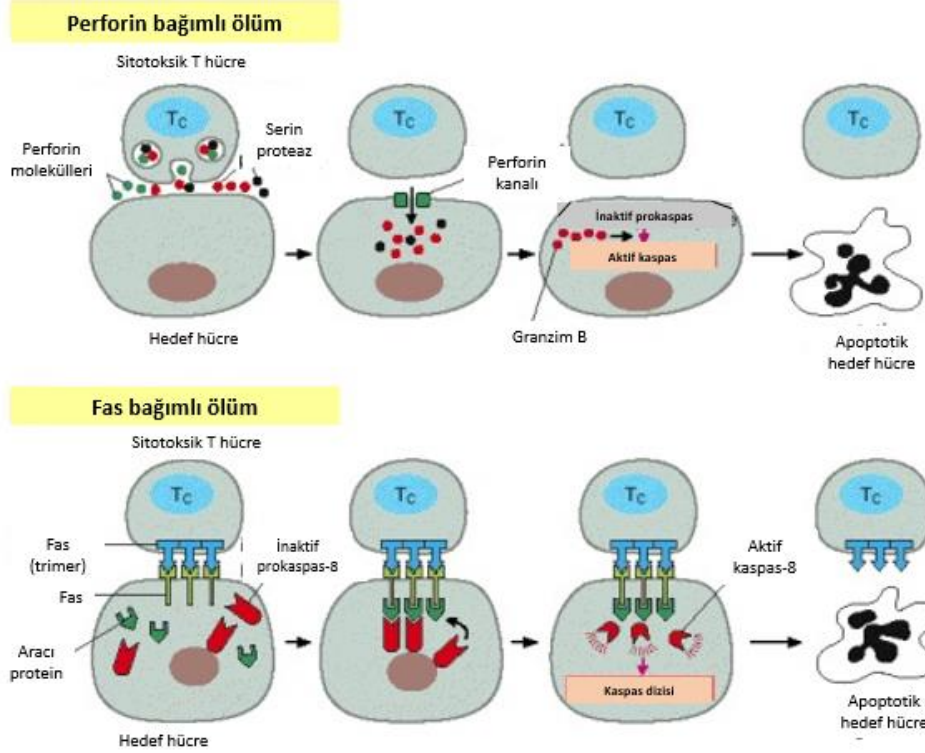


Şekil 2.14. Th 1 ve Th 2 yardımcı T hücrelerinin aktivasyonu (Alberts ve ark., 2002).

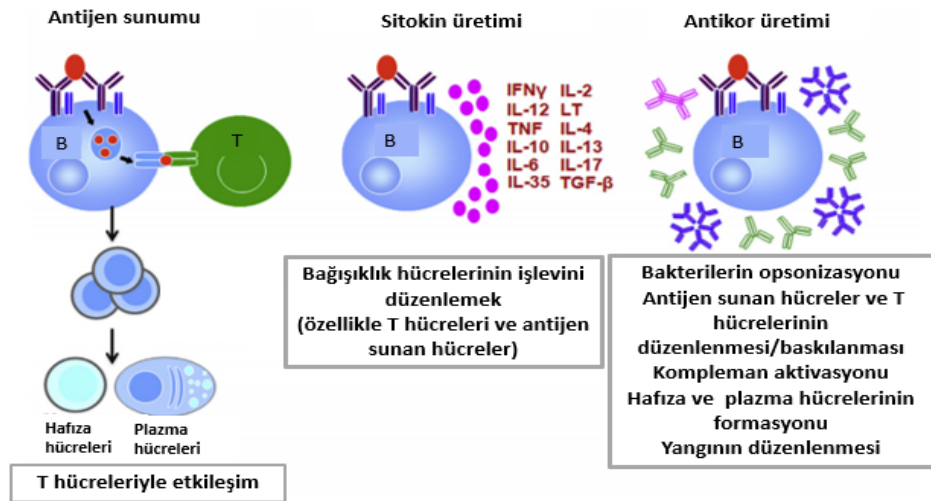
CD8 T hücreleri hem sitotoksik hem de supresor etkiye sahiptir. Yani yabancı antijenin yok edilmesinde ve bakteriyel enfeksiyon sırasında immün yanıtın aktivasyonunun baskılanmasında rol oynar. Yaşlı ve zarar görmüş salgı hücrelerinin uzaklaştırılmasını sağlar (Taylor ve ark., 1994).

Sitotoksik T lenfositler antijenleri tanır ve bu esnada yüzeylerinde Fas (öldürücü sinyal reseptörü) ligant oluşturarak hedef hücrenin Fas reseptörüne tutunurlar. Ayrıca sitotoksik T lenfositler sitoplazmalarında granzim B (serin proteaz) ve perforin adı verilen, apoptozisin oluşmasını sağlayan proteinleri bulunduran sitoplazmik granüllere sahiptirler. Bu sırada perforin ile porlar oluştururlar ve hedef hücrelerde kaspazları aktive edecek olan granzim B salgırlar. Böylece apoptozis basamağı tamamlanır (Eröz ve ark., 2012; Şekil 2.15).

B lenfositlerinin primer rolü invaze patojene karşı antikor üretmektir. B lenfositler makrofajlar ve nötrofillerden farklı olarak patojene spesifik B hücre reseptörlerine (BCR) sahiptirler. B lenfositler de makrofajlar ve dentritik hücreler gibi T lenfositlerine antijen sunan hücreler olarak fonksiyon gösterirler. Antijen sunumu sırasında T lenfositlerden IL2 salınır. Bunun sonucunda B lenfositler kendi içerisinde antikor üreten plazma hücrelerine veya bellek hücrelerine dönüşürler (Shafer-Weaver ve Sordillo, 1996; Şekil 2.16). B bellek hücreleri T lenfositlerden meydana gelen bellek hücreleri gibi aynı antijen ile ikinci kez karşılaştığında bu antijenleri daha hızlı tanıma, plazma hücrelerine dönüşme ve antikor salgılama yeteneğine sahiptir (Beyaz, 2004).



Şekil. 2.15. T hücrelerine ait perforin – Fas bağımlı ölümler (Alberts ve ark., 2002).



Şekil 2.16. B hücresi tarafından düzenlenen önemli fonksiyonlar (Chan ve ark., 2014).

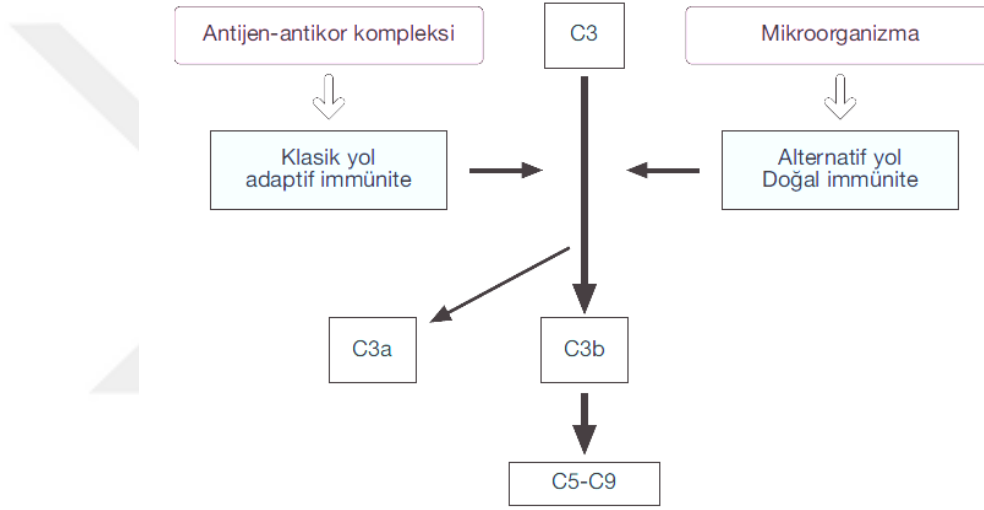
2.14.4. Natural Killer (Doğal Öldürücü, NK) Hücreler

Periferik kanda bulunan lenfositlerin %5-15'ini NK hücreleri oluşturur. Yapı olarak lenfositlere benzerdir. Fakat daha büyük granüllere sahiptirler (Deniz, 2007). Natural killer hücreler T ve B hücrelerinin sahip olduğu antijen reseptörlerini kullanmadıkları ve bağışık olmayan sağlıklı türlerde de bulunduğu için doğal öldürücü hücreler olarak adlandırılmışlardır (Baştürk, 2010; Deniz, 2016). Doğal öldürücü hücreler, T ve B lenfositlerle birlikte üçüncü bir lenfosit grubunu oluşturan hücre topluluğudur (Deniz, 2016). Natural killer hücreleri doğal immün sistemin bir parçası olarak görev yaparlar ve uyarıldıkları zaman sitokin salgılayarak veya sitolitik etki göstererek çok çabuk yanıt verirler. Ayrıca hücre içi enfeksiyonlarda da rol oynarlar (Baştürk, 2010). Granüllerinde bulunan granzin ve perforin ile hedef hücreyi öldürürler (Düzgün, 2015). Nötrofil ve makrofajlar ekstraselüler patojenleri arayıp bulan ve elimine eden yapılarırken, NK hücreler intraselüler patojenleri elimine ederler (Murphy ve ark., 2008).

2.15. Antikorlar, Komplement Sistemleri ve Sitokinler

Meme bezleri çeşitli immünolojik fonksiyonlara sahiptir. Doğuma yakın dönemde, kolostrum içerisinde yoğun antikor salınır. Bu antikorlar yeni doğan yavru için enfeksiyöz ajanlardan primer koruma sağlar (Sordillo ve ark., 1997). Hem aktif hem de pasif immünitede rol oynayan salgısal faktörler meme bezlerinin savunmasında önemli bir etkiye sahiptir. Spesifik immün yanıtın en etkili salgısal faktörleri içerisinde, ilk sırada antijenle aktive olan ve B lenfositler tarafından üretilen immunoglobulinler (Ig) gelmektedir. Genel olarak Ig'ler IgG₁, IgG₂, IgA ve IgM olmak üzere 4 başlıkta incelenebilir (Guidry ve Miller, 1986). Ig'ler kolostrumda ve yangılı memede artış gösterirler (Dias ve ark., 2012). IgG₁ sağlıklı meme sekresyonunda bulunan primer izotoplardandır. Fakat IgG₂ mastitis ile beraber artış gösterir. IgG₁, IgG₂, IgM meme bezlerinde nötrofil ve makrofajlar tarafından yapılan fagositozu arttırma kapasitesine sahiptir (Korhonen ve ark., 2000; Sordillo, 2005). Bunlardan farklı olarak IgA bakteriyel opsonizasyonda görevli değildir. Fakat bakterinin meme bezinde yayılmasını engellemek için bakterinin aglütinasyonunu sağlar (Dias ve ark., 2012).

Komplement sistemi; total serum proteinlerinin yaklaşık %10'unu oluşturan bir grup moleküldür. Komplementin temel biyolojik fonksiyonları; damar geçirgenliğini arttırması, opsonizasyon, kemotaksis ve hücre lizisidir (Düzgün, 2015; Ezzat Alnakip ve ark., 2014; Kuralay ve Çavdar, 2006). Komplement sistemi başlıca üç yol ile aktive olur. Bu yollar klasik yol, lektin yolu, alternatif yoldur. Her üç yolda da ortak basamak komplement 3'ün (C3) daha küçük iki fragmana (C3_a, C3_b) ayrılmasıdır. C3_a fagosit ve mast hücrelerini aktive eder. C3_b fagositler için reseptördür. Ayrıca lizis yapan komplement proteinlerini (C5-C9) aktive eder (Düzgün, 2015, Rus ve ark., 2005; Şekil 2.17).



Şekil 2.17. Komplemente ait klasik ve alternatif yollar (Düzgün, 2015).

Gram negatif bakteriler, özellikle *E. coli* komplementin litik etkisine duyarlıyken; Gram pozitif bakterilerden özellikle *Staphylococcus* spp. komplementin bu etkisine dirençlidir. Ayrıca *koliform* mastitisleri sırasında komplement sistemleri öncü yangı mediatörleri olarak da görev yaparlar (Riollet ve ark., 2000). Sağlıklı meme sütlerinde komplement seviyesi düşükken, kolostrumda ve involüsyon sürecindeki memelerde, mastitisli sütlerde komplement seviyeleri yüksektir (Sordillo, 2005).

Sitokinler endotelial hücre popülasyonlarını ve lökositleri uyaran yapılardır. Sitokinlerin major grupları; interlökinler (IL), koloni uyarıcı faktörler (CSF), interferonlar (IF) ve tümör nekrozis faktör (TNF) tarafından oluşturulur.

IL-2; Th1 lenfositler tarafından yoğun şekilde üretilen bir sitokindir. Bu sitokin T ve B lenfositlerin büyüme ve farklılaşmasını sağlar. Ayrıca IL2, NK hücrelerinin mastitis etkenlerine karşı bakterisidal aktivitesini güçlendirir (Sordillo, 2005) ve nötrofillerin fagositik aktivitesini artırır (Hornef ve ark., 2002). *E. coli*'nin neden olduğu mastitislerde yangısal yanıt esnasında IL-1 β adhezinlerin düzenlenmesini sağlar. *S. aureus* enfeksiyonlarında IL-1 β 'nin rolü sadece erken dönemde önemlidir (Oviedo-Boyso ve ark., 2007). IL-2, CD4 lenfositler tarafından üretilir ve T hücre büyüme faktörü olarak tanımlanır. Bu sitokin B lenfositlerin farklılaşmasını ve büyümesini uyarır. NK ve T lenfositlerinin aktivasyonunu sağlar. IL-2 üretimindeki aksaklık meme bezlerinde immün yanıtın kapasitesini düşürerek mastitis gibi bakteriyel hastalıklarda insidensi artırır (Sordillo ve ark., 1991; Sordillo ve Streicher, 2002). Interlökin-6 *S. aureus* ve *koliform* mastitisler sırasında akut septik şokta makrofajlar tarafından üretilir. IL-8 monositler, T lenfositler, makrofajlar tarafından salınan kimokinlerdir. IL-6 çoğunlukla *E.coli* mastitislerinde görülürken az miktarda *S. aureus* mastitislerinde de ortaya çıkmaktadır (Oviedo-Boyso ve ark., 2007; Tablo 2.3).

Koloni uyarıcı faktör (CSF); T hücrelerinin, makrofajların, endotelial hücrelerin, fibroblastları içeren hematopoetik kök hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını sağlar. Bunlar granülosit CSF ve granülosit makrofaj CSF hücreleridir. Bakteriyel hastalıklarda fagositik hücre popülasyonu üzerine etkilidirler (Ezzat Alnakip ve ark., 2014).

Bir diğer grup sitokinler ise IFN'dir. İnterferonlar sınıf 1 ve 2 olmak üzere iki farklı grupta incelenmektedir. Sınıf 1; IFN α , IFN β gruplarından oluşmakta ve IFN α ve IFN β viral enfeksiyonlarda, bakteriyel enfeksiyonlarda ve tümöral olgularda üretilmektedir. Sınıf 2 ise IFN γ 'yı içermekte ve antijen ile uyarılan T lenfositlerden köken almaktadır (Sordillo ve Streicher, 2002).

TNF- α , makrofajlar ve epitelyal hücreler tarafından salınır. *Koliform* mastitislerde şekillenen akut semptomlar mikroorganizmanın hızlı büyümesi ve buna bağlı yangının artması ile ilişkilidir. Enfeksiyonun ilk safhasında üretilen akut faz sitokini TNF- α perakut *koliform* mastitislerde endotoksik şoka sebep olan önemli bir faktör olarak yer almaktadır (Oviedo-Boyso ve ark., 2007; Sordillo ve Peel, 1992).

Tablo 2.3. Bazı sitokinlerin salınım yerleri, fonksiyonları ve etkili olduğu mastitis formları (Oviedo-Boyso ve ark., 2007)

Sitokinler	Kaynağı	Fonksiyonları	Mastitis tipi
IL-1β	Makrofaj ve epitelyal hücreler	Meme bezinde nötrofil aktivitesini güçlendirme	<i>E. coli</i> klinik mastitis <i>S. aureus</i> subklinik mastitis
IL-2	CD4 T lenfosit	B lenfositlerin büyüme ve farklılaşmasını sağlama NK ve CD8 lenfositleri aktivasyonu	Net değil
IL-6	Makrofaj	Akut faz proteinleri sentezinin düzenlenmesi Meme bezine monosit göçüne yardım	<i>E. coli</i> klinik mastitis
IL-8	Monositler, T-lenfositler, makrofajlar, epitelyal ve endotelyal hücreler	Meme bezinde nötrofil aktivitesini güçlendirme	<i>E. coli</i> klinik mastitis <i>S. aureus</i> subklinik mastitis
IL-12	Dentritik hücreler T lenfositler	T lenfositlerin farklılaşması	Net değil
IFNγ	CD4, CD8 lenfositler NK	T lenfositlerin aktivasyonu IL-12 üretiminin indüklenmesi Nötrofil aktivitesine aracılık	Net değil
TNF-α	Makrofaj, nötrofil, epitelyal hücreler	Endotelyal hücrelerdeki adezin moleküllerini indükler	<i>E. coli</i> klinik mastitisleri

2.16. Koruyucu Hekimlikte Aşılamamın Önemi ve Aşı Çeşitleri

Enfeksiyöz hastalıklardan sorumlu spesifik etkenlere karşı immün yanıtın uyarılması işlemine aşılama veya immünizasyon denilmektedir. Bu amaçla kullanılan biyolojik maddelere ise aşı denir (Aytekin ve ark., 2011). Aşılama ilk olarak 18. yüzyılda Edward Jenner'in çiçek aşısını keşfi ile başlamıştır. Veteriner hekimlikte kullanılan, hayvan hastalıklarının kontrolü ve eradikasyonunu hedefleyen aşilar yalnız hayvan sağlığı için değil, zoonoz hastalıklarla mücadele bakımından da halk sağlığı ile doğrudan ilişkilidir (Shams, 2005).

Canlı aşilar; mikroorganizmaların doku, hücre kültürleri veya embriyolu tavuk yumurtasında tekrarlayan pasajları yapılarak canlı için etkisiz hale getirildiği aşilarıdır. Ölü aşiları ise etken kimyasal veya fiziksel yöntemler ile inaktive edilir. Subunit aşilar mikroorganizmaya ait pilus, fimbria, kapsül gibi komponentlerden oluşur. İmmunojenitesi kısmen düşüktür. Böyle aşilar tekrarlayan dozlarla uygulanmalı ve içerisinde adjuvant bulunmalıdır (Altuğ ve ark., 2013). İnaktif toksoit aşilar, içerisinde mikroorganizmaya ait toksoitler bulunduran aşilarıdır. Humoral immüniteyi uyarmasına rağmen hücresel immüniteyi çok az veya hiç uyarılmamaktadır. Canlı aşilar ise güçlü bir humoral ve hücresel uyarım yapmaktadırlar (Büyüktanır, 2010). Günümüzde dünya çapında kullanılan aşiların çoğu inaktif veya canlı attenüe aşilarıdır (Altuğ ve ark., 2013). İnaktif aşilar, attenüe canlı aşilar ile kıyaslandığında saha koşullarında daha düşük maaliyetli ve güvenli olmalarına rağmen, daha kısa süreli bağışıklığa neden olurlar. Zayıf immüniteye neden olmaları koruyucu bağışıklığın oluşumunda adjuvant ve tekrarlayan doz uygulamalarını gerekli kılmaktadır. Adjuvantlar, bir antijene karşı non spesifik immün yanıtı neden olan maddelerdir. Veteriner hekimlikte en çok alüminyum hidroksit ve alüminyum fosfat adjuvant olarak kullanılmaktadır (Büyüktanır, 2010). Mineral yağlı adjuvantların daha geç emiliminin olduğu ve kan, süt, serum örneklerinde antikoların daha uzun süre kalmasını sağlayabildikleri de bilinmektedir (Hadimli ve ark., 2013; Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Farklı aşı çeşitleri ve özellikleri (Dias ve ark., 2012'den modifiye edilmiştir)

Aşı Çeşitleri	Özellikleri
Canlı attenüe aşılar	Güçlü bir humoral ve hücresele uyarım yaparlar. Düşük dozlarda daha uzun süreli etkiye sahiptirler. İmmünojeniteleri yüksektir.
İnaktif ölü aşılar	Kısmen daha az hücresele uyarım yaparlar. İmmünojeniteleri zayıftır. Rapel dozlara ihtiyaç duyulur. Adjuvant kullanılır.
Subünit aşılar	Patojenin alt komponentleri (pilus, fimbria, kapsül vb.) gibi yapılardan oluşmuş olan aşılardır. İmmünojeniteleri kısmen düşüktür. Tekrarlayan dozlara ve adjuvanta ihtiyaç duyar.
İnaktif toksoid aşı	Humoral uyarım yapmasına rağmen yeterince hücresele uyarım yapmamaktadır.
Canlı rekombinant aşılar	Humoral ve hücresele immün yanıtı daha güçlü uyarırlar.
DNA aşıları	Güçlü bir hücresele ve humoral uyarım yaparlar.

Lee ve ark. (2005) sığır mastitislerinde kullanılan bir aşığı farklı adjuvantlar kullanarak uygulamışlar ve bunu takiben aşıların nötrofil fagositozu, antikor üretimi ve lenfosit alt popülasyonu üzerine etkisini araştırmışlardır. Kullanılan aşı içerisinde *S.aureus* kapsüller polisakkarit tip 5, 8 ve 336 bulunmaktadır. Toplam 20 baş sağlıklı düve 1. grup (n=5) sadece Freud adjuvantı (FICA), 2. Grup (n=6) sadece trivalan, 3. grup (n=4) trivalan+FICA, 4. grup (n=5) trivalan+aliminyum hidroksit olacak şekilde meme lenf nodülü yakınından enjeksiyon şeklinde uygulanmıştır. Kan örnekleri immünizasyondan önce 0., 14. ve 28. günlerde, buzağılamadan sonra 7., 14. ve 21. günlerde alınmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre CD2, CD3, CD4, CD8, MHC2 ve B hücrelerinin farklı oranlarda yanıt gösterdiği görülmüştür. Genel olarak aşılama büyük ölçüde serum antijen spesifik IgG₁ ve IgG₂ düzeylerini arttırmıştır. Fakat adjuvantla emülsifiye edilen aşılar da CD8 spesifik IgG₂ artışı daha fazla görülmüştür. Primer immünizasyonun 4 hafta sonrasında FICA ile aşılanan grupta CD4 lenfosit

yüzdesi önemli oranda düşükken, buna zıt olarak ineklere FICA+trivalan bir aşı ile uygulandığında CD8 lenfosit yüzdesinin arttığı belirtilmiştir.

Süt işletmelerinde hem memeyi hastalıklardan korumak, hem de süt kalitesini arttırmak için farklı kontrol programları uygulanmaktadır. Bu programlar içinde; uygun sağıım yönteminin seçimi, sağıım ekipmanlarının düzenli bakımları, kuru dönem yönetimi, laktasyon döneminde meme kontrol ve sağıaltımları, kayıt tutma, uygun barınma ve beslenme koşullarının oluşturulması, meme sağlığı için periyodik muayeneler ve aşılama gibi birçok konu bulunmaktadır (Güngör ve Ağaoglu, 2010). Böylece varolan enfeksiyonların etkili şekilde eliminasyonu, yeni enfeksiyonların engellenmesi ve meme sağlık profilinin sürekli olarak takip edilmesi hedeflenmektedir (Constable ve ark., 2017).

Koruyucu hekimlik uygulamalarında temel basamaklardan birisini de; doğru ve zamanında yapılan aşı uygulamaları oluşturmaktadır. Ancak aşılama hiçbir zaman tek başına yeterli değildir. Gerekli eradikasyon veya hijyen şartlarının sağlanmadığı işletmelerde yapılan aşılama çalışmalarının yeterli olmadığı bildirilmektedir (Altuğ ve ark., 2013; Küçük ve Alaçam, 2003).

Mastitis yönetimi ile ilgili birçok farklı yaklaşım geliştirilmiştir. Bunlardan birincisi çevresel patojenlerin memeye girişini en aza indirmek, ikincisi ise meme savunma sisteminin aktive edilmesini sağlamaktır (Cengiz, 2009). Savunma sisteminin aktif halde tutulabilmesi için antijen spesifitesi önemli bir faktördür. Bu özellik aşılama için temel oluşturmaktadır (Erskine, 2012). Böylece immün sistemin yapay aktif bağışıklık kazanma özelliğinden yararlanılarak farklı aşılar geliştirilmiştir (Altuğ ve ark., 2013).

Meme bezlerinin yangısı ve bağışıklığını düzenleyen çeşitli biyolojik yanıtlar vardır (Sordillo, 2005). Doğal enfeksiyonlarda en etkin savunma nötrofil fagositozudur. Fakat sütteki yağ globülleri, kazein ve opsoninlerin yetersizliği fagositoz etkinliğini düşürmektedir. IgG₂ en etkili nötrofil fagositozunu uyarıcı opsonik antikordur. Bu yüzden aşılama opsonik antikor titrelerini arttırmaları ve aynı zamanda nötrofil fagositozunu uyarmaları istenir (Pellegrino ve ark., 2010). Fakat mastitislere karşı

sistemik aşılama sonrası kan süt bariyeri nedeniyle süte daha düşük oranda antikor geçebilmektedir (Tiwari ve ark., 2013).

Birçok aşı geliştirme çalışmasında hastalığın spesifik virulens faktörlerine karşı immün sistemin potansiyeli değerlendirilmektedir (Sordillo, 2005). Hayvan popülasyonlarının veya hayvanların bireysel olarak aşılama sonrasında antikor seviyelerindeki değişiklikler, immün yanıtın belirlenmesinde altın standarttır (Erskine, 2012). Sürü hayvancılığında aşılamanın temel amacı bireysel bağışıklıktan çok popülasyon bağışıklığını arttırmaktır. Bu yüzden aşılama etkinlikleri bireysel bağışıklıktan çok sürü bağışıklığı ile ölçülmektedir (Büyüktanır, 2010).

İlke olarak mastitislere karşı kullanılan veya geliştirilecek aşılama yeni enfeksiyonları engellemeli, hastalığın sıklığını ve şiddetini azaltmalı, enfeksiyonların tedavisine yardımcı olmalıdır. Fakat tüm bunlara rağmen aşılama sonrasında yeni enfeksiyonlar görülebilmektedir (Widel, 1994). Bakteri tür ve suşları arasındaki farklılıklar; spesifik immünojenik faktörlerin net olarak bilinmemesi, sütte yüksek immünooglobulin yoğunluğunun sağlanamaması ve uygun aşılama programlarının oluşturulamaması gibi nedenler ile istenilen sonuçlar elde edilememektedir (Cengiz, 2009).

S. aureus'a karşı ticari üretimi yapılan farklı aşılama bulunmaktadır (Lysigin® ve Somato-staph™). Genelde bu aşılama inaktif *S. aureus* suşu içeren bakterin temelli aşılardır. Fakat aşılama kısa süreli immün yanıt sağlamaları ve yeni enfeksiyon oluşumlarında koruyucu rollerinin sınırlı olması nedeniyle mastitis üzerine etkisi tartışmalıdır. Bu aşılama istenen ana başarı antikor üretiminin artırılması ve klinik semptomların düşürülmesidir. *S. aureus* aşılama içerisine toksoidlerin veya adjuvantların eklenmesi ile meme içi enfeksiyonlarda spontan tedavi oranları artırılabilir, fakat aşılama yeni enfeksiyon oranlarını azaltmadaki etkisi ise sınırlı kalmaktadır (Dias ve ark., 2012; Pereira ve ark., 2011; Talbot ve Lacasse, 2005).

Ticari olarak değişik ülkelerde farklı *koliform* mastitis aşılama üretilmektedir. *Koliform* aşılama J5Bacterin®, Mastiguard®, JVac®, EndoVac-Bovi® gibi isimlerde bulunmaktadır. Bu aşılama çoğunlukla *E. coli* J5 ve re-17 mutant *Salmonella Typhirium*

suşlarını içermektedir (Hogan ve Smith, 2003; Ruegg, 2011; Talbot ve Lacasse, 2005). Günümüzde dünya çapında en sık kullanılan mastitis aşısı *E.coli J5*'tir. Lipit A'dan oluşan LPS yapılı antijen tüm Gram negatif bakterilerin yapısında ortak olarak bulunur. Bu nedenle çekirdek antijen olarak nitelendirilir. Birçok Gram negatif bakteri türüne karşı J5 suşundan oluşturulan bu aşilar kısmen etkili savunma yapabilmektedirler (Cengiz, 2009; Erskine, 2012). Çekirdek ve Lipit A bölgeleri *koliform* patojenler arasında antijenik homolojiye sahiptir. Bu yüzden aşı antijenleri olarak hedeflenmiştir. O111: B4 (J5) mutant bir suştur ve O polisakkarit bulundurmaz. Bu yüzden *E. coli J5* suşu immünizasyon sonrasında diğer *koliform* patojenlere karşı çapraz reaktif özellikte antikorlar üretebilen antijenik bir özelliğe sahiptir (Tomita ve ark., 2000; Miner ve ark., 1986).

Moleküler biyoloji ve genetik alanındaki pozitif gelişmeler aşilamalarla ilgili çalışmaların ilerlemesine zemin hazırlamıştır. Aşıya karşı oluşan bağışıklık tür spesifik olmakla beraber bölgesel farklılıklar aşının etkinliğinde önemli rol oynamaktadır (Hadimli ve ark., 2013). Bu yüzden farklı bir aşı çeşidi olarak, birden fazla koruyucu antijen içeren veya çok tekrarlı antijenik determinanta sahip rekombinant moleküllerden hazırlanan subunit aşilar da bulunmaktadır (Büyüktanır, 2010). Rekombinant aşilar hem hücresel hem de humoral bağışıklığı uyarması nedeniyle *S. aureus*'a karşı oluşan yeni enfeksiyonlarda yüksek koruyuculuk yapmaktadır. Fakat yeterli düzeyde uygulama alanı bulunmamaktadır (Shkreta ve ark., 2004).

DNA aşiları birçok mini gen içerebilir. Bu özelliğinden dolayı DNA aşiları çok ciddi hastalıklarda kullanılabilir. Ayrıca DNA aşilarında, hedef gen sekansına en özgü immün yanıt gelişmektedir. Bu sekansların en önemlisi Cpg oligonükleotitlerdir. Bu sekans, tehlike sinyalcisi TLR-9 ile ilişkilidir. Genel olarak Cpg oligonükleotitleri Th1 yanıtını uyarmakta (Krieg, 2002) ve diğer bir taraftan DNA aşiları immün yanıtın etkisini arttıran sitokinler için kodlu sekansları da içermektedir (Talbot ve Lacasse, 2005).

Leitner ve ark. (2011) düvelerde, RNA 3 Activating Protein (TRAP) kullanarak bir aşı denemesi yapmışlardır. RNA 3 Activating Protein bakteri tarafından salınan peptitlerdendir. Bakteriyel yoğunluğun artması ile adezin ve toksin genleri ile ilişkili

olarak salınmaktadır. Aşılama sonrası 160 gün boyunca humoral immün yanıtın uyarıldığı görülmüştür. Aşılanan gruptaki 37 düveden 5'inde (%13.5), aşılanmayan grupta ise 42 düveden 18'inde (%42.9) *S. chromogenes* izole edilmiştir ($p = 0.0042$). Çalışma sonucuna göre aşılama sonrası 305. günde SHS'nin kontrol grubuna göre düşük olduğu ve yeni enfeksiyonları önleyebildiği fakat süt verimindeki farkın istatistiki açıdan önemsiz olduğu ifade edilmiştir.

Chang ve ark. (2008), Stafilokokal rekombinant enterotoksin tip C (SEC) canlı aşısının koruyucu etkinliğini ölçmek için Masta-Vac™ (LG Life Sciences, Ltd.) aşısını kullanmışlardır. Süper antijen olan enterotoksin Tip C sıklıkla sığırlarda *S. aureus* mastitislerinden izole edilmektedir. SEC, patojenik suşlar tarafından üretilen, toksik şok sendromuna, persiste enfeksiyonlara ve sığır mastitislerine yol açabilen bir antijendir. Bu çalışmada deneysel olarak oluşturulan enfeksiyonda aşılanan gruptaki sığırlarda hiçbir enfeksiyona rastlanmazken, kontrol grubunda hayvanlardan %75 oranında *S. aureus* izole edilmiştir. İmmunizasyon sonrası 4. haftada tüm aşılanan sığırlarda SEC'e karşı yüksek antikor titresi saptanmıştır ($p < 0.01$). SHS, kontrol grubunda ise aşı grubuna göre önemli oranda yüksek çıkmıştır ($p < 0.01$).

2.17. Biyofilm Oluşumu ve Aşılarda Kullanımı

Biyofilm, canlı veya cansız bir yüzeye yapışarak ekzopolisakkaritten oluşan hücre dışı matriks içine gömülü ve hareketsiz olarak yaşayan mikroorganizmaların oluşturduğu tabakadır. Biyofilm tabakası iki aşamada meydana gelmektedir. İlk aşamada bakteriler, yapıştırıcı matriks molekülleri olarak tanınan (Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules - MSCRAMMs) yüzey proteinleri ile tutunurlar. İkinci aşamada ise farklı bakterilerle kolonize olarak çok tabakalı biyofilmi şekillendirirler (Yüksekdağ ve Baltacı, 2013).

IcaA, icaB, icaD gibi çeşitli genler biyofilm üretiminden sorumludur (Vasileiou ve ark., 2018). Ayrıca *stafilokokların* biyofilm oluşturmada kümelenme faktörü (*ClfA* ve *ClfB*) ve fibronektin bağlayıcı proteinler (*FnbpA* ve *FnbpB*) ve biyofilmle ilişkili protein (*Bap*) gibi faktörler de rol oynamaktadır (Felipe ve ark., 2017). Biyofilm ilişkili protein organizmanın yüzeye kolonize olması ve burada sürekliliğinin sağlanması

açısından da önemlidir (Gün ve Ekinci, 2009). Biyofilmlerin kronik enfeksiyonlardaki etkisi biyofilm oluşumunda rol oynayan genlerin karakterizasyonu ile ilişkilidir (Cucarella ve ark., 2004). Biyofilm, bağışıklık hücrelerine özellikle de makrofaj fagositozuna, antibiyotik ve dezenfektanların bakterisit etkisine ve konakçıya ait faktörlere oldukça dirençlidir. Bu durum da tekrarlayan veya inatçı enfeksiyonlara yol açmaktadır (Cucarella ve ark., 2004; Felipe ve ark., 2017).

S. epidermidis ve *S. aureus*'ta bulunan bir operon olan *icaADBC* kümesi, lineer beta 1-6' N-acetylglucosamin (PNAG)'den oluşan biyofilm matriks polisakkaritinin sentezinde yer alan proteinleri kodlayarak biyofilm oluşumuna katılır (Cucarella ve ark., 2004). N-asetilglukozamin, hücreler arası agregasyonu sağlayan polisakkarit yapıda olan interselüler adhesin (PIA) oluşumundan sorumludur (Yüksekdağ ve Baltacı, 2013).

Biyofilm ilişkili proteinin abiyotik yüzeylere ve hücreler arası yapışmaya birincil bağlanmayı desteklediğini göstermiştir. Biyofilm ilişkili protein genindeki bozulma, *S. aureus*'un biyofilm matriksinin ana ekzopolisakkariti olan PIA / PNAG birikimini azalttığından, *Bap* mutant suşlarının biyofilm eksikliğinin, esas olarak PIA / PNAG birikiminin azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Lasa ve Penadez, 2006). Cucarella ve ark. (2004), kronik sığır mastitisleri ve biyofilm oluşum yeteneği arasındaki ilişkiyi *ica* genleri ve *Bap* yönüyle araştırmışlardır. *S. aureus* enfeksiyonlarına sahip hayvanlardan alınan serum örneklerinde anti-*Bap* antikollarının varlığı, enfeksiyon sırasında *Bap* üretimini göstermiştir. Ayrıca, *ica* geninin *Bap*-pozitif bir suшта bozulması, *in vitro* biyofilm oluşumu üzerinde hiçbir etki yaratmamıştır. Bu durum *Bap*'ın PIA / PNAG ürününün eksikliğini telafi edebileceğini kuvvetli bir şekilde ortaya koymuştur. Sonuç olarak; meme bezinde *Bap*'ın varlığının *S. aureus*'un kalıcılığı ile bağlantılı olarak biyofilm oluşumunu kolaylaştırabildiği görülmüştür.

Vasileiou ve ark. (2018), 111 farklı sürüde toplam 2918 koyunda çalışmışlar ve *stafilokok* suşlarını biyofilm yapabilme özelliklerine göre gruplandırmışlardır. Toplam 708 *stafilokok* suşunun 262'si güçlü, 227'si zayıf yapıda biyofilm oluştururken, 219 suшта biyofilm oluşumu gözlenmemiştir. Biyofilm üreten *stafilokok*ların neden olduğu subklinik mastitis prevalansı ise %15.3 oranında bulunmuştur.

Ruiz ve ark. (2016), İspanya’da 1200 sağlıklı Murcia Granada geçisinden alınan çiğ sütte *stafilakok*ların genetik çeşitliliğini araştırmışlar ve 314 stafilakok izolatu elde etmişlerdir. Bunların %87.5’i *S. epidermidis*, %6.2’si *S. caprae* , %4.2’si *S. aureus*, %2.1’i *S. simulans* olarak identifiye edilmiştir. İzolatların %29’unda yüksek biyofilm oluşumu görülmüştür. *S. caprae* ve *S. aureus*’ların tümü ve *S. epidermidis* suşların %90’ı biyofilm oluşturma özeliği göstermiştir.

Prenafeta ve ark. (2010), *S. aureus*’un ekstraselellüler bir komponenti olan biyofilm ilişkili antijenik kompleksi (SAAC) ve spesifik antikor üretiminin *S. aureus* enfeksiyonlarında koruyucu rolünün araştırıldığı bir çalışmada 12 gebe inek 3 farklı gruba ayrılmıştır. Birinci gruptaki inekler sınırlı SAAC bulunduran *S. aureus* bakterini ile, 2. gruptaki inekler yüksek SAAC bulunduran *S. aureus* bakterini ile aşılanırken; 3. gruptaki ineklere ise aşı uygulaması yapılmamıştır. Tüm hayvanlara doğum sonrası 23. günde virüent heterolog *S.aureus* suşu ile meme içi infüzyon yapılmıştır. Yüksek SAAC ile yapılan immünizasyon, kanda SAAC’ye karşı önemli oranda yüksek antikor titresine ve daha düşük oranda bakteri sayısına yol açmıştır ($p<0.05$). Gruplar arasında SHS değerlerinde ise istatistiksel fark bulunmamıştır. Çalışma sonucuna göre yüksek SAAC içeriğinin meme bezindeki *S. aureus*’u etkili şekilde düşürebildiği kaydedilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Çalışma materyalini EKC Tarım Hayvancılık Gıda Turizm Sanayi Limited Şirketi'ne (Bucak/Burdur) ve Korkuteli Tarım Hayvancılık Üretim Ticaret Anonim Şirketi'ne (Korkuteli/Antalya) ait 1-2 yaşlarında, doğumları toplulaştırılmış, 142 baş dişi Saanen keçisi oluşturdu. Keçilerin seçiminde; hiç doğum yapmamış olmalarına, geçmişinde herhangi bir nedenle meme enfeksiyonu geçirmemiş olmalarına dikkat edildi. Çalışmaya alınacak keçiler işletmelerin rutin düzenine uygun olacak şekilde keçi süt yemi, çayır otu, yonca ve sudan otu ile hazırlanan dengeli bir rasyonla beslendi. Keçilerin rahatlıkla ulaşabilecekleri yerlerde ise sürekli olarak su bulunduruldu.

3.1.1. Östrus Senkronizasyonlarının Yapılması

Östrusların uyarılması ve senkronizasyonu amacıyla EKC Tarım Hayvancılık Gıda Turizm Sanayi Limited Şirketi'ne ait 51 baş, Korkuteli Tarım Hayvancılık Üretim Ticaret Anonim Şirketi'ne ait 91 baş keçi kullanıldı. Keçilere 60 mg medroksiprogesteron asetat içeren süngerler (Esponjavit[®], Hipra, İspanya) intravaginal olarak uygulandı. Süngerlerin 11 gün boyunca vaginada kalması sağlandı. Keçilere sünger uygulaması yapılmadan önce aplikatör her seferinde klorheksidin içeren dezenfektan solüsyonla yıkandı. Süngerlerin çıkartılmasından 48 saat önce bütün hayvanlara; 0.075 mg kloprostenol (Gestavet Prost[®], Hipra, İspanya), süngerlerin çıkartılması esnasında ise 500 IU PMSG (Oviser[®], Hipra) kas içi yolla uygulandı. Süngerlerin çıkartılmasından 24 saat sonra ise her 5 keçiye 1 teke düşecek şekilde serbest sıfat usulü ile teke katımı yapıldı. Uygulama yapılan tüm keçilerin kızgınlık gösterdiği ve çiftleştiği gözlemlendi. Senkronizasyon işlemleri sırasında işletmelerin rutin üreme programlarını aksatmamak için Korkuteli Tarım Hayvancılık İşletmesi'nde 1 ay arayla 48 ve 43 baş keçi, toplamda 91 baş keçi senkronize edilirken, EKC Tarım Hayvancılık İşletmesi'nde ise 51 baş keçi senkronize edildi.

3.1.2. Gebelik Muayenelerinin Yapılması ve Gebelik Takipleri

Her iki işletmede de keçilerde gebelik muayeneleri, teke katımı sonrasında 30. ve 60. günlerde yapıldı. Gebelik muayenesi amacıyla Aesota 2000 marka ultrason cihazı kullanıldı. Keçilerde 30. gün transrektal, 60. gün ise transabdominal ve transrektal yolla gebelik muayeneleri yapıldı. Muayene sırasında 5-8 mHz'lik linear prop kullanıldı. Gebe olduğu belirlenen hayvanlar ayrı bölmelere alınarak gebelik süreçleri takip edildi. Yapılan gebelik muayenesinin sonuçlarına göre 123 baş keçinin gebe kaldığı tespit edildi. Tüm keçiler içinde 119 keçinin tahmin edilen zamanlarda doğumlarını gerçekleştirdiği, 4 keçinin ise gebeliğinin abort ile sonuçlandığı görüldü. Abort yapan keçiler ise çalışma grubundan çıkartıldı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. İşletmelere göre senkronize edilen ve normal doğum yapan keçi sayısı

İşletme	Senkronize Edilen Keçi Sayısı	Tahmini Doğum Zamanları	Gebe keçi sayısı	Abort yapan keçi sayısı	Normal doğum yapan keçi sayısı
Korkuteli	48	25.01.2017	40	2	38
Korkuteli	43	25.02.2017	39	2	37
EKC	51	25.01.2017	44	0	44
Toplam	142	-	123	4	119

3.2. Meme Sekresyon Örneklerinin Alınması ve Grupların Oluşturulması

Keçilerin tahmini doğum zamanlarından ortalama 10-30 gün önce, 123 baş keçiden asepsi kurallarına uyularak, her iki meme yarımından meme sekresyon örnekleri alındı. Sekresyon örneklerinin alınması sırasında keçiler meme inspeksiyon ve meme palpasyon bulguları tablosuna (Tablo 3.2 – Tablo 3.3) göre değerlendirildi. Bu tabloya göre en az bir bulgu derecesinin +1 olması halinde keçilerden sekresyon örnekleri alınmadı.

Toplanan meme sekresyon örnekleri mikroorganizmaların izolasyon ve identifikasyonu için Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi (MAKÜ) Veteriner

Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na soğuk zincirde gönderildi. Meme sekresyon örneklerinin mikrobiyolojik analizlerinde bakteriyolojik ve mikolojik kültürler değerlendirildi. Bu sonuçlara göre etken negatif 115 keçi çalışma gruplarına alındı.

Tablo 3.2. Meme inspeksiyon bulguları değerlendirme tablosu

İnspeksiyon	0	+1
Meme sisternası derisi	Normal renkte	Belirgin kızarıklık var
Meme başı derisi	Normal renkte	Belirgin kızarıklık var
Meme ucu şekli	Nokta şeklinde	Açık
Meme sisterna simetrisi	Normal	Asimetri var

Tablo 3.3. Meme palpasyon bulguları değerlendirme tablosu

Palpasyon	0	+1
Memedede sertleşme	Sertleşme yok	Belirgin sertleşme var
Memedede ucunda sertleşme	Sertleşme yok	Belirgin sertleşme var
Memedede yangı	Yok	Belirgin yangı var
Memedede ödem	Yok	Belirgin yangı var

Bu çalışma için grupları Lysigin[®], Boehringer-Ingelheim, (LYS) aşı grubu (n=29), Startvac[®], Hipra, (SV) aşı grubu (n=29), Vimco[®], Hipra, (VC) aşı grubu (n=28) ve kontrol grubu (n=29) oluşturdu. Çalışma toplam 115 keçide (230 meme lobunda) yapıldı. Fakat çalışma süresince klinik mastitis olduğu belirlenen bazı keçilerin işletme mastitis kontrol programları gerekçesiyle sürüden çıkarılması bu sayıyı azaltmıştır.

3.3. Aşılama Takvimi ve Aşıların Uygulanması

Çalışmada Lysigin®-Boehringer-Ingelheim, Startvac®-Hipra, Vimco®-Hipra aşıları kullanılmıştır. Lysigin® ve Startvac® aşılarında hedef tür inek, Vimco® aşısı için ise hedef tür koyun ve keçilerdir.

- **Lysigin® aşısı;** *Staphylococcus aureus*'un 5 farklı fajı ve 5, 8, 336 kapsüler serotiplerini bulunduran bakterin bir aşısıdır.
- **Startvac® aşısı;** inaktif *E. coli* (J5) > 50 RED₆₀, inaktif *S. aureus* Kapsüler polisakarit 8 (CP8) SP 140 suşu >50 RED₈₀, biyofilm ilişkili antijenik kompleks (SAAC) bulunduran polivalan, inaktif bir aşısıdır.
- **Vimco® aşısı;** inaktif *S. aureus*, biyofilm oluşturan SP-140 \geq 8,98 SaCC suşu bulunduran bir aşısıdır.

Meme sekresyon örneklerinin bakteriyolojik ve mikolojik kültür sonuçlarına göre sağlıklı olduğu belirlenen, kontrol grubu haricindeki tüm keçilere iki doz aşı uygulandı. Aşı prospektüs bilgilerinde Lysigin® aşısının dozu inek ve düveler için 5 ml, Startvac® aşısının dozu ise 2 ml olarak önerilmektedir. Fakat LYS ve SV aşılarının keçilere kullanılacak dozu hedef türlerdeki dozdan farklı oranlarda uygulandı. Böylece keçilere Lysigin® aşısı 3 ml, Startvac® aşısı 1 ml, Vimco® aşısı ise doğrudan prospektüs bilgisi dikkate alınarak 2 ml olarak uygulandı.

LYS grubu (n=29): Lysigin grubunda aşı uygulamaları, beklenen doğum tarihinden 45 gün önce ilk doz, 30 gün önce ikinci doz olacak şekilde yapıldı. Aşı; arka ekstremiteden musculus semitendinosus ve musculus semimembranosus kasları arasındaki bölgeye 3 ml olacak şekilde uygulandı (Kautz ve ark., 2014). Aşının doz maliyeti 2.05 dolar olarak hesaplandı.

VC grubu (n=28): VC grubunda aşı uygulamaları, beklenen doğum tarihinden 35 gün önce ilk doz, doğumdan 21 gün sonra 2. doz olacak şekilde yapıldı. Aşı arka ekstremiteden musculus semitendinosus ve musculus semimembranosus kasları arasındaki bölgeye 2 ml olacak şekilde uygulandı. Aşının doz maliyeti 1.91 dolar olarak hesaplandı.

SV grubu (n=29): Startvac grubunda aşı uygulamaları, beklenen doğum tarihinden 45 gün önce ilk doz, 10 gün önce ikinci doz olacak şekilde yapıldı. Aşı arka ekstremiteden musculus semitendinosus ve musculus semimembranosus kasları arasındaki bölgeye 1 ml olacak şekilde uygulandı. Aşının doz maliyeti 2.87 olarak hesaplandı. Gruplara göre aşuların uygulama günleri Tablo 3.4.'de gösterildi.

Tablo 3.4. Gruplara göre aşuların uygulanma günleri.

Gruplar/ Günler	-10/-30. gün	-45. gün	-35. gün	-30. gün	-10. gün	21. gün
Lysigin	(MA)	1.doz aşı	-	2.doz aşı	-	-
Vimco	(MA)	-	1.doz aşı	-	-	2. doz aşı
Startvac	(MA)	1.doz aşı	-	-	2.doz aşı	-
Kontrol	(MA)	-	-	-	-	-

3.4. Doğumların Takibi ve Kaydedilmesi

Lysigin® ve Startvac® aşısının 1. ve 2. dozunun, Vimco® aşısının ise sadece 1. dozunun gebelik döneminde uygulanmasından dolayı, keçiler aşı sonrası 48 saat boyunca aşuya karşı duyarlılıkları yönüyle takip edildi. Fakat aşuya bağlı oluşabilecek bir abort veya aşırı duyarlılık reaksiyonu görülmedi.

3.5. Süt Örneklerinin Alınması ve Taşınması

Tüm süt örneklerinin alımı sağımhane içerisinde ve sabah sağımı öncesinde yapıldı. Örnek alımı sırasında daha önceden belirlenen keçiler küpe numaraları ile teyit edildi. Korkuteli Tarım Hayvancılık İşletmesi'nde 24 hayvanı aynı anda sağımaya imkan verebilen EKC tarım işletmesinde ise 48 hayvanın aynı anda sağımına olanak sağlayan Tetra firmasına ait sağım sistemleri bulunmaktaydı. Keçilerden ilk süt örnekleri doğumun gerçekleştiği gün, diğer süt örnekleri ise sırasıyla doğumdan sonra ortalama 1., 2., 3., 4. ve 5. aylarda alındı (Tablo 3.5).

Tablo 3.5. Gruplara göre mikrobiyolojik analiz (MA) ve somatik hücre sayımı (SHS) için sütte örnekleme yapılan aylar.

Gruplar/ Günler	Doğum sırasında	1. Ay	2. Ay	3. Ay	4. Ay	5. Ay
Lysigin	(MA)	(MA- SHS)	(MA- SHS)	(MA- SHS)	(MA- SHS)	(MA- SHS)
Vimco	(MA)	(MA- SHS)	(MA- SHS)	(MA- SHS)	(MA- SHS)	(MA- SHS)
Startvac	(MA)	(MA- SHS)	(MA- SHS)	(MA- SHS)	(MA- SHS)	(MA- SHS)
Kontrol	(MA)	(MA- SHS)	(MA- SHS)	(MA- SHS)	(MA- SHS)	(MA- SHS)

Süt örneklerinin alımı esnasında sırasıyla aşağıdaki işlemler uygulandı.

1. Meme dışkı v.b. şekillerde kirlenmişse, kirliliği temiz su ile yıkılarak tek kullanımlık kâğıt havlu ile kurulandı.
2. İlk 3-5 sıkmam süt bir kaba sağılarak ön süt memeden uzaklaştırıldı. Süt örnekleri her seferinde sabah sağımı öncesinde alındı.
3. Meme başları %70'lik alkol ve pamuk yardımıyla dairesel olarak temizledi.
4. Steril şekilde açılmış 10-20 ml'lik bir enjektör yaklaşık 45 derecelik açıyla tutularak süt örnekleri alındı.
5. Süt SHS tayini için örnekler 40 ml'lik numune kaplarına alındı.

Süt örneklerinin alımı ve laboratuvara ulaştırılması esnasında hijyen ve soğukta muhafaza koşullarına dikkat edildi.

3.6. Laboratuvar Muayeneleri

3.6.1. Sütün Bakteriyolojik ve Mikolojik Analizi

Toplanan süt örneklerinden %7 koyun kanlı agar (Oxoid) ve MacConkey agara (Oxoid) tek ekim, kloramfenikol supplementi ilave edilmiş Sabourraud Dextrose agara (Oxoid) çift ekim yapıldı. Tek ekim yapılan petriyeler ve çift ekim yapılan petriyelerden bir tanesi 37 ° C de aerob ortamda 24 saat inkübasyona, çift ekim yapılan petriyelerden bir

diğeri ise oda ısısında inkubasyona bırakıldı. Oluşan koloniler Gram boyama, hemoliz, katalaz testleri ve koagölaz özelliklerine göre identifiye edildi.

3.6.2. Süt Somatik Hücre Sayısının Belirlenmesi

Süt somatik hücre sayımının yapılabilmesi için her keçiye ait iki ayrı meme yarımından hijyen kurallarına uyularak 40 ml'lik numune kaplarına süt örnekleri alındı. Alınan süt örnekleri aynı gün içerisinde Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Bilimsel ve Teknoloji Uygulama Merkez Laboratuvarı'na gönderildi. Örnekler +4⁰C'de muhafaza edildi. Ortalama 12 saat içerisinde her bir süt numunesinde somatik hücre sayımlarının yapılması için otomatik floresan mikroskopik somatik hücre sayacı (Bentley Somacount 150, Bentley Instrument, ABD) kullanıldı.

3.7. Memenin Klinik Mastitis Yönüyle İncelenmesi

Örnekleme süresi içerisinde gruplarda klinik mastitis ile karşılaşıldığında, hasta keçiler kayıt edilerek tedaviye alındı. Klinik olarak hasta olan keçiler iyileşene kadar gruptan ayrı tutuldu. Amoksisilin+klavulanik asit içeren meme içi tüpler (SynuloxLC[®]-Zoetis) ve parenteral (Synulox[®]-Zoetis) antibiyotikler uygulanarak tedaviye başlandı. Klinik olarak iyileşen keçilerden 15 gün sonra mikrobiyolojik iyileşmenin kontrolü için tekrar süt örneği alındı. Mikrobiyolojik olarak iyileştiği belirlenen keçiler sürü içerisinde tekrar katıldı ve aylık süt örneği alınmaya devam edildi. İyileşmeyen keçiler ise sürüden çıkartıldı. Fakat işletmelerin meme sağlığı yönetim prosedürleri doğrultusunda klinik olarak enfekte olduğu belirlenen bazı keçiler doğrudan sürüden çıkartıldı.

4. BULGULAR

Mikrobiyolojik analiz ve somatik hücre sayımı için alınan örnekler meme lobu bazında değerlendirildi. Bu amaçla çalışma başlangıcında 115 keçiye ait 230 meme lobu kullanıldı. Çalışmada bakteriyolojik ve mikolojik kültür için doğumdan hemen sonra ve takip eden 5 ay boyunca 1356 örnek alındı. Somatik hücre sayımı için de 5 ay boyunca toplam 1126 adet süt örneği toplandı. (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Gruplara ve aylara göre çalışmada incelenen meme yarımı sayısı

Gruplar/Aylar	Doğum	1. Ay	2. Ay	3. Ay	4. Ay	5. Ay	Toplam
Lysigin	58	58	58	58	58	56	346
Vimco	58	58	58	58	58	58	348
Startvac	56	56	56	56	54	54	332
Kontrol	58	58	54	52	54	54	330
Toplam	230	230	226	224	224	222	1356

Sunulan çalışmada, gruplar arasında klinik ve subklinik mastitis görülme oranları, yeni ve kronik enfeksiyon oranları, spontan iyileşme oranları gibi parametrelerin değerlendirilmesinde ki kare istatistik analizi, gruplar içerisinde SHS'nin değerlendirilmesinde ise ANOVA (Minitab 16 paket programı) testi kullanıldı.

4.1. Mastitis Görülme Oranları

Mastitis görülme oranı; çalışma süresince aşı ve kontrol grupları içerisinde aylık alınan süt örneklerinin mikrobiyolojik analiz sonuçlarına göre etken pozitif olan meme lobu sayısının, grupta bulunan tüm meme lobu sayısına oranını ifade etmektedir.

Çalışma süresince alınan süt örneklerinde genel olarak izole edilen mikroorganizma türleri arasında görülme sıklığına göre sırasıyla KNS (%52.26), *S. aureus* (%26.85), *Streptococcus* spp. (%4.17), *Klebsiella* spp. (%3.70), *Shigella* spp. (%1.85), *Corynebacterium* spp. (%1.39), *Candida* spp. (%1.39), *E. coli* (%0.93),

Bacillus spp. (%0.46) olarak bulunmuştur. Bu oranlar gruplar arasında farklılık gösterebilmektedir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Enfekte meme yarımından izole edilen mastitis etkenlerinin gruplara göre dağılımı (%)

Etkenler/Aşılar	Lysigin	Vimco	Startvac	Kontrol
KNS	59,65	62,22	63,41	54,79
<i>S. aureus</i>	22,81	20,00	31,71	31,51
<i>Streptococcus</i> spp.	-	4,44	2,44	8,22
<i>Bacillus</i> spp.	-	2,22	-	-
<i>Corynebacterium</i> spp.	3,51	-	2,44	-
<i>Klebsiella</i> spp	7,02	6,67	-	1,37
<i>Shigella</i> spp	3,51	-	-	2,74
<i>E. coli</i>	1,75	-	-	1,37
<i>Candida</i> spp.	1,75	4,44	-	-
Toplam	100.00	100.00	100.00	100.00

Elde edilen verilere göre doğum sırasında, ikinci, dördüncü ve beşinci aylarda aşı grupları ve kontrol grubu arasında mastitis görülme oranları açısından istatistiksel olarak önemli bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Mastitis görülme oranları takip süresince VC ve ST gruplarında, kontrol gruplarına göre daha düşük veya eşit bulundu. Bu oranın LYS grubunda ise, dördüncü ve beşinci aylarda diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü. İstatistiksel olarak önemli fark birinci ayda kontrol grubu ile VC ve ST, üçüncü ayda ise sadece ST grubunda görüldü ($p<0.05$). Tüm laktasyon dönemleri genel olarak değerlendirildiğinde mastitis görülme oranının aşı gruplarında kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu; VC ve ST gruplarındaki farkın ise istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi ($p<0.01$). Gruplar içerisinde mastitis görülme oranları ise LYS, VC, ST ve Kontrol gruplarında sırasıyla %16.47, %12.93, %12.35, %22.12 olarak saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Mastitis görülme oranlarının gruplara ve aylara göre dağılımı

Gruplar /Aylar	Doğum M/T	1. Ay M/T	2. Ay M/T	3. Ay M/T	4. Ay M/T	5. Ay M/T	Toplam M/T
Lysigin	0.052 ^a 3/58	0.276 ^{a,b} 16/58	0.103 ^a 6/58	0.190 ^{a,b} 11/58	0.172 ^a 10/58	0.196 ^a 11/56	0.165 ^{a,b} 57/346
Vimco	0.103 ^a 6/58	0.224 ^b 13/58	0.086 ^a 5/58	0.138 ^{a,b} 8/58	0.103 ^a 6/58	0.121 ^a 7/58	0.129 ^b 45/348
Startvac	0.125 ^a 7/56	0.232 ^b 13/56	0.071 ^a 4/56	0.089 ^b 5/56	0.074 ^a 4/54	0.148 ^a 8/54	0.123 ^b 41/332
Kontrol	0.155 ^a 9/58	0.431 ^a 25/58	0.185 ^a 10/54	0.250 ^a 13/52	0.148 ^a 8/54	0.148 ^a 8/54	0.221 ^a 73/330
p değeri	p>0.05	p<0.05	p>0.05	p<0.05	p>0.05	p>0.05	p<0.01

İstatistiksel değerlendirme sadece sütunlar içerisinde yapılmış olup, farklı harfler istatistiksel fark derecesini göstermektedir.

M/T = Etken pozitif olan meme lobu sayısı / Grupta bulunan tüm meme lobu sayısını ifade etmektedir.

4.1.1. KNS'lere Bağlı Mastitis Görülme Oranları

KNS'lere bağlı mastitis görülme oranları; çalışma süresince aşı ve kontrol gruplarından aylık alınan süt örneklerinin mikrobiyolojik analiz sonuçlarına göre KNS pozitif meme lobu sayısının tüm meme lobu sayısına oranını ifade etmektedir.

Elde edilen verilere göre doğum sonrasında, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci aylarda ve tüm laktasyon dönemleri değerlendirildiğinde KNS görülme oranlarında istatistiki olarak önemli bir fark görülmedi ($p>0.05$). Fakat birinci ayda KNS görülme oranlarında VC ve ST gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bir düşüş olduğu gözlemlendi ($p<0.05$), (Tablo 4.4).

4.1.2. *S. aureus*'a Bağlı Mastitis Görülme Oranları

S. aureus'a bağlı mastitis görülme oranları; çalışma süresince aşı ve kontrol gruplarından aylık alınan süt örneklerinde mikrobiyolojik analiz sonuçlarına göre *S. aureus* pozitif meme lobu sayısının tüm meme lobu sayısına oranını ifade etmektedir. Elde edilen verilere göre çalışma süresince *S. aureus*'a bağlı mastitis görülme oranı tüm laktasyon dönemlerinde kontrol grubuna göre daha düşük çıkmıştır. Fakat beşinci ayda LYS grubunda bu oran diğer gruplara oranla daha yüksek bulundu. Tüm laktasyon dönemleri genel olarak değerlendirildiğinde ise aşı gruplarında *S. aureus*'a bağlı

mastitis görülme oranı düşmesine rağmen, istatistiksel olarak önemli farka sadece VC grubunda rastlandı ($p<0.01$), (Tablo 4.5).

Tablo 4.4. KNS'lere bağlı mastitis görülme oranlarının gruplara ve aylara göre dağılımı

Gruplar/ Aylar	Doğum M/T	1. Ay M/T	2. Ay M/T	3. Ay M/T	4. Ay M/T	5. Ay M/T	Toplam M/T
Lysigin	0.052 ^a 3/58	0.155 ^{a,b} 9/58	0.052 ^a 3/58	0.103 ^a 6/58	0.103 ^a 6/58	0.125 ^a 7/56	0.098 ^a 34/346
Vimco	0.086 ^a 5/58	0.069 ^b 4/58	0.052 ^a 3/58	0.086 ^a 5/58	0.069 ^a 4/58	0.121 ^a 7/58	0.080 ^a 28/348
Startvac	0.089 ^a 5/56	0.125 ^b 7/56	0.036 ^a 2/56	0.036 ^a 2/56	0.056 ^a 3/54	0.130 ^a 7/54	0.078 ^a 26/332
Kontrol	0.086 ^a 5/58	0.276 ^a 16/58	0.074 ^a 4/54	0.115 ^a 6/52	0.093 ^a 5/54	0.074 ^a 4/54	0.121 ^a 40/330
p değeri	$p>0.05$	$p<0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$

İstatistiksel değerlendirme sadece sütunlar içerisinde yapılmış olup, farklı harfler istatistiksel fark derecesini göstermektedir.

M/T = KNS pozitif olan meme lobu sayısı / Grupta bulunan tüm meme lobu sayısını ifade etmektedir.

Tablo 4.5. *S. aureus*'a bağlı mastitis görülme oranlarının gruplara ve aylara göre dağılımı

Gruplar/ Aylar	Doğum M/T	1. Ay M/T	2. Ay M/T	3. Ay M/T	4. Ay M/T	5. Ay M/T	Toplam M/T
Lysigin	- -/58	0.069 ^a 4/58	0.034 ^a 2/58	0.017 ^a 1/58	0.034 ^a 2/58	0.071 ^a 4/56	0.037 ^{a,b} 13/346
Vimco	0.017 ^a 1/58	0.086 ^a 5/58	0.017 ^a 1/58	0.017 ^a 1/58	0.017 ^a 1/58	- -/58	0.026 ^b 9/348
Startvac	0.036 ^a 2/56	0.107 ^a 6/56	0.018 ^a 1/56	0.036 ^a 2/56	0.019 ^a 1/54	0.019 ^a 1/54	0.039 ^{a,b} 13/332
Kontrol	0.069 ^a 4/58	0.138 ^a 8/58	0.037 ^a 2/54	0.077 ^a 4/52	0.037 ^a 2/54	0.055 ^a 3/54	0.070 ^a 23/330
p değeri	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$	$p<0.01$

İstatistiksel değerlendirme sadece sütunlar içerisinde yapılmış olup, farklı harfler istatistiksel fark derecesini göstermektedir.

M/T = *S. aureus* pozitif olan meme lobu sayısı / Grupta bulunan tüm meme lobu sayısını ifade etmektedir.

4.1.3. Gram Negatif Etkenlere Bağlı Mastitis Görülme Oranları

Gram negatif etkenlere bağlı mastitis görülme oranları; çalışma süresince aşı ve kontrol grupları içerisinde aylık alınan süt örneklerinin mikrobiyolojik analiz sonuçlarına göre Gram negatif etkenlerin izole edildiği meme lobu sayısının, tüm meme lobu sayısına oranını ifade etmektedir. Gram negatif etkenlere bağlı mastitis SV aşı grubunda hiç görülmedi. En yüksek oran LYS grubunda gözlemlendi. Gram negatif etkenlere bağlı mastitis görülme oranının SV grubunda, kontrol ve LYS gruplarına göre istatistiksel olarak önemli derecede azaldığı görüldü (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Gram negatif etkenlere bağlı mastitis görülme oranlarının gruplara göre dağılımı

Gruplar	Lysigin	Vimco	Startvac	Kontrol
Oran	0.020 ^a	0.009 ^{a,b}	0.000 ^b	0.012 ^a
M/T	7/346	3/348	-/332	4/330
p değeri	p<0.05			

İstatistiksel değerlendirme sadece sütunlar içerisinde yapılmış olup, farklı harfler istatistiksel fark derecesini göstermektedir.

M/T = Gr negatif etken pozitif olan meme lobu sayısı / Grupta bulunan tüm meme lobu sayısını ifade etmektedir.

4.2. Subklinik ve Klinik Mastitis Görülme Oranları

Subklinik / klinik mastitis oranı; çalışma süresince aşı ve kontrol grupları içerisinde aylık alınan süt örneklerinin mikrobiyolojik analiz sonuçlarına göre etken pozitif olan ve subklinik / klinik seyirli mastitis olduğu belirlenen meme lobu sayısının, tüm meme lobu sayısına oranını ifade etmektedir. Subklinik enfeksiyonların belirlenmesinde memede gözle görünür klinik bir bulgunun olmaması; sütte pıhtılaşma, bozulma v.b. durumların olmamasına dikkat edildi.

Subklinik mastitis değerlendirme sonuçlarına göre çalışma süresince aylar içerisinde kontrol ve aşı grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark görülmedi. Tüm laktasyon dönemleri değerlendirildiğinde aşı gruplarında subklinik mastitis oranının düştüğü, kontrol grubu ile VC ve SV grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu görüldü (p<0.01), (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Subklinik ve klinik mastitis görülme oranlarının gruplara ve aylara göre dağılımı

Gruplar Aylar	Doğum Subklinik M/T	1. Ay Subklinik M/T	2. Ay Subklinik M/T	3. Ay Subklinik M/T	4. Ay Subklinik M/T	5. Ay Subklinik M/T	Toplam Subklinik M/T	Toplam Klinik M/T
LYS	0.052 ^a 3/58	0.276 ^a 16/58	0.086 ^a 5/58	0.155 ^a 9/58	0.138 ^a 8/58	0.196 ^a 11/56	0.150 ^{a,b} 52/346	0.014 ^{a,b} 5/346
VC	0.103 ^a 6/58	0.207 ^a 12/58	0.069 ^a 4/58	0.138 ^a 8/58	0.103 ^a 6/58	0.121 ^a 7/58	0.124 ^b 43/348	0.006 ^b 2/348
SV	0.125 ^a 7/56	0.214 ^a 12/56	0.071 ^a 4/56	0.089 ^a 5/56	0.074 ^a 4/54	0.148 ^a 8/54	0.120 ^b 40/332	0.003 ^b 1/332
Kontrol	0.138 ^a 8/58	0.362 ^a 21/58	0.167 ^a 9/54	0.231 ^a 12/52	0.130 ^a 7/54	0.148 ^a 8/54	0.197 ^a 65/330	0.024 ^a 8/330
p değeri	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p<0.01	p<0.01

İstatistiksel değerlendirme sadece sütunlar içerisinde yapılmış olup, farklı harfler istatistiksel fark derecesini göstermektedir.

M/T = Subklinik veya klinik mastitis görülen meme lobu sayısı / Grupta bulunan tüm meme lobu sayısını ifade etmektedir.

Klinik mastitis görülme oranları, laktasyon ayları süresince düşük seviyede kalmıştır. Tüm laktasyon dönemleri değerlendirildiğinde VC ve ST grubunda istatistiksel olarak önemli bir azalma olduğu görüldü ($p<0.05$). Klinik mastitise neden olan etkenler içerisinde en fazla izole edilen etkenlerin *Staphylococcus* spp. ve *Klebsiella* spp. olduğu saptandı. Gruplar içerisinde klinik mastitisli sütlerden izole edilen etkenler incelendiğinde; LYS grubunda; 2 meme yarımında *Klebsiella* spp., 2 meme yarımında *Corynebacterium* spp., 1 meme yarımında *Shigella* spp., VC grubunda 1 meme yarımında *Klebsiella* spp., 1 yarımında KNS, SV grubunda sadece 1 meme yarımında *S. aureus*, kontrol grubunda ise 3 meme yarımında *S. aureus*, 3 meme yarımında KNS, 1 meme yarımında *E. coli*, 1 meme yarımında ise *Streptococcus* spp. izole edilmiştir.

KNS'lere bağlı görülen subklinik mastitis oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmazken, *S. aureus*'a bağlı görülen subklinik mastitis oranlarında sadece VC grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak önemli bir fark görüldü ($p<0.05$), (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. KNS ve *S. aureus*'a bağlı oluşan subklinik mastitis oranlarının gruplara göre dağılımı

Gruplar/ Etkenler	KNS M/T1	<i>S. aureus</i> M/T2
Lysigin	0.098 ^a 34/346	0.038 ^{a,b} 13/346
Vimco	0.078 ^a 27/348	0.026 ^b 9/348
Startvac	0.078 ^a 26/332	0.036 ^{a,b} 12/332
Kontrol	0.112 ^a 37/330	0.061 ^a 20/330
p değeri	p>0.05	p<0.05

İstatistiksel değerlendirme sadece sütunlar içerisinde yapılmış olup, farklı harfler istatistiksel fark derecesini göstermektedir.

M/T1 = KNS pozitif ve subklinik enfeksiyonu olan meme lobu sayısı / Grupta bulunan tüm meme lobu sayısını ifade etmektedir.

M/T2 = *S.aureus* pozitif ve subklinik enfeksiyonu olan meme lobu sayısı / Grupta bulunan tüm meme lobu sayısını ifade etmektedir.

4.3. Yeni Enfeksiyon Görülme Oranları

Yeni enfeksiyon, mikrobiyolojik analiz sonuçlarına göre bir meme yarımında ilk defa izole edilen etkenleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Kronik enfeksiyonlar bu tanımın dışında kalmaktadır. Beş aylık takip süresince aynı etkenlerle iki defa enfekte olan meme yarımalarında yeni enfeksiyonun tanımlanabilmesi için, bir önceki enfeksiyon ile arasında en az 2 ay süre geçmesi istenmektedir. Bu iki aylık süre içerisinde SHS'nin, etkenin ilk görüldüğü andaki SHS'den daha normal seviyelere inmiş olması gerekmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda, tüm laktasyon dönemleri genel olarak değerlendirildiğinde VC ve SV gruplarında yeni enfeksiyon görülme oranlarının istatistiksel olarak önemli derecede azaldığı görülmektedir (p<0.05) (Tablo 4.9).

KNS ve *S. aureus* enfeksiyonlarına bağlı yeni enfeksiyon görülme oranları aşı gruplarında daha düşük olmasına rağmen, istatistiksel olarak önemli fark sadece VC ve kontrol grubu arasında KNS yeni enfeksiyonlarında görülmüştür (Tablo 4.10).

Tablo 4.9. Yeni enfeksiyon görülme oranlarının gruplara ve aylara göre dağılımı

Gruplar/ Aylar	Doğum M/T	1. Ay M/T	2. Ay M/T	3. Ay M/T	4. Ay M/T	5. Ay M/T	Toplam M/T
Lysigin	0.052 ^a 3/58	0.259 ^{a,b} 15/58	0.103 ^a 6/58	0.103 ^{a,b} 7/58	0.155 ^a 9/58	0.125 ^a 7/56	0.136 ^{a,b} 47/346
Vimco	0.103 ^a 6/58	0.207 ^{a,b} 12/58	0.086 ^a 2/58	0.034 ^{a,b} 5/58	0.069 ^{a,b} 4/58	0.052 ^a 3/58	0.092 ^b 32/348
Startvac	0.125 ^a 7/56	0.179 ^b 10/56	0.071 ^a 4/56	0.071 ^b 2/56	0.037 ^b 2/54	0.111 ^a 6/54	0.093 ^b 31/332
Kontrol	0.155 ^a 9/58	0.362 ^a 21/58	0.056 ^a 3/54	0.037 ^a 9/52	0.130 ^{a,b} 7/54	0.130 ^a 7/54	0.170 ^a 56/330
p değeri	p>0.05	p<0.05	p>0.05	p<0.05	p<0.05	p>0.05	p<0.01

İstatistiksel değerlendirme sadece sütunlar içerisinde yapılmış olup, farklı harfler istatistiksel fark derecesini göstermektedir.
M/T = Yeni enfeksiyon görülen meme lobu sayısı / Grupta bulunan tüm meme lobu sayısını ifade etmektedir.

Tablo 4.10. KNS ve *S. aureus*'a bağlı oluşan yeni enfeksiyon oranlarının gruplara göre dağılımı

Gruplar/Etkenler	KNS MT1	<i>S. aureus</i> MT2
Lysigin	0.075 ^{ab} 26/346	0.035 ^a 12/346
Vimco	0.049 ^b 17/348	0.023 ^a 8/348
Startvac	0.063 ^{a,b} 21/332	0.024 ^a 8/332
Kontrol	0.091 ^a 30/330	0.048 ^a 16/330
p değeri	p<0.05	p>0.05

İstatistiksel değerlendirme sadece sütunlar içerisinde yapılmış olup, farklı harfler istatistiksel fark derecesini göstermektedir.

M/T1 = KNS'ye bağlı yeni enfeksiyon görülen meme lobu sayısı / Grupta bulunan tüm meme lobu sayısını ifade etmektedir.

M/T2 = *S. aureus*'a bağlı yeni enfeksiyon görülen meme lobu sayısı / Grupta bulunan tüm meme lobu sayısını ifade etmektedir.

4.4. Kronik Mastitis Görülme Oranları

Kronik mastitis oranı; çalışma süresince aşı ve kontrol grupları içerisinde aylık alınan süt örneklerinin mikrobiyolojik analiz sonuçlarına göre etken pozitif olan ve en az iki ay aynı etken ile enfekte olduğu belirlenen klinik veya subklinik seyirli meme lobu sayısının gruptaki tüm meme lobu sayısına oranını ifade etmektedir. Laktasyon ayları genel olarak değerlendirildiğinde kronik mastitis oranının en az olduğu grup LYS, en fazla olduğu grup ise VC grubudur. Sırasıyla LYS, VC, ST ve kontrol gruplarında kronik mastitis oranları %14, %22.2, %22, %21.9 olarak bulunmuştur. Kronik mastitis görülme oranları arasında hiç bir grupta istatistiksel olarak önemli bir fark görülmemiştir ($p>0.05$), (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. KNS, *S. aureus* ve tüm etkenlere bağlı oluşan kronik mastitis görülme oranlarının gruplara göre dağılımı

Gruplar/ Etkenler	KNS MT1	<i>S. aureus</i> MT2	Tüm etkenler MT3
Lysigin	0.176 ^a 6/34	0.077 ^a 1/13	0.140 ^a 8/57
Vimco	0.321 ^a 9/28	0.111 ^a 1/9	0.222 ^a 10/45
Startvac	0.192 ^a 5/26	0.308 ^a 4/13	0.220 ^a 9/41
Kontrol	0.225 ^a 9/40	0.217 ^a 5/23	0.219 ^a 16/73
p değeri	p>0.05	p>0.05	p>0.05

İstatistiksel değerlendirme sadece sütunlar içerisinde yapılmış olup, farklı harfler istatistiksel fark derecesini göstermektedir.

M/T1 = KNS'ye bağlı kronik enfeksiyon görülen meme lobu sayısı / Grupta bulunan ve KNS izole edilen tüm meme lobu sayısını ifade etmektedir.

M/T2 = *S. aureus*'a bağlı kronik enfeksiyon görülen meme lobu sayısı / Grupta bulunan ve *S. aureus* izole edilen tüm meme lobu sayısını ifade etmektedir.

M/T3 = Tüm etkenlere bağlı kronik enfeksiyon görülen meme lobu sayısı / Grupta bulunan ve etken izole edilen tüm meme lobu sayısını ifade etmektedir.

Tüm laktasyon dönemleri genel olarak değerlendirildiğinde KNS'lere bağlı oluşan kronik mastitis oranının en az LYS grubunda, en fazla ise VC grubunda görüldüğü belirlendi. KNS'lere bağlı oluşan kronik mastitis görülme oranları arasında hiçbir grupta istatistiksel olarak önemli bir fark görülmedi ($p>0.05$).

S. aureus'a bağlı oluşan kronik mastitis oranı en az LYS grubunda, en fazla SV grubunda görüldü. *S. aureus*'a bağlı oluşan kronik mastitis görölme oranları arasında hiçbir grupta istatistiksel olarak önemli bir fark görölmedi ($p>0.05$).

4.5. Spontan İyileşme Oranları

Spontan iyileşme; mastitisli bir meme lobunun medikal tedavi veya uygulama yapılmaksızın kendiliğinden iyileşmesini ifade etmektedir. Spontan iyileşmenin olabilmesi için, enfekte olduğu belirlenen bir meme lobunda bir sonraki örneklemede herhangi bir etkene rastlanmaması ve SHS'nin enfekte olduğu örneklemedeki değerlerinin altına düşmüş olması gerekmektedir. Ardışık iki örnekleme arasında yapılan mikrobiyolojik analizde, son örneklemede herhangi bir etken izole edilememesine rağmen SHS'nin halen yüksek bulunması durumu spontan iyileşme olarak kabul edilmedi.

Spontan iyileşme oranı kendiliğinden iyileşen meme lobu sayısının, bir önceki ayda görülen subklinik mastitisli meme lobu sayısına oranını ifade etmektedir. Laktasyon ayları genel olarak değerlendirildiğinde spontan iyileşme oranlarının birbirine yakın olduğu, fakat aşı gruplarına kıyasla kontrol grubunda bu oranın azaldığı görüldü. Spontan iyileşme oranları açısından kontrol ve aşı grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Laktasyon ayları genel olarak değerlendirildiğinde, KNS mastitislerinde spontan iyileşme oranlarının tüm gruplarda birbirine yakın olduğu, fakat en fazla iyileşme oranının SV grubunda olduğu görüldü. Spontan iyileşme oranları açısından kontrol ve aşı grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($p>0.05$). *S. aureus* mastitislerinde, spontan iyileşme oranlarının aşı gruplarında daha yüksek olduğu görüldü. Spontan iyileşme oranları açısından kontrol ve VC grubu arasında önemli fark olduğu tespit edildi ($p<0.05$), (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. KNS, *S. aureus* ve tüm etkenlere bağlı oluşan mastitislerde iyileşme oranlarının gruplara göre dağılımı

Gruplar/ Etkenler	KNS MT1	<i>S. aureus</i> MT2	Tüm etkenler MT3
Lysigin	0.412 ^a 14/34	0.538 ^{a,b} 7/13	0.500 ^a 26/52
Vimco	0.333 ^a 9/27	0.889 ^b 8/9	0.558 ^a 24/43
Startvac	0.500 ^a 13/26	0.500 ^{a,b} 6/12	0.525 ^a 21/40
Kontrol	0.432 ^a 16/37	0.400 ^a 8/20	0.477 ^a 31/65
p değeri	p>0.05	p<0.05	p>0.05

İstatistiksel değerlendirme sadece sütunlar içerisinde yapılmış olup, farklı harfler istatistiksel fark derecesini göstermektedir. *p<0.01 **p<0.05 *** p>0.05

M/T1 = KNS'ye bağlı spontan iyileşme görülen meme lobu sayısı / Grupta bulunan ve subklinik KNS izole edilen tüm meme lobu sayısını ifade etmektedir.

M/T2 = *S. aureus*'a bağlı spontan iyileşme görülen meme lobu sayısı / Grupta bulunan ve subklinik *S. aureus* izole edilen meme lobu sayısını ifade etmektedir.

M/T3 = Tüm etkenlere bağlı spontan iyileşme görülen meme lobu sayısı / Grupta bulunan ve subklinik etken izole edilen tüm meme lobu sayısını ifade etmektedir.

4.6. Somatik Hücre Sayıları Analizleri

4.6.1. Gruplara Göre Somatik Hücre Sayıları Analizi

Aşı grupları ve kontrol gruplarında laktasyonun birinci ve beşinci ayları arasında tüm meme loblarından somatik hücre sayımı için örnekler alındı. Gruplara göre SHS ortalamaları belirlendi. Bazı aylarda LYS grubunun ortalama SHS'sinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi. Gruplar arasında birinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci aylarda istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmazken, sadece ikinci ayda kontrol grubu ve aşı grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulundu. Laktasyon ayları genel olarak değerlendirildiğinde, sadece VC ve ST grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark görüldü (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Gruplara ve aylara göre somatik hücre sayısı ortalamaları ($\times 10^3$)

Gruplar	1. Ay	2. Ay	3. Ay	4. Ay	5. Ay	Genel
Lysigin	823 \pm 115 ^a	818 \pm 118 ^b	904 \pm 121 ^a	958 \pm 122 ^a	887 \pm 125 ^a	877.9 \pm 53.5 ^{a,b}
Vimco	607 \pm 101 ^a	819 \pm 119 ^b	1016 \pm 151 ^a	681 \pm 86 ^a	582 \pm 60 ^a	743.4 \pm 49.1 ^b
Startvac	695 \pm 105 ^a	852 \pm 116 ^b	768 \pm 107 ^a	651 \pm 76 ^a	752 \pm 134 ^a	746.8 \pm 48.7 ^b
Kontrol	815 \pm 146 ^a	1282 \pm 156 ^a	1201 \pm 146 ^a	835 \pm 103 ^a	887 \pm 127 ^a	1012.1 \pm 62.6 ^a

(İstatistiksel değerlendirme sadece sütunlar içerisinde yapılmış olup, farklı harfler istatistiksel fark derecesini göstermektedir)

4.6.2. Enfekte ve Sağlıklı Meme Loblarına Göre Somatik Hücre Sayıları

Enfekte meme lobu SHS; laktasyon ayları genel olarak değerlendirildiğinde herhangi bir etken izole edilen meme lobundan alınan sütlerdeki SHS'yi ifade etmektedir. Sağlıklı meme loblarından ve KNS ile enfekte meme loblarından alınan sütlerde, SHS değerleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı. Fakat sağlıklı meme lobları ve *S. aureus* ile enfekte meme loblarından alınan sütlerde ölçülen SHS değerleri arasında LYS, SV ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark önemli bulundu. Tüm izole edilen etkenler ve sağlıklı meme loblarından alınan sütlerde istatistiksel fark LYS, VC ve kontrol grupları arasında görülmüştür (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Gruplara göre enfekte meme loblarından alınan süt örneklerindeki somatik hücre sayısı ortalamaları ($\times 10^3$)

Gruplar	Sağlıklı meme lobu ortalaması	KNS ile enfekte meme lobu ortalaması	<i>S. aureus</i> ile enfekte meme lobu ortalaması	Tüm etkenler ile enfekte meme lobu ortalaması
Lysigin	806,658 ^B	1026,724 ^{A,B}	1328,000 ^A	1190,019 ^A
Vimco	704,369 ^B	979,905 ^{A,B}	917,000 ^{A,B}	1006.324 ^A
Startvac	718,286 ^B	729,238 ^B	1436,727 ^A	931,588 ^{A,B}
Kontrol	916,636 ^B	1124,125 ^{A,B}	1470,556 ^A	1300,164 ^A

(İstatistiksel değerlendirme sadece satırlar içerisinde yapılmış olup, farklı harfler istatistiksel fark derecesini göstermektedir.)

5. TARTIŞMA

Küçükbaş ve büyükbaş hayvan yetiştiriciliğinde salgınlara veya zoonoz enfeksiyonlara neden olabilecek hastalıkların kontrolü ve eradikasyonu amacıyla aşı uygulamalarına sıklıkla başvurulmaktadır. Bu hizmete yönelik ülkemizde de aşı protokolleri oluşturulmuş ve bu protokollerin uygulanması yasal bir zorunluluk haline getirilmiştir (Altuğ ve ark., 2013). Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından uygulanması zorunlu aşılardan dışında ruminant sağlığında kullanılan koruyucu amaçlı farklı ticari aşılardan da bulunmaktadır. Bunlardan birisi de meme sağlığı kontrol programları kapsamında uygulanması önerilen mastitis aşılardır. Bu aşılardan tamamen yetiştiricinin isteğine veya sürü profilinin mikrobiyal gerekliliğine göre yapılmaktadır. Bu amaçla büyükbaş ve küçükbaş hayvan yetiştiriciliğinde kullanılabilen farklı bakterin aşılardan bulunmaktadır. Mastitis aşılardan düve ve ineklerde sıklıkla kullanılmasına rağmen, koyun ve keçilerde *Mycoplasma* spp. etkenlerine yönelik aşılardan dışında henüz yeterli seviyede değildir.

Mastitise yönelik aşılama çalışmalarında, türleri birbiriyle kıyaslamak ve rakamsal olarak karşılaştırabilmek zordur. Keçilerde sütün salgılanmasındaki farklı fizyolojik yapı nedeniyle türler arasında SHS bakımından değişken sonuçlar görülmektedir. Ayrıca, keçilerin çevresel ve non-patolojik etkilerin yarattığı SHS varyasyonlarına daha duyarlı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Öyle ki enfekte olmayan sütlerde varyasyon 270×10^3 – 1.000×10^3 hücre/ml arasında değişim gösterebilmektedir (Anitaş ve ark., 2017; Paape ve ark., 2001; Paape ve ark., 2007). Keçilerde mastitisin önlenmesi amacıyla kullanılan aşılardan bilimsel alanda etkinliğinin rapor edildiği çalışmalar çok sınırlıdır (Kautz ve ark., 2014). Bu alanda yapılan çalışmaların sayısının yetersiz olmasından dolayı, sunulan bu araştırmadan elde edilen veriler daha çok inekler ve düvelerde yapılan aşılama çalışmaları ile kıyaslanmıştır.

Dünyanın çeşitli bölgelerinde ve ülkemizde keçilerde mastitis prevalansı ve etken izolasyonuna yönelik birçok çalışma bulunmaktadır (Albenzio ve ark., 2002; Ameh ve ark., 1993; Beheshti ve ark., 2010; Doğruer ve ark., 2016; Ergün ve ark., 2009; Hristov ve ark., 2016).

Dore ve ark. (2016), 7.192 keçi sütü örneğinde yaptıkları bir çalışmada, meme içi enfeksiyonlardan sorumlu etkenleri sırasıyla KNS %51.3, *S. aureus* %23.7, *Streptococcus* spp. %7.1, *Enterobacteriaceae* spp. %6.7, *S. uberis* %3.2, *Coryneform* spp. %2.6, *Pseudomonas* spp. %2 ve non-fermantatif Gram negatif bakteriler %1.2 oranında bulmuşlardır. Marogna ve ark. (2012), İtalya'nın Sardinia bölgesinde 31 çiftlikte 1388 keçide çalışmışlar ve izole ettikleri etkenler içerisinde *Staphylococcus* spp.'ye ait oranın %73.5 olduğunu en yüksek prevalansa sahip türlerim *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. caprae*, *S. hyicus* olduğunu belirtmişlerdir. Persson ve ark. (2015), keçilerde yaptıkları bir çalışmada en fazla izole edilen etkenlerin KNS (%12.3) ve *S. aureus* (%1.2) olduğunu, diğer bakterilerin prevalansının ise %0.5'den daha az olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmalardan farklı olarak ise Koltaş ve İlhan (2016), Van ve Hakkari yöresinde, 5 farklı işletmede bulunan klinik ve subklinik mastitisli keçilerden toplanan 188 adet keçi sütünde en fazla oranda *S. aureus* (%25.1) izole ettiklerini ifade etmişlerdir.

Sunulan çalışmada ise 5 aylık takip sonunda gruplar arasında en fazla izole edilen etken KNS olarak bulunmuştur. Sırasıyla LYS, VC, ST ve kontrol gruplarında tüm etkenler içerisinde KNS izolasyon oranı %59.65 - %62.22 - %63.41 ve %54.79 olarak saptanmıştır. *S. aureus* izolasyon oranı ise KNS'ye göre daha düşük oranda ve sırasıyla oranları %22.81 - %20.00 - %31.71 ve %31.51 olarak saptanmıştır. Bu durum Dore ve ark. (2016), Morogna ve ark. (2012), Persson ve ark. (2015)'nin çalışmalarına izole edilen etkenler yönüyle benzerlik göstermekteyken, Koltaş ve ark. (2016) çalışmasıyla en fazla izole edilen etken yönüyle benzerlik göstermemektedir. Bu sonuçlar keçilerde *Staphylococcus* spp. etkenlerinin yüksek bir prevalansa sahip olduğunu, etkene yönelik koruma ve kontrol önlemlerinin ileri düzeyde yapılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. White (2007), İlhan ve ark. (2011), Contreras ve ark. (2007) gibi kaynaklarda da KNS'lerin kontagiyöz yolla bulaşması ve subklinik kronik enfeksiyonlara neden olmasından dolayı prevalansının çok yüksek olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca enfeksiyonun subklinik formda seyretmesi, etkenin yetiştirici tarafından sütte ve memede hiçbir şekilde farkedilememesi, KNS prevalansının sürekli artmasında rol oynamaktadır. Koltaş ve ark. (2016)'nın yaptıkları çalışmada *S. aureus*'un yüksek prevalansa sahip olmasının nedeninin ise *S. aureus*'a ait virülens

faktörlerinin çeşitliliği (Akan, 2010; Tel ve Keskin, 2011; Pereira ve ark., 2011) ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca işletme ve sağım hijyeni yanında diğer çevresel şartların *S. aureus* mastitislerinin prevalansında etkili olduğu da tahmin edilmektedir.

Gelasakis ve ark. (2016), Skopelos ve Yunan ırklarından oluşan 590 başlık bir keçi sürüsünde çalışmışlar ve izole ettikleri Gram negatif etkenler içerisinde en fazla *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Citrobacter koseri*, *Klebsiella oxytoca* gibi etkenleri tespit etmişlerdir. White ve Hinckey (1999), ise yaptıkları farklı bir çalışmada Gram negatif etkenler içerisinde en fazla *E. coli* izole ettiklerini belirtmişlerdir. Gelasakis ve ark. (2016) ve White ve Hinckey (1999)'in verileri sunulan çalışmadaki kontrol grubu verileri ile benzerlik göstermektedir. Sunulan bu çalışmada kontrol grubunda izole edilen 4 etkenin *E.coli*, *Shigella* spp. ve *Klebsiella* spp.'den oluştuğu görülmektedir. Çalışmadaki tüm gruplar değerlendirildiğinde ise en fazla izole edilen Gram negatif etken *Klebsiella* spp.'dir. Hogan ve Smith (2003)'in de belirttiği gibi Gram negatif etkenlerin oranı işletme hijyeni ve çevresel faktörler ile yakından ilişkilidir. Ayrıca sunulan bu çalışmada barındırılan keçilerin altlık materyallerinin sık temizlenmesinin, ıslak kalmamasının, sağım hijyenine azami dikkat edilmesinin ve sağım sonu teat-dipping gibi prosedürlerin uygulanmasının bu enfeksiyonların prevalansını ciddi oranlarda düşürdüğü tahmin edilmektedir.

Farklı türlerde mastitise yönelik yapılan aşılama çalışmalarında aşılardan enfeksiyon oranlarını azaltabileceğine dair veriler bulunmaktadır. Kautz ve ark. (2014), Saanen keçilerinde yaptıkları çalışmada, aşı grubunda bulunan 15 Saanen keçisine Lysigin® (Boehringer Ingelheim) aşısını uygulamışlar ve 18 ay süresince takibini yapmışlardır. Enfeksiyon oranının aşılanan grupta 1.64 (enfeksiyon/keçi), kontrol grubunda 2.67 (enfeksiyon/keçi) olduğunu tespit etmişler ve Lysigin® aşısının enfeksiyon oranlarını düşürdüğünü kaydetmişlerdir (p<0.122). Leitner ve ark. (2003), Masti-Vac® (Ovajero) aşısını kullandıkları bir çalışmada, aşı grubunda mastitis oranını %1.3; kontrol grubunda ise %2.7 olarak belirlemişlerdir. Tenhagen ve ark. (2001), ise sürü spesifik bir aşı çalışmasında aşı uygulanan grupta %5.4 oranında *S. aureus* ve KNS izole ederken; kontrol grubunda bu oran %7.1 olarak tespit edilmiştir (p>0.05). Benzer şekilde, sunulan bu çalışmada ise aşı gruplarında tüm etkenlere bağlı mastitis görülme

oranlarının LYS, SV ve VC gruplarında düşmesine rağmen, istatistiksel olarak önemli fark sadece SV ve VC gruplarında tespit edilmiştir. Bu farkın görülmesinin nedeninin; LYS aşısından farklı olarak SV ve VC aşısı içerisinde bulunan biyofilm antijeninden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca Gram negatif kaynaklı mastitislerin prevalansının düşmesinde SV aşısında bulunan J5 suşunun etkili olabileceği tahmin edilmektedir. Mastitis görülme oranları, kontrol grubu verileri ile aylık olarak değerlendirildiğinde ise gruplar arasında 1. ve 3. aylardaki istatistiksel fark önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu dönemde istatistiksel fark oluşmasına neden olarak, mastitis olgularının Bergonier ve ark., 2003; Bruno, 2010'nun bildirdiği gibi laktasyonun ilk 1/3'lük evresinde yoğunlaşması ve buna bağlı olarak bu zaman diliminde mastitis görülme oranını etkin şekilde azaltabilen aşuların genel popülasyondaki istatistiksel farkı daha fazla etkileyebileceği düşünülmektedir. Ayrıca doğum sonrası ilk 1/3'lük dönemde LYS aşısının etkin şekilde çalışmamasının bir nedeni de aşı uygulamasının diğer aşılara göre daha erken dönemde yapılması olarak gösterilebilir.

Leitner ve ark. (2003), farklı *S. aureus* izolatlarından elde ettiği Mastivac 1[®] aşısı ile (Vireo, Biological Laboratories, İsrail) deneysel olarak oluşturdukları mastitis olgularında çalışmışlardır. Aşı içerisinde bulunan bir suşun meme içerisine infüzyonundan bir gün sonra kontrol grubundaki ineklerde (19/21 meme lobu) oranında *S. aureus* izole edilirken; aşı grubundaki ineklerde ise (9/17 meme lobu) oranında *S. aureus* izole edilmiştir. Aşı grubunda 7. ve 13. günlerde ise 6/17 oranında *S. aureus* görülmüştür. Aşı ve kontrol grubu arasında enfeksiyon oranları arasındaki fark (%35.3-%90.5) istatistiki açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.01$). Hadimli ve ark. (2005), klinik ve subklinik mastitisli koyunlardan izole ettikleri serotipleri kullanarak *S. aureus* ve KNS'lere karşı kombine bir aşı kullanmış ve aşı grubunda *S. aureus* %7.70; kontrol grubunda ise %30.76 oranında izole edilmiştir. Aşı uygulanan grupta KNS izole edilmezken, kontrol grubunda % 19.23 oranında KNS izole edilmiştir. Vasileiou ve ark. (2015) ise koyunlarda yaptıkları çalışmada Vimco[®] aşısını kullanmışlardır. Aşı grubunda postpartum 15. günde KNS ve *S. aureus* etkenlerine bağlı mastitis oranlarının etkili şekilde düştüğünü belirtmişlerdir ($p < 0.05$). Sunulan bu çalışmada da KNS ve *S. aureus*'a bağlı mastitis oranlarında azalma meydana gelmiştir. Bu durum Leitner ve ark. (2003), Hadimli ve ark. (2005), Vasileiou ve ark. (2015), yaptıkları çalışmalar ile

benzerlik göstermektedir. Bununla beraber sunulan bu çalışmada *S. aureus*'a ait suşlar bulunduran LYS aşısında *S. aureus* kaynaklı mastitis görülme oranınının (13/346), kontrol grubuna (23/330) göre yarıya yakın düştüğü, ancak kontrol grubu ile arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı görülmüştür. *S. aureus* enfeksiyonuna bağlı istatistiksel farka sadece VC grubunda rastlanmıştır. Bu farkın oluşmasında VC aşısında bulunan biyofilm kompleksinin etkili olabileceği düşünülmüş fakat aynı antijenik kompleksin SV aşısı içerisinde de bulunmasına rağmen SV aşısı *S. aureus*'a bağlı mastitis görülme oranlarını istatistiksel olarak önemli derecede düşürmemiştir. Bu durum, inek ve düvelerde kullanılan bu aşının yarı dozunun keçilerde *S. aureus* enfeksiyona karşı uygulanmasının etkin koruma yapamayabileceğini akla getirmektedir. Startvac grubunda aşı dozunun azaltılmasının, aşı içerisinde bulunan adjuvant miktarının (18.2 mg Likit parafin) da azalmasına neden olduğu (Freick ve ark., 2016) ve immün-stimülan etkinin yeterli düzeyde olmadığı fikrini güçlendirmektedir. Sunulan çalışmada kullanılan mastitis aşıları KNS'ye bağlı görülen mastitis oranlarını azaltmış fakat istatistiksel olarak fark görülmemiştir ($p>0.05$). Bu durum tüm aşı grupları için KNS etkenlerinin tür heterojenitesine (Contreras ve ark., 1995; Deinhofer ve Pernthaler, 1995), SV ve VC aşıları için ise KNS etkenlerinin biyofilm yapabilme potansiyeline (Tel ve Keskin, 2011; Vasileiou ve ark., 2018) bağlı olarak değişebileceğini bildiren araştırmacıları desteklemektedir.

Watson ve ark. (1996), 1819 inek ve düveden oluşan 7 farklı sürüde inaktif *S. aureus* aşısını uygulamışlar ve çalışma sırasında oluşan 273 klinik mastitis olgusundan 112'sinden *S. aureus*'u sorumlu tutmuşlardır. *S. aureus* kaynaklı mastitislerin 45 tanesinin aşı grubunda, 67 tanesinin ise kontrol grubunda olduğunu ve aşının klinik mastitis oranlarını düşürdüğünü belirtmişlerdir. Benzer şekilde Nordhaug ve ark. (1994), düvelerde klinik mastitis olgularında izole edilen 2-8 ve Smith suşlarından hazırladıkları aşığı kullanmışlar ve aşı uygulanan grupta klinik mastitis olgusuna rastlamadıklarını, fakat %8.6 oranında subklinik mastitisin görüldüğünü, bu oranın kontrol grubunda ise %16 olduğunu belirtmişlerdir. Küçük ve Alaçam (2003), ise hijyen şartları farklı olan iki işletmede mastitise yönelik bir aşı uygulamışlar ve Watson ve ark. (1996), Norhaug ve ark. (1994)'nın yaptıkları çalışmalara benzer şekilde, aşı uygulamasının klinik mastitis oranlarını düşürdüğünü ifade etmişlerdir ($p>0.05$). Bu

çalışmalardan farklı olarak Keskin ve ark. (2007) ise yaptıkları bir araştırmada ticari, inaktif polivalan bir aşı olan Hipramastivac®'ı (*S.aureus* TC 5, TC 8 suşu, *E. coli* J5 suşu, *S.agalactia*, *S.uberis*, *S. dysagalactia*, *S. pyogenes*, *P. aureginosa* ve *T. pyogenes* bakterini) kullanmışlar ve klinik mastitis görülme oranının kontrol grubunda %18.7, aşı grubunda %26.1 olarak belirlemişlerdir. Dolayısıyla da aşının klinik mastitis görülme oranlarının düşürülmesinde herhangi bir etkisinin olmadığını kaydetmişlerdir.

Sunulan bu çalışmada da klinik mastitis görülme oranlarında Watson ve ark. (1996), Nordhaug ve ark. (1994), Küçük ve Alaçam (2003)'ın yaptıkları çalışmalarla benzer şekilde azalma saptanmıştır. Sunulan bu çalışmada, kontrol grubuna göre tüm aşı gruplarında klinik mastitis görülme oranlarının azaldığı, hatta SV ve VC grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel farkın önemli olduğu tespit edilmiştir ($P<0.05$). Bu farkın nedeni olarak, klinik mastitise yol açabilecek etkenlerin daha çok Gram negatif etkenler olması ve Gram negatif etkenlerin SV grubunda hiç izole edilememesi gösterilebilir. Diğer yandan VC aşısının *S. aureus* meme içi enfeksiyonlarına etkili bir koruma sağlaması ($p<0.05$) klinik mastitis oranlarının istatistiksel olarak düşmesinde etkin rol oynamıştır. Bu durumun aksine LYS grubunda da klinik mastitis oranlarının kontrol grubuna göre düşmesine rağmen, LYS grubunda fazla sayıda Gram negatif etken bulunması ve bu etkenlerin çoğunun da klinik mastitise yol açması nedeniyle bu oranın arttığı tahmin edilmektedir.

Mella ve ark. (2017), meme içi enfeksiyonu bulunmayan gebe düvelerde, *S. aureus* mastitis enfeksiyonuna karşı kontrol ve aşı gruplarında 5'er düve kullanmışlar ve Startvac® aşısını uygulamışlardır. Tüm düvelerin 2 meme çeyreğine *S. aureus* UAC h-70 suşu infüzyonu yapılmıştır. Aşı grubunda infüzyon sonrası 3. günde 9/10 meme çeyreğinde hafif mastitis, 1/10 meme çeyreğinde ise orta derecede bir yangı gelişirken; kontrol grubunda ise infüzyon sonrası 3. günde 4/10 meme çeyreğinde hafif mastitis, 5/10 meme çeyreğinde ise klinik mastitis görülmüştür. Sadece kontrol grubunda 1 meme çeyreğinde 5. günde şiddetli klinik mastitis şekillenmiş ve aşının klinik mastitis şiddetini azalttığını belirtmişlerdir. Wilson ve ark. (2009), ise iki farklı sürüde bulunan Holştayn ineklere *E. coli* J5 aşısı uygulamışlar ve klinik mastitis oranlarının artmasına rağmen mastitis nedeniyle sürüden çıkarılan hayvan sayısının aşı grubunda %4, kontrol grubunda ise %23 oranında olduğunu tespit etmişlerdir ($p=0.096$). Benzer şekilde,

Keskin ve ark. (2007), yaptıkları çalışmada; klinik mastitis görülme oranının aşı grubunda daha fazla olmasına rağmen, sürüden çıkarılma oranlarının ise daha düşük olduğu bildirilmiştir. Sunulan bu çalışmada ise LYS grubunda klinik mastitis görülen 3 keçiden 1'i (%33.3), kontrol grubundaki 7 keçiden 4'ü (%57.14) ise sürüden çıkarıldı (meme lobu bazında değerlendirilmedi). Bu sonuçlara göre aşı uygulaması sonrası sürüden çıkarılma oranlarının Keskin ve ark. (2007), Mella ve ark. (2017), Wilson ve ark. (2009), çalışmalarına benzerlik gösterdiği, aşılanmanın mastitis nedeniyle sürüden çıkarılan hayvan sayısının oranını azalttığı görülmüştür. Fakat sunulan bu çalışmada sürüden çıkarılan keçi sayısının az olması nedeniyle gruplar arasında keçi sayısı bazında istatistiksel bir değerlendirme yapılamamıştır.

McDougall ve ark. (2002), altı farklı sürüden oluşan 110 keçide ve üç farklı sürüden oluşan 153 koyunda yaptıkları prevalans çalışmasında, yeni enfeksiyon oranını keçiler ve koyunlar için sırasıyla %6.4 ve %5.3 (meme yarımı/30gün) olarak tespit etmişlerdir. Sunulan çalışmada ise bu oran sadece kontrol grubu verileri ile değerlendirildiğinde, yeni enfeksiyon oranı doğumda ve 30. günde sırasıyla %15.5 ve %36.2 olarak belirlenmiştir. Sunulan çalışmada yeni enfeksiyon oranlarının McDougall ve ark. (2002)'nin elde ettikleri oranlardan daha yüksek olduğu görülmektedir. Bunun nedeninin tüm keçilerin ilk laktasyonda olmaları, grupların patojen bulunmayan meme loblarından oluşturulması ve enfeksiyonların çoğunun yeni enfeksiyon kategorisinde olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Laktasyonun ilk 2 ayından sonra yeni enfeksiyon oranların gruplar içerisinde azaldığı görülmektedir. Etkene yönelik oluşabilecek yeni enfeksiyon oranlarının değerlendirildiği araştırmalardan birisi de Middleton ve ark. (2009)'nin Lysigin® inaktif aşısı ile 90 inekte yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada aşı grubunda 176 meme çeyreği, kontrol grubunda ise 184 meme çeyreği kullanılmıştır. Çalışma sonunda *S. aureus* ve KNS'ye bağlı oluşabilen yeni meme içi enfeksiyon oranlarında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır ($p \geq 0.05$). Sunulan bu çalışmada da benzer şekilde Lysigin® aşısı yeni enfeksiyon oranını düşürmesine rağmen, istatistiksel bir fark oluşturmamıştır ($p > 0.05$). Hatta laktasyonun bazı aylarında LYS grubunda görülen yeni enfeksiyonların, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar aşının yeterince etkin çalışmadığını, tekrarlayan aşı dozlarına ihtiyaç duyulabileceğini göstermektedir. Schukken ve ark.

(2014), ise yaptıkları çalışmada Startvac® aşısının *S. aureus* ve KNS'lere bağlı şekillenen yeni enfeksiyon oranlarını orta derecede azalttığını kaydetmişlerdir. Sunulan bu çalışmada da SV grubunda, hem *S. aureus* hem de KNS'ye bağlı yeni enfeksiyon oranlarının azaldığı ($p>0.05$), istatistiksel olarak tek önemli farkın KNS'ye bağlı VC grubunda olduğu görülmüştür. Bu durum, VC aşısının KNS etkenlerini diğer aşı gruplarına oranla daha fazla kronikleştirdiği ve böylece yeni enfeksiyon görülme oranlarının azalmasına neden olduğu ile açıklanabilir.

Kautz ve ark. (2014), Saanen keçilerinde yaptıkları bir çalışmada, Lysigin uygulanan grupta spontan tedavi oranının 1.28 (spontan tedavi/keçi) iken, kontrol grubunda 0.6 (spontan tedavi/keçi) olduğunu bildirmişlerdir ($p<0.043$). Sunulan çalışmada, Kautz ve ark. (2014)'nin sonuçlarına benzer olarak spontan tedavi oranının arttığı fakat, bu çalışmadan farklı olarak gruplar arasında istatistiksel farkın şekillenmediği görülmüştür. Bununla birlikte kontrol ve aşı gruplarında spontan iyileşme oranlarının birbirine çok yakın olduğu ($p>0.05$) ve tüm gruplar genelinde keçilerin yarıdan fazlasında spontan iyileşme görüldüğü tespit edilmiştir. Sunulan bu çalışmadaki iyileşme oranlarının yüksek bulunmasına gerekçe olarak hayvanların ilk laktasyonda ve genç olmaları gösterilebilir.

Ticari bakterin aşuların hazırlanmasında, saha koşullarında en çok izole edilen etkenlerin varlığı belirleyici olmuştur. Serolojik temelde *S. aureus*'un 11 kapsüler polisakkariti vardır. Fakat sadece dördü kimyasal yapılarına göre isimlendirilmektedir. Bunlar kapsüler polisakkarit 1, 2, 5 ve 8'dir. *S. aureus* izolatlarında CP 5 ve CP 8 ise en fazla bulunan kapsüler polisakkarittir (Scali ve ark., 2015). Sunulan çalışmada kullanılan aşular *S. aureus*'un benzer kapsüler polisakkaritlerini ve *E. coli*'ye ait J5 suşunu içermektedir. Lysigin® bakterin aşısı, içerisinde *Staphylococcus aureus*'a ait 5 farklı faj ve 5, 8, 336 kapsüler serotipleri; Startvac® aşısı içerisinde inaktif *E. coli* (J5) > 50 RED₆₀, inaktif *S. aureus* (CP8) SP 140 suşu >50 RED₈₀, biyofilm ilişkili antijenik kompleks (SAAC), Vimco® aşısı içerisinde ise inaktif *S. aureus*, biyofilm oluşturan SP-140 ≥ 8,98 SaCC suşu bulunmaktadır. Lysigin® ve Startvac® aşuları için hedef tür inekler ve düvelerken, Vimco® aşısında ise hedef tür koyun ve keçilerdir. Sunulan çalışmada kullanılan Lysigin® aşı dozu Kautz ve ark. (2014), referans alınarak 3 ml, Startvac® aşısı

için 1 ml (yarı doz) ve Vimco® aşısı için 2 ml (tam doz) (Vasileiou ve ark., 2015) şeklinde uygulanmıştır.

Somatik hücre sayısının süt verim ve kalitesi üzerine etkisi bilinmektedir (Barron-Bravo ve ark., 2013). Leitner ve ark. (2008), keçi sütlerinde SHS'yi kritik değerlere göre sınıflandırmışlar ve bu sınıflar arasında sütte meydana gelebilecek enfeksiyon düzeyini, süt verimini ve pıhtılaşma kaybını oransal olarak ifade etmişlerdir. Bu sınıflandırma;

- A Sınıfı: SHS < 840,000 hücre/ml, sürünün %25'ine varan düzeyde subklinik bakteriyel enfeksiyon, %0.8'e varan süt kaybı ve % 3.3'e varan oranda pıhtılaşma kaybı.
- B Sınıfı: SHS > 840,000-1.200.000 hücre/ml' den az, sürünün %50'sine varan düzeyde subklinik bakteriyel enfeksiyon, %1.5'e varan süt kaybı ve %6.5'e varan oranda pıhtılaşma kaybı.
- C Sınıfı: SHS > 1.600.000 ve 3.500.000 hücre / ml' den daha düşük, sürünün % 75'ine varan düzeyde subklinik bakteriyel enfeksiyon, %2.3'e varan süt kaybı ve %9.8'e varan oranda pıhtılaşma kaybı şeklinde yapılmıştır.

Sunulan bu çalışmada LYS, VC, SV ve kontrol gruplarında SHS ortalamaları sırasıyla $877,9 \pm 53.5$ – $743,4 \pm 49.1$ – $746,8 \pm 48.7$ ve $1.012,1 \pm 62.6 \times 10^3$ hücre/ml olarak saptanmıştır. Bu ortalamalar Leitner ve ark. (2008)'nin ifade ettiği sınıflandırmaya tabi tutulduğunda; LYS ve kontrol grubu sütleri B kalite, SV ve VC grubu sütleri ise A kalite süt kategorisine girmektedir. Enfeksiyon oranları meme lobu şeklinde değerlendirildiğinde sunulan çalışmadaki oranlar Leitner ve ark., (2008)'in verileri ile benzerlik göstermemektedir. Enfeksiyon oranları keçi sayısı bakımından değerlendirildiğinde ise LYS (%23.7), VC (%19.5), SV (%20.5) ve kontrol (%30.9) gruplarında rastlanan enfeksiyon oranlarının kısmen benzerlik gösterdiği belirlenmiştir.

Mastitise yönelik yapılan aşılama çalışmalarında, farklı aşı tipleri somatik hücre sayıları üzerine değişik oranlarda etki etmişlerdir (Chang ve ark., 2008; Fernandez ve ark., 2018; Hogan ve ark., 1992; Kautz ve ark., 2014; Keskin ve ark., 2007; Leitner ve ark., 2003a; Mella ve ark., 2017; Middleton ve ark., 2009; Tenhagen ve ark., 2001). İnek

ve düvelerde yapılan çalışmalarda; Chang ve ark. (2008), Stafilokokal rekombinant enterotoksin tip C (SEC) canlı aşısının mastitise karşı etkinliğini ölçmek için kullandıkları Mastivac1™ (LG Life Sciences, Ltd.) aşısının SHS'yi aşı grubunda, kontrol grubuna göre önemli oranda düşürdüğünü belirtmişlerdir ($p < 0.01$). Leitner ve ark. (2003b), Masti-Vac® isimli bir aşının 7 farklı sürüde, 452 İsrail Holştayn düvesinde uygulanan immünizasyon çalışmasında SHS'yi aşı grubunda 101.1×10^3 hücre/ml., kontrol grubunda ise 175.2×10^3 hücre/ml olarak tespit etmişlerdir ($p < 0.01$). Leitner ve ark. (2003a)'nın diğer bir çalışmasında ise farklı *S. aureus* izolatlarından elde ettikleri Mastivac 1® (Vireo) aşısını kullanmışlar ve aşının SHS'yi etkili şekilde düşürdüğünü kaydetmişlerdir ($p < 0.05$). Mella ve ark. (2017)'da meme içi enfeksiyonu bulunmayan gebe düvelerde *S. aureus* mastitis enfeksiyonuna karşı Startvac® aşısı'nı uygulamışlar ve SHS'yi kontrol grubunda daha yüksek oranda bulmuşlardır ($p < 0.001$). Middleton ve ark. (2009), Tenhagen ve ark. (2001), Hogan ve ark. (1992), Keskin ve ark. (2007), ise mastitise karşı yaptıkları aşı denemelerinde, tüm aşılarda SHS ortalamasını belirli bir oranda düşürdüğünü ancak, bu azalmanın her zaman istatistiksel bir fark meydana getirmediğini ifade etmişlerdir. Sunulan bu çalışmada, 5 aylık takip sonrasında, yukarıda bahsedilen çalışmalara benzer şekilde, SHS ortalamaları tüm aşı gruplarında kontrol grubuna göre daha düşük oranda bulunmuştur. Kontrol grubunda $1012.1 \pm 62.6 \times 10^3$ hücre/ml olan SHS, LYS grubunda $877.9 \pm 53.5 \times 10^3$ hücre/ml ($p > 0.05$), VC grubunda $743.4 \pm 49.1 \times 10^3$ hücre/ml ($p < 0.05$), SV grubunda $746.8 \pm 48.7 \times 10^3$ hücre/ml ($p < 0.05$) olarak belirlenmiştir. Mastitis görülme oranlarında istatistiksel olarak önemli düşüş görülen SV ve VC gruplarında, SHS'nin de istatistiksel olarak önemli oranda düştüğü gözlenmiştir.

Küçük ruminantlarda, SHS'nin ekonomik öneminin değerlendirildiği aşı çalışmalarından birisinde; Fernandez ve ark. (2018), Lacaune ve Manchega ırkı koyunlarda Vimco® aşısını kullanmışlar ve aşılama sonrası somatik hücre sayılarının her iki ırkta da istatistiksel olarak önemli oranda azaldığını belirtmişlerdir. Lacaune ırkı koyunlarda SHS ortalaması kontrol ve aşı grubunda sırasıyla 563.049 hücre/ml ve 361.970 hücre/ml; Manchega ırkı koyunlarda ise sırasıyla 1.060.938 hücre/ml ve 686.811 hücre/ml olarak bulunmuştur. Elde edilen SHS değerlerinin sunulan bu çalışma verilerinden çok daha düşük olduğu ve bu durumun tür farklılığı ve sütün salgılanma

yapısındaki fizyoloji ile açıklanabileceği düşünülmektedir (Bergonier ve ark., 2003; Paape ve ark., 2001). Kautz ve ark. (2014), Saanen keçilerinde Lysigin® aşısı uyguladıkları bir çalışmada, SHS'yi aşılana grupta 1.274×10^3 hücre/ml; kontrol grubunda ise 1.529×10^3 hücre/ml olarak tespit etmişlerdir ($p < 0.10$). Sunulan çalışmada ise bu oranlar aynı aşının kullanıldığı LYS grubunda sırasıyla 877.9 ± 53.5 - 1012.1 ± 62.6 olarak bulunmuştur. Bu sonuçların sunulan çalışma ile sayısal olarak paralellik göstermemesinin nedeninin Kautz ve ark., (2014)'nın çalışmasında kullandıkları keçilerin farklı laktasyon dönemlerinde olmaları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Bagnicka ve ark., 2011; Moroni ve ark., 2005; Rota ve ark., 1993).

Leitner ve ark. (2004), subklinik mastitis prevalansı %35-71 arasında değişen 10 farklı işletmede toplam 500 keçi ve 1000 meme lobunda çalışmışlardır. Somatik hücre sayılarını etkenlere göre; *S. aureus* için 3.593 ± 259 , *S. caprae* için 1.426 ± 205 , *S. chromogenes* için 1.744 ± 236 , *S. epidermidis* için 1.529 ± 208 , *S. simulans* için 1.996 ± 182 , *S. xylosos* için 791 ± 192 , tüm KNS enfeksiyonları için 1.676 ± 74 , etken izole edilemeyen sütler için 288 ± 21 , izole edilen tüm etkenler için $1.626 \pm 70 \times 10^3$ hücre/ml olarak bulmuşlardır. Leitner ve ark. (2011)'nin diğer bir araştırmasında 700 Alp, Saanen ve Shami melezi keçilerin bulunduğu bir çiftlikte etkenlere göre elde edilen SHS sonuçları *S. aureus* için SHS ortalaması 5406 ± 732 , *S. epidermidis* için 1570 ± 558 , *S. caprae* için 1143 ± 256 , *S. simulans* için 2258 ± 505 , enfekte olmayan meme loblarında ise $462 \pm 76 \times 10^3$ hücre/ml olarak bulunmuştur. Çalışmadaki sonuçlara göre; somatik hücre sayılarının enfekte meme loblarında, enfekte olmayan meme loblarına göre her zaman yüksek çıkmasına rağmen, en yüksek SHS oranı *S. aureus* ile enfekte olmuş loblardan elde edilmiştir. Persson ve ark. (2015), *S. aureus* ile enfekte olmuş sütlerde SHS'yi 2.329.000 hücre/ml, enfekte olmamış sütlerde 269.000 hücre/ml, KNS ile enfekte sütlerde 728.000 hücre/ml ve diğer bakterilerle enfekte olmuş sütlerde ise 707.500 hücre/ml olarak tespit etmişlerdir. Sunulan bu çalışmada ise SHS verileri sadece kontrol grubu ile karşılaştırıldığında *S. aureus* ile enfekte meme loblarından alınan sütlerde 1.470.556 hücre/ml, KNS ile enfekte sütlerde 1.124.125 hücre/ml tüm etkenler ile enfekte sütlerde SHS ortalaması 1.300.164 hücre/ml olarak bulunmuştur. Etken izole edilemeyen sütler için ise SHS ortalaması 916.636 hücre/ml olarak saptanmıştır. Leitner ve ark., (2004); Leitner ve ark., (2011); Person ve ark. 2015,

yaptıkları çalışmalarda sağlıklı memelerden alınan sütlerdeki SHS değerlerinin sunulan bu çalışmaya göre düşük olduğu görülmektedir. Bu durumun ırk, beslenme, barındırma koşulları, işletme ve sağım hijyeni gibi çevresel faktörler veya iklim ve coğrafya şartları gibi bölgesel farklılıkla ilişkili olabileceği tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, sunulan çalışmada sağlıklı ve enfekte meme loblarından elde edilen SHS'ler arasında SV grubu haricinde tüm gruplarda istatistiksel fark görülmüştür. Bagnicka ve ark. (2011), 66 süt keçisinden topladıkları süt örneklerini izole ettikleri etkenlere göre dört farklı gruba ayırmışlardır. Birinci grup; patojen içermeyen sütlerden, ikinci grup 1000 CFU/ml'ye kadar olan KNS, alfa-hemolitik streptokoklar, *Enterococcus* spp, *Corynebacterium* spp. gibi etkenlerle enfekte sütlerden, üçüncü grup 1000 CFU / ml üzerinde KNS ile enfekte sütlerden, dördüncü grup *S. agalactiae*, *S. intermedius* ve *S. aureus* gibi majör patojenler ile enfekte sütlerden oluşmuştur. Gruplar arasında SHS açısından 1. grup ile 3. ve 4. grup arasındaki fark istatistiksel olarak önemli çıkmıştır ($p<0.001$). Bu veriler sunulan çalışmadaki kontrol grubu verileriyle karşılaştırıldığında, sağlıklı ve KNS ile enfekte memelerden alınan sütlerde SHS yönüyle istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Bu duruma, KNS etkenlerinin patojenitesinin düşük olan suşlardan oluşması, dolayısıyla daha az SHS artışının görülmesinin neden olabileceği düşünülmektedir. *S. aureus* ile enfekte sütlerde ise SHS tüm gruplarda istatistiksel olarak önemli bir artış gösterirken VC grubunda artış istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Bu durum tam anlamıyla açıklanamamaktadır. Fakat istatistiksel farkın oluşmamasının nedeni VC aşısının *S. aureus* enfeksiyonuna karşı daha fazla etkili olması, SV aşısının ise Gram negatif bakterilere karşı öncelikli etkinliğinin rol oynamasından kaynaklandığı tahmin edilmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sunulan bu çalışmada mastitise karşı 3 farklı aşı değerlendirilmiş ve farklı parametrelerde birbirlerine karşı üstünlükleri ve eksiklikleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen verilere göre tüm aşuların mastitis görülme oranlarını düşürdüğü görülmüştür. Fakat aşı kullanımına bağlı olarak, aşının mastitisleri tamamen engelleyebileceğinden veya istatistiksel olarak mastitis görülme oranlarını her zaman düşürebileceğinden bahsetmek zordur. Bu yüzden birçok veride olumlu sonuçlar alınmasına rağmen, istatistiksel olarak değerlendirme yapıldığında başarılı sonuçlara ulaşılamamıştır.

Mastitis aşularının etkinliği mastitis görülme oranları, klinik ve subklinik mastitis görülme oranları açısından değerlendirildiğinde Vimco® ve Startvac® aşularının etkili sonuçlar verdiği görülmüştür. Fakat aşular, içeriğinde bulundurduğu etkenler ve suşlar bakımından değerlendirildiğinde istenilen sonucu vermemiştir. Örneğin, *S. aureus*'a bağlı mastitis görülme oranları tüm aşı gruplarında azalmış; fakat istatistiksel fark sadece VC grubunda önemli bulunmuştur. KNS'lere bağlı mastitis görülme oranları da sayısal olarak azalmış olmasına rağmen hiçbir grupta istatistiksel fark bulunamamıştır. Diğer yandan tek olumlu istatistiksel fark Gram negatif etkenler yönünden yapılan değerlendirmede, içerisinde J5 suşu bulunduran Startvac®, Gram negatif etkenlere bağlı mastitis görülme oranlarını önemli oranda düşürmüştür. Bu yüzden aşuların etkinliklerinin anlaşılması için her bir parametreyi ayrı ayrı değerlendirmek daha doğru olacaktır (EK1). Keçilerde spontan iyileşmenin çok yüksek olduğu bilinmektedir. Aşı kullanımına bağlı olarak bu oranlar kısmen artmış fakat artış önemsiz bulunmuştur.

Bu çalışma sonucunda, keçilerde diğer mastitis kontrol yöntemleri, özellikle hijyen koşullarına dikkat edilmesi ile birlikte mastitis aşularının kullanımının, mastitis görülme oranlarını azaltabileceği; klinik enfeksiyonların şiddetini ve sürüden çıkarılma oranlarını düşürebileceği; spontan iyileşme oranlarını artırabileceği, ayrıca somatik hücre sayısını azaltarak süt ve süt ürünlerinin kalitesini arttırabileceği düşünülmektedir. Böylece mastitise bağlı süt kaybı, ilaç ve veteriner hekim giderleri gibi ekonomik kayıpların engellenebileceği de öngörülmektedir.

Bir sürü içerisinde mastitise yönelik aşı uygulanacaksa;

- ✓ Mastitisin görülme oranına bağlı ortaya çıkabilecek ekonomik kayıp, aşılarda doz maliyetleri ile kıyaslanmalı ve aşı kullanımının kâr-zarar oranları üzerine etkisi hesaplanmalıdır.
- ✓ Sürünün en az %20'sinden örnekleme yapılmalıdır. Örnekleme yapılacak hayvanlar, daha önce mastitis geçirmiş veya hasta olanlardan seçilmelidir. Böylece sürünün mikrobiyolojik etken profili belirlenmelidir. Etken profili belirlenen sürüye göre aşı seçimi yapılmalıdır. Çoğunlukla izole edilen etkene yönelik koruma ve kontrol programları güçlendirilmelidir.
- ✓ Aşı uygulamasından önce hayvanlarda immün bağışıklığı baskılayabilecek herhangi bir hastalığın bulunmamasına dikkat edilmelidir.

EK1.

	Aşılar/Etkenler	KNS	<i>S. aureus</i>	Tüm etkenler	Gram negatif
Mastitis görülme oranında azalma	LYS	+	+	+	---
	VC	+	✓	✓	+
	SV	+	+	✓	✓
Subklinik mastitis görülme oranında azalma	LYS	+	+	+	0
	VC	+	✓	✓	0
	SV	+	+	✓	0
Klinik mastitis görülme oranında azalma	LYS	0	0	+	0
	VC	0	0	✓	0
	SV	0	0	✓	0
Yeni enfeksiyon görülme oranını azaltma	LYS	+	+	+	0
	VC	✓	+	✓	0
	SV	+	+	✓	0
Kronik enfeksiyon görülme oranını azaltma	LYS	+	+	+	0
	VC	---	---	---	0
	SV	+	---	---	0
Spontan iyileşme oranını artırma	LYS	+	+	+	0
	VC	+	✓	+	0
	SV	+	+	+	0

- ✓ Kontrol grubuna göre istatistiksel fark
- 0 Değerlendirilmeyen parametre
- Kontrol grubuna göre olumsuz etki
- + Kontrol grubuna göre olumlu etki

KAYNAKLAR

Akan E, Kınık Ö (2015). Keçi sütü kalitesinde yeni gelişmelere bir bakış. *Gıda ve Yem Bilimi - Teknolojisi Dergisi*, **15**, 34-45.

Akan M (2010). Mastitis patojenlerinde antimikrobiyal direnç, *Türkiye Klinikleri J. Vet. Sci.*, **1(1)**, 44-9.

Aksoy A, Yavuz F (2012). Çiftçilerin küçükbaş hayvan yetiştiriciliğini bırakma nedeni analizi. *Anadolu J. Agr. Sci.*, **27(2)**, 76-79.

Albenzio M, Taibi L, Muscio A, Sevi A (2002). Prevalence and etiology of subclinical mastitis in intensively managed flocks and related changes in the yield and quality of ewe milk. *Small. Rum. Res.*, **43**, 219-226.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2002), New York. T Cells and MHC Proteins.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26926/#_NBK26926_dtl5
(Erişim tarihi 18.10.2017)

Alpay G, Yeşilbağ K (2009). Mastitis olgularında virusların rolü. *Uludağ Univ. J. Fac. Vet. Med.*, **28(1)**, 39-46.

Altuğ N, Ozdemir R, Cantekin Z (2013). Ruminantlarda koruyucu hekimlik: I. aşı uygulamaları. *Erciyes Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **10(1)**,33-44.

Ameh JA, Addo PB, Adekeye JO, Gyang EO (1993). Prevalence of clinical mastitis and of intramammary infections in Nigerian goats. *Preventive Veterinary Medicine*, **17(1-2)**, 41-46.

Anitaş Ö, Göncü S, Koluman N (2017). Süt keçiciliğinde somatik hücre sayısının önemi ve süt kalitesine etkisi. *Çukurova Tarım Gıda Bil. Der.*, **32(1)**, 35-42.

Arslan C, Tufan T (2010). Geçiş dönemindeki süt ineklerinin beslenmesi I. bu dönemde görülen fizyolojik, hormonal, metabolik ve immunolojik değişiklikler ile beslenme ihtiyaçları. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.*, **16(1)**, 151-158.

Atasever S, Erdem H(2008). Süt sığırlarında mastitis ile sütün elektriksel iletkenliği arasındaki ilişkiler. *J. of Fac. of Agri.*, **23(2)**, 131-136.

Ateş M, Erganiş O, Kaya O, Çorlu M(1991). Koyun mastitisleri üzerine mikrobiyolojik incelemeler. *Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **6(1)**, 3-6.

Aydın I, Hadimli HH, Çelik HA, Sayın Z (2007). Evaluation of california mastitis test (CMT) for diagnosis of subclinical mastitis in hair goats, *Vet. Bil. Derg.*, **23(2)**, 5-12.

Aydın N, İzgür M, Diker KS, Yardımcı H, Esenal Ö, Paracıkoğlu J, Akan M(2006). Veteriner Mikrobiyoloji (Bakteriyel Hastalıklar). Ankara, İlke-Emek Matbaacılık ve Yayıncılık, S: 5-323.

Aytekin İ, Kalınbacak A, İşler CT (2011). Ruminantlarda kullanılan aşular ve önemi. *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi*, **22(1)**, 59-64.

Azkur AK, Aslan ME (2012). Derleme akış sitometri ve veteriner hekimlikteki uygulamaları. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.*, **7(1)**, 59-66.

Bagnicka E, Winnicka A, Józwick A, Rzewuska M, Strzalkowska N, Kosciuczuk E, Prusaka B, Kaba J, Horbanczuk J, Krzyzewski J (2011). Relationship between somatic cell count and bacterial pathogens in goat milk. *Small Ruminant Research*, **100(1)**, 72-77.

Bannerman DD, Paape MJ, Lee JW, Zhao X, Hope JC, Rainard P (2004). Escherichia coli and Staphylococcus aureus elicit differential innate immune responses following intramammary infection. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, **11(3)**, 463-472.

Barron-Bravo OG, Gutiérrez-Chávez AJ, Ángel-Sahagún CA, Montaldo HH, Shepard L, Valencia-Posadas M (2013). Losses in milk yield, fat and protein contents according to different levels of somatic cell count in dairy goats. *Small Ruminant Research*, **113(2-3)**, 421-431.

Baselga R, Albizu I, Amorena B (1994). Staphylococcus aureus capsule and slime as virulence factors in ruminant mastitis. A review. *Vet. Microbiol.*, **39, (3-4)**, 195-204.

Baştan A (2010). Mastitis tedavisinde başarısızlık nedenleri. *Türkiye Klinikleri J. Vet. Sci.*, **1(1)**, 26-33.

Baştan A, Salar S (2016). Koyun ve keçilerde mastitis. *Türkiye Klinikleri J. Vet. Sci. Obstet Gynecol-Special Topics*, **2(1)**, 9-17.

Baştan A, Salar S, Acar DB, Demirel MA, Cengiz M, Darbaz I, Bulut G (2015). The effects of dry-off therapy on milk somatic cell count in Saanen goats, *Turk. J. Vet. Anim. Sci.*, **39**, 550-555.

Baştan A (2013). İneklerde meme sağlığı ve sorunları, genişletilmiş 2. Baskı, Kardelen ofset matbaacılık, Ankara, s:70-188.

Baştürk B (2010). Enflamasyonda doğal öldürücü (NK) hücrelerin etkisi. *Ankem Derg.*, **24(2)**, 184-188.

- Beheshti R, Shaieghi J, Eshratkhah B, Ghalehkandi JG, Maheri-Sis N (2010).** Prevalence and etiology of subclinical mastitis in ewes of the Tabriz region, Iran. *Global Veterinaria*, **4(3)**, 299-302.
- Bergonier D, Cremoux RD, Rupp R, Lagriffoul G, Berthelot X (2003).** Mastitis of dairy small ruminants. *Vet. Res.*, **34(5)**, 689-716.
- Beyaz F (2004).** T lenositlerin gelişimi, fonksiyonları ve histokimyasal özellikleri. *Erciyes Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **1(1)**, 61-66.
- Blacklaws BA, Berriatua E, Torsteinsdottir S, Watt NJ, Andrese D, Kleinf D, Harkiss GD (2004).** Transmission of small ruminant lentiviruses. *Veterinary Microbiology*, **101(3)**, 199-208.
- Boutinaud M, Jammes H (2002).** Potential uses of milk epithelial cells: a review. *Reproduction Nutrition Development, EDP Sciences*, **42(2)**, 133-147.
- Brown WC, Rice-Ficht AC, Estes, AC, Estes, DM (1998).** Bovine type 1 and type 2 responses. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **63(1-2)**, 45-55.
- Bruno DR (2010).** Mastitis, mammary gland immunity, and nutrition. *Mid-South Ruminant Nutrition Conference Arlington, Texas. p.19-26.*
- Burton JL, Erskine RJ (2003).** Immunity and mastitis. Some new ideas for an old disease. *Vet. Clin. North. Am. Food Anim. Pract.*, **19(1)**, 1-45.
- Buswell JF, Knigh CH, Barber DML (1989).** Antibiotic persistence and tolerance in the lactating goat following intramammary therapy. *Vet. Rec.*, **125(11)**, 301-303.
- Büyüktanır Ö (2010).** Günümüzde biyoteknolojik bakteriyel aşular. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*, **5(2)**, 97-105.
- Calavas D, Bugnard F, Ducrot C, Sulpice P (1998).** Classification of the clinical types of udder disease affecting nursing ewes. *Small. Rumin. Res.*, **29(1)**, 21-31.
- Cantekin Z, Ozmen GO, Demir M, Yılmaz Er Z, Solmaz H, Ergün Y (2016).** Detection of causative agents in goat mastitis and their antibiotic resistance in Hatay region. *Van. Vet. J.*, **27(2)**, 79-83.
- Cedden F, Kor A, Keskin S (2002).** Laktasyonun geç döneminde keçi sütünde somatik hücre sayımı; yaş, süt verimi ve bazı meme özellikleri ile olan ilişkileri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Ziraat Fakültesi Tarım Bilimleri Dergisi*, **12(2)**, 63-67.
- Celi P, Trana A, Claps S (2010).** Effects of plane of nutrition on oxidative stress in goats during the peripartum period. *The Veterinary Journal.*, **184(1)**, 95-99.
- Cengiz M (2009).** İneklerde kuru dönem mastitise karşı koruyucu yaklaşımlar. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.*, **4(3)**, 215-222.

Chan J, Mehta S, Bharrhan S, Chen Y, Achkar JM, Casadevall A, Flynn J (2014). The role of B cells and humoral immunity in Mycobacterium tuberculosis infection, *Seminars in Immunology*, **26(6)**, 588-600.

Chang BS, Moon JS, Kang HM, Kim YI, Lee HK, Kim JD, Lee BS, Koo HC, Park YH (2008). Protective effects of recombinant staphylococcal enterotoxin type C mutant vaccine against experimental bovine infection by a strain of *Staphylococcus aureus* isolated from subclinical mastitis in dairy cattle. *Vaccine*, **26(17)**, 2081-2091.

Constable PD, Hinchclif KW, Done SH, Grünberg W (2017). Diseases of the Mammary Gland, In: Constable PD, Hinchclif KW, Done SH, Grünberg W. (Eds), *Veterinary medicine a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*. Elsevier, p:1904-1996

Contreras A, Corrales JC, Sierra D, Marco J (1995). Prevalence and aetiology of non-clinical intramammary infection in Murciano-Granadina goats. *Small Ruminant Research*, **17(1)**, 71-78.

Contreras A, Luengo C, Sanchez A, Corrales JC (2003). The role of intramammary pathogens in dairy goats. *Livestock Production Science*, **79(2-3)**, 273-283.

Contreras A, Sierra D, S´anchez A, Corrales JC, Marco JC, Paape MJ, Gonzalo C (2007). Mastitis in small ruminants. *Small Ruminant Research*, **68**, 145-153.

Cucarella C, Tormo MA, U´beda C, Trotonda MP, Monzo´n M, Peris C, Amorena B, Lasa I, Penade´s JR (2004). Role of biofilm-associated protein Bap in the pathogenesis of bovine *Staphylococcus aureus*. *Infection and Immunity*, **72(4)**, 2177-2185.

Da Massa AJ, Wakenell PS, Brooks DL (1992). Mycoplasmas of goats and sheep. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **4(1)**, 101-113.

De Cremoux R, Heuchel V, Chatelin YM (2001): Évaluation des stratégies de contrôle des comptages de cellules somatiques en élevage caprin, *Proceedings of Rencontres Recherches Ruminants*, **8**, 157-160.

De la Fe C, Assuncao P, Antunes T, Rosales RS, Poveda JB (2005). Microbiological survey for Mycoplasma spp. in a contagious agalactia endemic area. *The Veterinary Journal*, **170(2)**, 257-259.

Deinhofer M, Pernthaner A (1995). Staphylococcus spp. as mastitis-related pathogens in goat milk. *Veterinary Microbiology*, **43(2-3)**, 161-166.

Deniz G (2007). NK and NKT cells. *Turkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci.*, **3(43)**, 18-25.

Deniz G (2016). Natural Killer Cells in Viral Infections. *Turkiye Klinikleri J. Immun. Allergy-Special Topics*, **9(3)**, 46-51.

Derbyshire, JB (1958). The pathology of experimental staphylococcal mastitis in the goat. *J. Comp. Pathol.*, **68(4)**, 449-454.

Dias R, Fialho ACD, Eller MR, Pereira AL, Mantovani HC, Da Silva EAM, Da Silva CC, De Oliveira LL, De Faria BN, De Paula SO (2012). Challenges in Vaccination against Mastitis. Ed(s) Berhardt LV, *Advances in Medicine and Biology*, p: 167-184. In book: *Advances in Medicina and Biology*

Diaz JR , Romero G , Muelas R, Alejandro M, Peris C (2012). Effect of intramammary infection on milk electrical conductivity in Murciano-Granadina goats. *J. Dairy Sci.*, **95(2)**, 718–726.

Diker KS (2005). *İmmunolojinin temel kavramları 2.* Baskı, Ankara, Medisan s: 1-8

Doğruer G, Sarıbay MK, Ergün Y, Aslantaş Ö, Demir C, Ateş CT (2010). Treatment of subclinical mastitis in damascus goats during lactation. *Small Ruminant Research*, **90(1-3)**, 153-155.

Doğruer G, Sarıbay MK, Aslantaş Ö, Kireççi E, Ergün Y, Ülkü A, Demir C (2016). The prevalence, etiology and antimicrobial susceptibility of the microorganisms in subclinical mastitis in goats. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.*, **11(2)**, 138-145.

Dore S, Liciardi M, Amatiste S, Bergagna S, Bolzoni G, Caligiuri V, Cerrone A, Farina G, Montagna CO, Saletti MA, Scatassa ML, Sotgiu G, Cannas EA (2016). Survey on small ruminant bacterial mastitis in Italy, 2013-2014. *Small Ruminant Research*, **141**, 91-93.

Dranoff G (2004). Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nature Reviews*, **4(1)**, 11-22.

Düzgün N (2015). İmmün Sistemin Tanıtımı

https://personel.omu.edu.tr/docs/ders_dokumanlari/1329_1307_305.pdf (Erişim tarihi: 01.05.2018)

Dziewanowska K, Patti JM, Deobald CF, Bayles KW, Trumble WR, Bohach GA. (1999). Fibronectin binding protein and cell tyrosine kinase are required for internalization of *Staphylococcus aureus* by epithelial cells. *Infect Immun.*, **67(9)**, 4673-4678.

El-Masannat ETS, Jones JET, Scott MJ (1991). The experimental production of mastitis in sheep by intramammary inoculation of *Pasteurella haemolytica*. *Journal of Comparative Pathology*, **105(4)**, 455-465.

Ergün Y, Aslantaş O, Doğruer G, Kirecci E, Sarıbay MK, Ateş CT, Ulku A, Demir C (2009). Prevalence and etiology of subclinical mastitis in Awassi dairy ewes in southern Turkey. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.*, **33(6)**, 477-483.

- Ergün Y (2017).** Lactation management in sheep and goats. *Türkiye Klinikleri J. Vet. Sci Obstet. Gynecol. Special Topics*, **3(2)**, 150-154.
- Eröz R, Karataş A, Alkoç OA, Baltacı D, Oktay M, Çolakoğlu S (2012).** Apoptozis hakkında bilinenler (Literatür Taraması). *Düzce Tıp Dergisi*, **14(2)**, 87-101.
- Erskine RJ (2012).** Vaccination strategies for mastitis. *Vet. Clin. Food Anim.*, **28(2)**, 257-270.
- Ezzat Alnakip M, Quintela-Baluja M, Böhme K, Fernández-No I, Caamaño-Antelo S, Calo-Mata P, Barros-Velázquez J. (2014).** The immunology of mammary gland of dairy ruminants between healthy and inflammatory conditions. *J. Vet. Med.*, Article ID 659801.
- Fahr RD, Schulz J, Finn G, Von Lengerken G, Walther R (1999).** Cell count and differential cell count in goat milk-variability and influencing factors. *Tierarztl. Prax. Ausg. G Grosstiere Nutztiere*, **27(2)**, 99-106.
- Fasulkov I, Karadaev M, Vasilev N, Simeonov R, Urumova V, Mladenova E (2015).** Ultrasound and histopathological investigations of experimentally induced *Staphylococcus aureus* mastitis in goats. *Small Ruminant Research*, **129**, 114-120.
- Fasulkov IR (2012).** Ultrasonography of the mammary gland in ruminants: A review. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, **15(1)**, 1-12.
- Felipe V, Morgante CA, Somale PS, Varroni F, Zingaretti ML, Bachetti RA, Correa SG, Porporatto C (2017).** Evaluation of the biofilm forming ability and its associated genes in *Staphylococcus* species isolates from bovine mastitis in Argentinean. *Microbial Pathogenesis*, **104**, 278-286.
- Fernandez JA, García Carrero F, Delgado Rodríguez C, Sanz Franco MA (2018).** Efficacy of vaccination against biofilm-producing *Staphylococci* as a preventive measure against subclinical mastitis in Lacaune and Manchega sheep in Spain Rodríguez. The 2018 International Bovine Mastitis Congress. 11-13 Haziran 2018, Milano-Italy.
- Flannery A, Jared Q, Gerlach JQ, Joshi L, Kilcoyne M (2015).** Assessing bacterial interactions using carbohydrate-based microarrays. *Microarrays*, **4(4)**, 690-713.
- Fragkou IA, Gougoulis DA, Billinis C, Mavrogianni VS, Bushnell MJ, Cripps PJ, Tzora A, Fthenakis GC (2011).** Transmission of *Mannheimia haemolytica* from the tonsils of lambs to the teat of ewes during sucking. *Veterinary Microbiology*, **148(1)**, 66-74.
- Fragkou IA, Mavrogianni VS, Cripps PJ, Gougoulis DA, Fthenakis GC (2007).** The bacterial flora in the teat duct of ewes can protect against and can cause mastitis. *Vet. Res.*, **38(4)**, 525-545.

- Fragkoua IA, Boscós CM, Fthenakis GC (2013).** Diagnosis of clinical or subclinical mastitis in ewes. *Small Ruminant Research*, **118(1-3)**, 86-92.
- Francoz D, Bergeron L, Nadeau M, Beauchamp G (2012).** Prevalence of contagious mastitis pathogens in bulk tank milk in Québec. *Can. Vet. J.*, **53(10)**, 1071–1078.
- Freick M, Frank Y, Steinert K, Hamedy A, Passarge O, Sobiraj A (2016).** Mastitis vaccination using a commercial polyvalent vaccine or a herd-specific *Staphylococcus aureus* vaccine results of a controlled field trial on a dairy farm. *Tierärztliche Praxis Großtiere*, **4**.
- Fthenakis GC (1995).** California Mastitis Test and Whiteside Test in diagnosis of subclinical mastitis of dairy ewes. *Small Ruminant Research*, **16(3)**, 271-276.
- Fthenakis GC (1994).** Prevalence and aetiology of subclinical mastitis in ewes of southern Greece. *Small Rumin. Res.*, **13(3)**, 293–300.
- Gelasakis AI, Angelidis AS, Giannakou R, Filioussis G, Kalamaki MS, Arsenos G (2016).** Bacterial subclinical mastitis and its effect on milk yield in low-input dairy goat herds. *American Dairy Science Association*, **99(5)**, 1-11.
- Gitto E, Reiter RJ, Karbownik M, Tan DX, Gitto P, Barberi S, Barberi I (2002).** Causes of oxidative stress in the pre-and perinatal period. *Biol. Neonate*, **81(3)**, 146–157.
- Gonzalo C, Ariznabarreta A, Carriedo JA, San Primitivo F (2002).** Mammary pathogens and their relationship to somatic cell count and milk yield losses in dairy ewes. *J. Dairy. Sci.*, **85(6)**, 1460–1467.
- Gougoulis DA, Kyriazakis I, Tzora A, Taitzoglou IA, Skoufos J, Fthenakis GC (2008).** Effects of lamb sucking on the bacterial flora of teat duct and mammary gland of ewes. *Reprod. Domest. Anim.*, **43(1)**, 22-26.
- Göçmen H, Ülgen M, Çarlı KT, Önat K, Serpil Kahya S, Özdemir Ü, Mat B (2015).** Koyun ve keçilerde bulaşıcı agalaksi hastalığının bakteriyolojik ve PCR metotları ile araştırılması. *Kafkas. Univ. Vet. Fak. Derg.*, **21 (1)**, 75-80.
- Gregory L, Junior EHB, Lara M, Angelini M, Araujo W, Rizzo H, Maiorka P. C, Castro RS, Kiraly ACM, Benesi FC, Birgel EH (2009).** Clinical Features of indurative mastitis caused by caprine arthritis encephalitis virus. *Braz. J. Vet. Pathol.*, **2(2)**, 64-68.
- Guerreiro O, Velez Z, Alvarenga N, Matos C, Duarte M (2013).** Molecular screening of ovine mastitis in different breeds. *J. Dairy. Sci.*, **96(2)**, 752–760.
- Guidry AJ, Miller RH (1986).** Immunoglobulin isotype concentrations in milk as affected by stage of lactation and parity. *Journal of Dairy Science*, **69(7)**, 1799-1805.

- Gülcü HB, Öngör H (2002).** Bacteriological examination of the udder samples collected from sheep and goats slaughtered at a local abattoir in Elazığ. *Vet. Bil. Derg.*, **18(3)**, 67-69.
- Gün I, Ekinci FY (2009).** Biyofilmler: Yüzeylelerdeki Mikrobiyal Yaşam. *Gıda*, **34 (3)**, 165-173.
- Güngör Ö, Ağaoğlu AR (2010).** Mastitis tedavisinde destekleyici tedavi seçenekleri. *Türkiye Klinikleri J. Vet. Sci.*, **1(1)**, 22-5.
- Hadimli HH, Erganis O, Kav K, Sayın Z (2005).** Evaluation of a combined vaccine against staphylococcal mastitis in ewes. *Bull. Vet. Inst. Pulawy*, **49**, 179-182.
- Hadimli HH, Sayın Z, Kav K, Erganis O, Turutoglu H, Dinc DA (2013).** Determination of effectiveness of combined mastitis vaccines prepared for dairy cows in mice. *Eurasian J. Vet. Sci.*, **29 (3)**, 163-170.
- Hadimli HH, Erganiş O, Kav K, Sayın Z (2010).** Koyun ve sığır örneklerinden arcanobacterium pyogenes izolasyonu ve polimeraz zincir reaksiyonu ile identifikasyonu. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.*, **16 (4)**, 611-616.
- Haenlein GFW (2002).** Relationship of somatic cell counts in goat milk to mastitis and productivity. *Small Ruminant Research*, **45 (2)**, 163-178.
- Harraghy N, Hussain M, Hagggar A (2003).** The adhesive and immunomodulating properties of the multifunctional Staphylococcus aureus protein Eap. *Microbiology.*, **149 (10)**, 2701-2707.
- Hassan R, Kudi CA, Chiezey NP, Rekwot PI, Egbodo BE, Samuel FU, Maikaji FS, Bello TK (2016).** Mastitis causing pathogens within the environment and teats of milking cows in Zaria, Kaduna State. *J. Anim. Prod. Res.*, **28 (1)**, 8-13.
- Heidrich HJ, Renk W (1967).** Diseases of the mammary glands of domestic animals. Translated by L.W. van den Heever. Philadelphia, W.B. Saunders., <http://nmconline.org/articles/smallruminants.pdf>
- Heringstad B, Klemetsdal G, Steine T(2003).** Selection responses for clinical mastitis and protein yield in two Norwegian dairy cattle selection experiments, *J. Dairy Sci.*, **86(9)**, 2990–2999.
- Hernandez F, Elvira L, Fernández B, Egea M, Gonzalez-Bulnes A, Gonzalez-Martin JV, Astiz S (2015).** Effects of intramammary antibiotic therapy during the dry period on the performance of Lacaune dairy sheep under intensive management. *J. Dairy Res.*, **82(1)**, 95-101.
- Hogan J, Smith KL (2003).** Coliform mastitis. *Vet. Res.*, **34**, 507-519.

Hogan JS, Weiss WP, Todhunter DA, Smith KL, Schoenberger PS (1992). Efficacy of an Escherichia coli J5 mastitis vaccine in an experimental challenge trial. *J Dairy Sci.*, **75(2)**, 415-22.

Hornef MW, Wick MJ, Rhen M, Normark S (2002). Bacterial strategies for overcoming host innate and adaptative immune responses. *Nat. Immunol.*, **3(11)**, 1033-1040.

Hristov K, Popova T, Pepovich R, Nikolov B (2016). Characterization of microbial causative agents of subclinical mastitis in goats in Bulgaria. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, **5(8)**, 316-323.

Hulsen J, Lam T, Schukken YH (2016). Meme Sağlığı. Çev: Ergün Y. Ankara/Türkiye s: 1-68.

Hussein HA, EL-Khabazb KAS, Malek SS (2015). Is udder ultrasonography a diagnostic tool for subclinical mastitis in sheep? *Small Ruminant Research*, **129**, 121-128.

Ishiyama D, Mizomoto T, Ueda C, Takagi N, Shimizu N, Matsuura Y, Makuuchi Y, Watanabe A, Shinozuka Y, Kawai K (2017). Factors affecting the incidence and outcome of Trueperella pyogenes mastitis in cows, *J. Vet. Med. Sci.*, **79(3)**, 626-631.

Islam A, Samad A, Anisur Rahman AKM (2012). Prevalence of subclinical caprine mastitis in Bangladesh based on parallel interpretation of three screening tests. *International Journal of Animal and Veterinary Advances*, **4(3)**, 225-228.

Islam MA, Samad MA, Anisur Rahman AKM (2011). Bacterial pathogens and risk factors associated with mastitis in Black Bengal goats in Bangladesh. *Bangl. J. Vet. Med.*, **9(2)**, 155-159.

Ismail HI, Hashimoto H, Kon Y, Okada K, Davis WC, Iwanaga T (1996). Lymphocyte subpopulations in the mammary gland of the goat. *Vet. Immunol. Immunopathol*, **52(3)**, 201-212.

İlhan Z, Taşal İ, Sağcan S, Solmaz H (2011). Subklinik mastitisli keçi sütlerinden aerobik bakterilerin izolasyonu. *YYU. Veteriner Fakültesi Dergisi*, **22(2)**, 89-91.

Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ (2001). Antigen recognition by B-cell and T-cell receptors. Immunobiology. 5th edition. NewYork USA: Garland Science; 2001, p:103-134. <https://livresbioapp.files.wordpress.com/2015/07/janeway-c-travers-p-walport-m-shlomchik-m-immunobiology-2001.pdf>

Jimenez-Granado R, Sanchez-Rodriguez M, Arce C, Rodriguez-Estevez V (2014). Factors affecting somatic cell count in dairy goats: a review. *Spanish Journal of Agricultural Research*, **12(1)**, 133-150.

Jones GE (1985). The patogenicity of some ovine and caprine mycoplasmas in the lactating mammary glands of sheep and goats. *Journal of Comparative Pathology*, **95(3)**, 305-318.

Kanev MO, Muranlı FDG (2016). Flow sitometri ve kullanım alanları. *SAÜ. Fen Bil. Der.*, **20(1)**, 33-38.

Karabulut H, Gülay MŞ (2016). Free Radicals. *MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.*, **4(1)**, 50-59.

Kassa GM, Abebe F, Worku Y, Legesse M, Medhin G, Bjune G, Ameni G (2012). Tuberculosis in goats and sheep in afar pastoral region of Ethiopia and isolation of Mycobacterium tuberculosis from goat. *Veterinary Medicine International*, 869146.

Kautz FM, Nickerson SC, Ely LO (2014). Use of a staphylococcal vaccine to reduce prevalence of mastitis and lower somatic cell counts in a registered Saanen dairy goat herd. *Research in Veterinary Science*, **97(1)**, 18-19.

Keefe GP(1997). S. agalactiae mastitis: a review. *Can. Vet. J.*, **38**, 429.

Kelly EJ, Wilson DJ (2016). Pseudomonas aeruginosamastitis in two goats associated with an essential oil-based teat dip. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **28(6)**, 760-762.

Kesenkaş H, Dinkçi N, Kınık Ö, Gönç S, Ender G (2010). Saanen keçisi sütünün genel özellikleri. *Akademik Gıda*, **8(2)**, 45-48.

Keskin A, Seyrek-İntas K, Tek HB, Tuna B, Yılmazbas G, Ozakın C, Ertas S (2007). Efficiency of polyvalent mastitis vaccine in lactating dairy cows. *J. Biol. Environ. Sci.*, **1(2)**, 87-92.

Kılıç A (2017). Koyun ve keçi sütlerinde Coxiella burnetii varlığının PCR ile araştırılması. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.*, **12(2)**, 152-156.

Kifaro GC, Moshi NG, Minga UM (2009). Effect of sub-clinical mastitis on milk yield and composition of dairy goats in Tanzania. *Ajfang online*, **9(1)**, 623-634.

Kinde H, DaMassa AJ, Wakenell PS, Petty R (1994). Mycoplasma infection in a commercial goat dairy caused by Mycoplasma agalactiae and Mycoplasma mycoides subsp. mycoides(caprine biotype). *J. Vet. Diagn. Invest.*, **6(4)**, 423-427.

Kiossis E, Brozos CN, Papaioannou N, Tzanidakis N, Boscoc C (2012). Endoscopic and histological findings in teats of dairy goats. *J. Hellenic Vet. Med. Soc.*, **63(4)**, 265-272.

Kireççi E (2009). Evcil hayvanlarda MRSA taşıyıcılığı. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.*, **16(4)**, 45-49.

- Kocatürk PA (2000).** Strese cevap. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, **53(1)**, 49-56.
- Koltaş S, İlhan Z (2016).** Isolation of some aerobic bacteria and Mycoplasma spp. from goat milk with clinical and subclinical mastitis. *Van Veterinary Journal*, **27(2)**, 74-78.
- Koop G, Islam MN, Rahman MM, Khatun M, Ferdous J, Sayeed MA, Islam S, Ahaduzzaman M, Akter S, Mannan A, Hassan MM, Dissanayake R, Hoque MA. (2016).** Risk factor and therapy for goats mastitis in a hospital-based case-control study in Bangladesh. *Preventive Veterinary Medicine*, **124**, 52-57.
- Korhonen H, Marnila P, Gill H (2000).** Milk immunoglobulins and complement factors. *Br. J. Nutr.*, **84(1)**, 75– 80.
- Krieg AM (2002).** CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects. *Annu. Rev. Immunol.*, **20**, 709–760.
- Kumar A, Verma AK, Rahal A, Sharma AK, Varshney S, Gupta MK (2013).** Outbreak of mastitis in sheep flock due to Streptococcus agalactiae and unusual neonatal lamb mortality. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, **1(4)**, 120-122.
- Kuralay F ,Çavdar Z (2006).** İnflamatuar medyatörlere toplu bir bakış. *Genel Tıp Dergi.*, **16(3)**, 143-152.
- Küçük Ş, Alaçam E (2003).** Sütçü inek işletmelerinde mastitislere karşı sistemik immunizasyon uygulamalarında meme ve sağım hijyeninin etkisi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.*, **50**, 25-31.
- Lafi SQ, Al Majali AM, Rousan MD, Alawneh JM (1998).** Epidemiological studies of clinical and subclinical ovine mastitis in Awassi sheep in northern Jordan, *Prev. Vet. Med.*, **33(1-4)**, 171-181.
- Las Heras A, Vela AI, Fernández E, Legaz E, Domínguez L, Fernández-Garayzábal JF (2002).** Unusual outbreak of clinical mastitis in dairy sheep caused by Streptococcus equi subsp. zooepidemicus. *J. Clin. Microbiol.*, **40(3)**, 1106–1108.
- Lasa I, Penadés JR (2006).** Bap: A family of surface proteins involved in biofilm formation. *Research in Microbiology*, **157(2)**, 99–107.
- Lazaridis LJ, Brozos CN, Kiassis EA(2012).** Applications of ultrasonography in ruminants (III): udder and genital system of the male- A review. *J. Hellenic Vet. Med. Soc.*, **63(3)**, 217-226.
- Lee JW, O'Brien CN, Guidry AJ, Paape MJ, Shafer-Weaver KA, Zhao X (2005).** Effect of a trivalent vaccine against Staphylococcus aureus mastitis lymphocyte subpopulations, antibody production, and neutrophil phagocytosis. *The Canadian Journal of Veterinary Research*, **69(1)**, 11-18.

- Leitner G , Krifucks O (2007).** Pseudomonas aeruginosa mastitis outbreaks in sheep and goat flocks: Antibody production and vaccination in a mouse model. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **119(3-4)**, 198-203.
- Leitner G, Chaffer M, Zamir S, Mor T, Glickman A, Winkler M, Weisblit L, Saran A (2001).** Udder disease etiology, milk somatic cell counts and NAGase activity in Israeli Assaf sheep throughout lactation, *Small. Rumin. Res.*, **39(2)**, 107–112.
- Leitner G, Krifucks O, Kiran MD, Balaban N (2011).** Vaccine development for the prevention of staphylococcal mastitis in dairy cows. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **142(1-2)**, 25-35.
- Leitner G, Krifucks O, Weisblit L, Lavi Y, Bernstein S, Merin U (2010).** The effect of caprine arthritis encephalitis virus infection on production in goat. *The Veterinary Journal.*, **183(3)**, 328-331.
- Leitner G, Lubashevsky E, Glickman A, Winkler M, Sarana A, Trainin Z (2003a).** Development of a Staphylococcus aureus vaccine against mastitis in dairy cows I. Challenge trials. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **93(1-2)**, 31–38.
- Leitner G, Merin U, Silanikove N, Ezra E, Chaffer M, Gollop N, Winkler M, Glickman A, Saran A (2004).** Effect of subclinical intramammary infection on somatic cell counts, NAGase activity and gross composition of goats' milk. *Journal of Dairy Research*, **71**, 311–315.
- Leitner G, Silanikove N, Merin U (2008).** Estimate of milk and curd yield loss of sheep and goats withintrammamary infection and its relation to somatic cell count. *Small Ruminant Research*, **74**, 221–225.
- Leitner G, Yadlin N, Lubashevsky E, Ezra E, Glickman A, Chaffer M, Winkler M, Sarana A, Trainin Z (2003b).** Development of a Staphylococcus aureus vaccine against mastitis in dairy cows. II. field trial. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **93(3-4)**, 153–158.
- Ljutovac KR, Pirisi A, Crémoux R, Gonzalo C (2007).** Somatic cells of goat and sheep milk: Analytical, sanitary, productive and technological aspects. *Small Ruminant Research*, **68(1)**, 126–144.
- Lowy FD (1998).** Staphylococcus aureus infections. *N. Engl. J. Med.*, **339**, 520-532.
- Macun HC, Piryağcı İ, Ünal N, Kalender H, Sakarya F, Yıldırım M (2011).** Kırıkkale’de belirlenen subklinik mastitisli ineklerde etken izolasyonu ve antibiyotik direnç durumu. *Erciyes Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **8(2)**, 91-95.
- Madanat A, Zendulkova D, Pospíl Z (2001).** Contagious agalactia of sheep and goats. A review. *Acta Vet. Brno.*, **70**, 403–412.

Mahdi AA(2009). Anatomical, histological and radiological study of the mammary gland of small ruminants. *Bas. J. Vet. Res.*, **8(2)**, 10-22.

Mallard BA, Dekkers JC, Ireland MJ, Leslie KE, Sharif S, Vankampen CL, Wagter L and Wilkie BN (1998). Alteration in immune responsiveness during the peripartum period and its ramification on dairy cow and calf health. *J. Dairy Sci.*, **81(2)**, 585–595.

Marnet PG , McKusick BC (2001). Regulation of milk ejection and milkability in small ruminants. *Livestock Production Science*, **70(1-2)**, 125–133.

Marogna G, Pilo C, Vidili A, Tola S, Schianchi G, Leori SG (2012). Comparison of clinical findings, microbiological result, and farming parameters in goats herds affected by recurrent infectious mastitis. *Small Ruminant Research.*, **102**, 74-83.

Marogna G, Rolesu S, Lollai S, Tola S, Leori G (2010). Clinical findings in sheep farms affected by recurrent bacterial mastitis. *Small Ruminant Research.*, **88(2-3)**, 119–125.

McDougall S, Murdough P, Pankey W, Delaney C, Barlow J, Scruton D (2001). Relationships among somatic cell count, California mastitis test, impedance and bacteriological status of milk in goats and sheep in early lactation. *Small Ruminant Research*, **40(3)**, 245–254.

McDougall S, Pankey W, Delaney C, Barlow J, Murdough PA, Scruton D (2002). Prevalence and incidence of subclinical mastitis in goats and dairy ewes in Vermont, USA. *Small Ruminant Research*, **46(2-3)**, 115-121.

Meador VP, Deyoe BL, Chevill NF (1989). Pathogenesis of brucella abortus infection of the mammary gland and supramammary lymph node of the goat. *Vet Pathol.*, **26(5)**, 357-368.

Mein GA (2012). The role of the milking machine in mastitis control. *Vet. Clin. North. Am. Food Anim. Pract.*, **28(2)**, 307-320.

Mella A, Ulloa F, Valdes I, Olivares N, Ceballos A, Kruze J (2017). Evaluation of a new vaccine against *Staphylococcus aureus* mastitis in dairy herds of southern Chile I challenge trial. *Austral. J. Vet. Sci.*, **49(3)**, 149-160.,

Menzies PI (2017). Udder health for dairy sheep and goats. (Lecturer Notes) Ontario Veterinary College, University of Guelph, Guelph, Ontario Canada.: http://c.ymcdn.com/sites/www.iowavma.org/resource/resmgr/imported/Menzies_UdderHealth.pdf (Erişim tarihi 16.05.2017)

Miner KM, Manyak CL, Williams E, Jackson J, Jewell M, Gammon MT, Ehrenfreund C, Hayes E, Callahan III LT, Zweerink H, Sigal NH (1986). Characterization of Murine Monoclonal Antibodies to *Escherichia coli* J5. *Infection and Immunity*, **52(1)**, 56-62.

Middleton JR, Luby CD, Adams DS (2009). Efficacy of vaccination against staphylococcal mastitis. A review and new data. *Veterinary Microbiology*, **134(1-2)**, 192–198.

Mishra AK, Sharma N, Singh DD, Gururaj K, Abhishek, Kumar V, Sharma DK (2018). Prevalence and bacterial etiology of subclinical mastitis in goats reared in organized farms. *Veterinary World*, **11(1)**, 20-24.

Mork T, Waage S, Tollersrud T, Kvitle B, Sviland S (2007). Clinical mastitis in ewes; bacteriology, epidemiology and clinical features. *Acta Veterinaria Scandinavica*, **49(1)**, 23.

Moroni P, Pisoni G, Ruffo G, Boettcher PJ (2005). Risk factors for intramammary infections and relationship with somatic-cell counts in Italian dairy goats. *Preventive Veterinary Medicine*, **69**, 163-173.

Murphy K, Travers P, Walport M (2008). Innate immunity. In: editors. Janeway's immunobiology. 7 th edition. New York: Garland Science, p: 53–60.

Myllys V, Honkanen-Buzalski T, Virtanen H, Pyörälä S, Müller HP (1994): Effect of abrasion of teat orifice epithelium on development of bovine staphylococcal mastitis. *J. Dairy Sci.*, **77(2)**, 446-452.

Naccari F, Martino D, Giofrè F, Passantino A, De Montis P (2003). Therapeutic efficacy of tilmicosin in ovine mammary infections. *Small Ruminant Research*, **47(1)**, 1–9.

Nazıroğlu M, İspir Ü, Yonar ME (2003). Balıklarda E Vitamininin immun cevap üzerine etkisi. *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **9(1)**, 101-106.

Nordhaug ML, Nesse LL, Norcross ML, Gudding R (1994). A field trial with an experimental vaccine against staphylococcus aureus mastitis in cattle. 1. clinical parameters. *J. Dairy Sci.*, **77(5)**, 1267-1275.

Olechnowicz J, Jaskowski JM (2014). Mastitis in small ruminants. *Med. Weter.*, **70(2)**, 67-71.

Omaleki L, Browning GF, Allen JL, Barber SR (2011). The role of Mannheimia species in ovine mastitis. *Veterinary Microbiology*, **153(1-2)**, 67–72.

Orwin PM, Fitzgerald JR, Leung DYM, Gutierrez JA, Bohach GA, Schlievert PM. (2003). Characterization of Staphylococcus aureus enterotoxin L. *Infect. Immun.*, **71(5)**, 2916-2919.

Oviedo-Boyso J, Valdez-Alarcón JJ, Cajero-Juárez M, Ochoa-Zarzosa A, López-Meza JE, Bravo-Patiño A, Baizabal-Aguirre VM (2007). Innate immune response of

bovine mammary gland to pathogenic bacteria responsible for mastitis. *Journal of Infection*, **54(4)**, 399-409.

Öğüt S, Atay E (2012). Yaşlılık ve oksidatif stres. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.*, **19(2)**, 68-74.

Özbek M (2014). The development of T Lymphocytes. *MAKÜ. Sag. Bil. Enst. Derg.*, **2(2)**, 104-113.

Özbek M, Hitit M, Ergün E, Beyaz F, Ergün L (2017). Toll-like Receptors. *MAKÜ. Sag. Bil. Enst. Derg.*, **5(2)**, 180-192.

Özcan S, Çalışlar T (2000). Tiftik ve kıl keçilerinde memenin morfolojik yapısı üzerinde araştırmalar. *J. Fac. Vet. Med. Univ. Istanbul*, **26(2)**, 281-299.

Paape MJ, Capuco AV, Contreras A, Marco JC (2001). Milk somatic cells and lactation in small ruminants. *J. Dairy Sci.*, **84**, 237-244.

Paape MJ, Contreras A, Ledbetter TK (2004). Variation among goats in the ability of their polymorphonuclear neutrophil leukocytes and mammary secretions to support phagocytosis: inhibitory effects of milk fat globules. *Small Ruminant Research*, **54**, 183-189.

Paape MJ, Wiggans GR, Bannerman DD, Thomas DL, Sanders AH, Contreras A, Moroni P, Miller RH (2007). Monitoring goat and sheep milk somatic cell counts. *Small Rumin Res.*, **68(1-2)**, 114-125.

Paradez Juárez GA, Spasojevic M, FaasMM. de Vos P (2014). Immunological and technical considerations in application of alginate-based microencapsulation systems. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **6**, 2-26.

Patır B, Yıldız N, İncili GK, Gürses M (2012). Keçi sütünde somatik hücre sayısı ile toplam mezofilik aerob bakteri sayısı ve bazı yetiştiricilik özellikleri arasındaki ilişki. *F. Ü. Sağ. Bil. Vet. Derg.*, **26(3)**, 145 – 150.

Pellegrino M, Giraudo J, Raspanti C, Odierno L, Bogni C (2010). Efficacy of immunization against bovine mastitis using a *Staphylococcus aureus* avirulent mutant vaccine. *Vaccine*, **17, 28(28)**, 4523-4528.

Pelvan M, Unluturk S (2015). Application of flow cytometry and fluorescence techniques in somatic cell analysis of raw milk. *International Journal of Food Processing Technology.*, **2**, 11-16.

Pereira UP, Oliveira DG, Mesquita LR, Costa GM, Pereira LJ (2011). Efficacy of *Staphylococcus aureus* vaccines for bovine mastitis. A systematic review. *Vet. Microbiol.*, **148**, (2-4), 117-124.

Perrin GG, Mallereau MP, Lenfant D, Baudry C (1997). Relationships between California mastitis test (CMT) and somatic cell counts in dairy goats. *Small Ruminant Research*, **26(1-2)**, 167-170.

Persson Y, Jarnberg A, Humblot P, Nyman A (2015). Associations between *Staphylococcus aureus* intramammary infections and somatic cell counts in dairy goat herds. *Small Ruminant Research*, **133**, 62-66.

Persson Y, Olofsson I (2011). Direct and indirect measurement of somatic cell count as indicator of intramammary infection in dairy goats. *Acta Veterinaria Scandinavica*, **53**, 15.

Pir Yağcı İ (2005). Koyunlarda mastitisin etiyopatogenezi ve tanısı. *Veteriner Hekimleri Derneği Dergisi*, **76(3-4)**, 30-35.

Pir Yağcı İ (2008). Koyunlarda subklinik mastitis etiyoloji, epidemiyoloji ve tanı yöntemleri. *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **14 (1)**, 117-122.

Pir Yağcı İ, Kaymaz M(2006). Koyunlarda klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal metotlar ile subklinik mastitislerin saptanması. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **53**, 31-35.

Polat B, Colak A, Cengiz M, Yanmaz LE, Oral H, Bastan A, Kaya S , Hayirli A (2010). Sensitivity and specificity of infrared thermography in detection of subclinical mastitis in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, **93(8)**, 3525–3532.

Prenafeta A, March R, Foix A, Casals I, Costa L (2010). Study of humoral immunological response after vaccination with a *Staphylococcus aureus* biofilm-embedded bacterin in dairy cows: Possible role of the exopolysaccharide specific antibody production in the protection from *Staphylococcus aureus* induced mastitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **134(3-4)**, 208-217.

Rainard P, Riollet C (2006). Innate immunity of the bovine mammary gland. *Vet. Res.*, **37(3)**, 369–400.

RauletDH (2003). Roles of the NKG2D immunoreceptor and its ligands. *Nature Reviews Immunology*, **3(10)**, 781-790.

Ribeiro MG, Lara GHB, Bicudo S. Souza AVG, Salerno T, Siqueira AK, Geraldo JS (2007). An unusual gangrenous goat mastitis caused by *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* and *Escherichia coli* co-infection. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, **59(3)**, 810-812.

Richoux N Li R, Boutinaud M, Martin P, Gagnaire V (2014). Role of somatic cells on dairy processes and products:a review. *Dairy Sci. Technol.*, **94(6)**, 517–538.

Riollet C, Rainard P, Poutrel B (2000). Differential induction of complement fragment C5a and inflammatory cytokines during intramammary infections with *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Clin. Diagn. Lab. Immunol*, **7(2)**, 161–167.

Rodríguez Fernández JA, García Carrero F, Delgado Rodríguez C, Sanz Franco MA (2018). Efficacy of vaccination against biofilm-producing staphylococci as a preventive measure against subclinical mastitis in Lacaune and Manchega sheep in Spain. The 2018 International Bovine Mastitis Conference. 11-13 Haziran 2018, Milano.

Romero G, Pantoja JCF, Sendra E, Peris C, Díaza JR(2012). Analysis of the electrical conductivity in milking fractions as a mean for detecting and characterizing mastitis in goats. *Small Ruminant Research*, **107(2-3)**, 157–163.

Rooijackers SHM, Van Kessel KPM, Van Strijp JAG (2005). Staphylococcal innate immune evasion. *Trends Microbiol.*, **13(12)**, 596-601.

Rota AM, Gonzalo C, Rodriguez PL, Rojas AI, Martin L, Tovar JJ (1993). Effects of stage of lactation and parity on somatic cell counts in milk of Verata goats and algebraic models of their lactation curves. *Small Ruminant Research*, **12(2)**, 211-219.

Rovai M, Caja G, Salama AAK, Manuelian CL, Such X, Cervino M, Leitner G (2014). Antibiotic dry-off therapy for intramammary infections in dairy sheep and goats. Conference: *ADSA-ASAS-CSAS Joint Annual Meeting*.

Ruegg P. Evaluating the Effectiveness of Mastitis Vaccines.
<https://pdfs.semanticscholar.org/242c/98469270328e14ba92452d63dd8f8b2e2a4c.pdf>
(Erişim tarihi 18.10.2017)

Ruiz P, Barragan I, Sesena S, Palop ML (2016). Is staphylococci population from milk of healthy goats safe? *Int. J. Food Microbiol.*, **238**, 146-152.

Rus H, Cudrici C, Niculescu F (2005). The Role of the complement system in innate immunity. *Immunologic Research*, **33(2)**, 103–112.

Sadjadian R, Seifi HA, Mohri M, Naserian AA, Farzaneh N (2013). Variations of energy biochemical metabolites in periparturient dairy Saanen goats. *Comp. Clin. Pathol.*, **22(3)**, 449–456.

Salar S, Baştan İ, Baştan A, Pekcan M, Sel T (2018). Investigation of Changes in Metabolic Parameters and Paraoxonase-1 During the Transition Period in Turkish Saanen Goats. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.*, **24(1)**, 117-122.

Sanchez A, Contreras A, Corrales JC, Muñoz P (2004). Influence of sampling time on bacteriological diagnosis of goat intramammary infection. *Veterinary Microbiology*, **98(3-4)**, 329–332.

Sanchez A, Sierra D, Luengo C, Corrales JC, Morales CT, Contreras A, Gonzalo C (2005). Influence of storage and preservation on somatic cell count and composition of goat milk. *J. Dairy Sci.*, **88(9)**, 3095–3100.

Scali F, Camussone C, Calvinho LF, Cipolla M, Zecconi A (2015). Which are important targets in development of S.aureus mastitis vaccine? *Research in Veterinary Science*, **100**, 88-99.

Schaeren W, Maurer J (2006). Prevalence of subclinical udder infections and individual somatic cell counts in three dairy goat herds during a full lactation. *Schweiz Arch. Tierheilkd.* **148(12)**, 641-648.

Schalm OW, Carrol EJ, Jam NC(1971). Bovine Mastitis. Physical and Chemical Tests for Detection of Mastitis. Lea and Febiger, Philadelphia, p: 128-157.

Schukken YH, Bronzo V, Locatelli C, Pollera C, Rota N, Casula A, Testa F, Scaccabarozzi L, March R, Zalduendo D, Guix R, Moroni P (2014). Efficacy of vaccination on Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci intramammary infection dynamics in 2 dairy herds. *J. Dairy Sci.*, **97(8)**, 5250-5264.

Scott PR (2009). *Koyun Hastalıkları*. Çev: Yeşildere T, Deprem O. Nobel tıp kitapevi, s:277

Shafer - Weaver KA, Sordillo LM (1996). Enhancing bactericidal activity of bovine lymphoid cells during the periparturient period. *J. Dairy Sci.*, **79(8)**, 1347–1352.

Shams H (2005). Recent developments in veterinary vaccinology. *Vet. J.*, **170(3)**, 289–299.

Shearer JK, Harris B (1992). Mastitis in Dairy Goats. The Dairy Science Department, Florida Cooperative Extension Service, Institute of Food and Agricultural Sciences, University of Florida Press DS 85.

Shinozuka Y, Kawai K, Sato R, Higashitani A, Ueno D, Okita M, Isobe N (2018). Effect of intramammary lipopolysaccharide infusion on milk pH of uninfused udder in goat. *J. Vet. Med. Sci.*, **80(8)**, 1287-1290.

Shkreta L, Talbot BG, Diarra MS, Lacasse P (2004). Immune responses to a DNA/protein vaccination strategy against Staphylococcus aureus induced mastitis in dairy cows. *Vaccine*, **23(1)**, 114-126.

Shwimmera A, Kenigswald G, Van Straten M, Lavic Y, Merin U, Weisblit L, Leitner G (2008). Dry-off treatment of Assaf sheep: Efficacy as a management tool for improving milk quantity. *Small Ruminant Research*, **74(1)**, 45–51.

Smith KL, Harrison JH, Hancock DD, Todhunter DA, Conrad HR (1984). Effect of vitamin E and selenium supplementation on incidence of clinical mastitis and duration of clinical symptoms. *J. Dairy Sci.*, **67(6)**, 1293-1300.

Smith MC, Sherman DM (2009). Goat Medicine, Second Edition Wiley-Blackwell. p 647-673.

Soltys J, Quinn MT (1999). Selective recruitment of T-cell subsets to the udder during staphylococcal and streptococcal mastitis: analysis of lymphocyte subsets and adhesion molecule expression. *Infect. Immun.*, **67(12)**, 6293–6302.

Sordillo LM (2005). Factors affecting mammary gland immunity and mastitis susceptibility. *Livestock Production Science*, **98(1-2)**, 89–99.

Sordillo LM, Aitken SL (2009). Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **128(1-3)**, 104–109.

Sordillo LM, Peel JE (1992). Effect of interferon-gamma on the production of tumor necrosis factor during acute Escherichia coli mastitis. *J. Dairy Sci.*, **75(8)**, 2119–2125.

Sordillo LM, Shafer-Weaver K, DeRosa D. (1997). Immunobiology of the mammary gland. *J. Dairy Sci.*, **80(8)**, 1851-1865.

Sordillo LM, Snider M, Hughes H, Afseth G, Campos M, Babiuk LA (1991). Pathological changes in bovine mammary glands following intramammary infusion of recombinant interleukin-2. *J. Dairy Sci.*, **74(12)**, 4164-4174.

Sordillo LM, Streicher KL (2002). Mammary gland immunity and mastitis susceptibility. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, **7(2)**, 135–146.

Souza FN, Blagitz MG, Penna CFAM, Libera AMMPD, Heinemann, Cerqueria MMOP (2012). Somatic cell count in small ruminants: Friend or foe? *Small Ruminant Research*, **107(2-3)**, 65-75.

Şeker E, Özenç E (2010). Mastitisli inek sütlerinden izole edilen koagulaz negatif stafilokokların antibiyotik dirençlilikleri. *YYU. Veteriner Fakültesi Dergisi*, **21(2)**, 107-111.

Talbot BG, Lacasse P(2005). Progress in the development of mastitis vaccines. *Livestock Production Science*, **98(1-2)**, 101-113.

Tangorra FM, Zaninelli M, Costa A, Agazzi A, Savoini G (2010). Milk electrical conductivity and mastitis status in dairy goats: Results from a pilot study. *Small Ruminant Research*, **90(1-3)**, 109–113.

Tariba B, Kostelić A, Roić B, Benić M, Šalamon D (2017). Influence of Caprine Arthritis Encephalitis Virus infection on milk production of French Alpine goats in Croatia. *Mljekarstvo*, **67(1)**, 42-48.

Taylor BC, Dellinger JD, Cullor JS, Scott JL (1994). Bovine milk lymphocytes display the phenotype of memory T cells and are predominantly CD8+. *Cell Immunol.*, **156(1)**, 245-253.

Tel OY, Keskin O (2011). Subklinik Mastitisli İneklerden İzole Edilen Stafilokok Suşlarının Bazı Virulens Faktörleri ve Antibiyotik Direnci. *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi*, **22(1)**, 17 – 21.

Tenhagen BA, Edinger D, Baumgartner B, KalbeP, Kluender G, Heuwieser W(2001). efficacy of a herd-specific vaccine against *Staphylococcus aureus* to prevent post-partum mastitis in dairy heifers. *J Vet Med.*, **48(10)**, 601-607.

Timms L (2007). Dynamics and significance of mastitis in sheep Iowa State University Dairy Specialist.

https://www.researchgate.net/publication/266282379_dynamics_and_significance_of_mastitis_in_sheep (Erişim tarihi 18.10.2017).

Tiwari JG, Babra C, Tiwari HK, Williams V, Wet SD (2013). Trends in therapeutic and prevention strategies for management of bovine mastitis: an overview. *J. Vaccines Vaccin.*, **4(1)**, 176.

Tomita GM, Ray CH, Nickerson SC, Owens WE, Gallo GF (2000). A comparison of two commercially available *Escherichia coli* J5 vaccines against *E. Coli* intramammary challenge. *J. Dairy. Sci.*, **83(10)**, 2276–2281.

Uçan US (2001). Selçuk üniversitesi veteriner fakültesi öğrencilerinde el hijyeni ve metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığının araştırılması. *Vet. Bil. Derg.*, **17(4)**, 27-30.

Van Amersfoort ES, Van Berkel TJ, Kuiper J (2003). Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin. Microbiol. Rev.*, **16(3)**, 379– 414.

Vasileiou NGC, Chatzopoulos DC, Gougoulis DA, Sarrou S, Katsafadou AI, Spyrou V, Mavrogianni VS, Petinaki E, Fthenakis GC (2018). Slime-producing staphylococci as causal agents of subclinical mastitis in sheep. *Veterinary Microbiology*, **224**, 93-99.

Vasileiou NGC, Ioannidi KS, Mavrogianni VS, Kalonaki SN, Valerio TCG, Vallverdu RG, Fthenakis GC (2015). Efficacy of a novel vaccine against biofilm formation by Staphylococci in protecting ewes from Staphylococcal mastitis. 32. World Veterinary Congress. 13-17 Eylül 2015, İstanbul-Turkey, s:53

Virdis S, Scarano C, Cossu F, Spanu V, Spanu C, De Santis EPL (2010). Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase negative staphylococci isolated from goats with subclinical mastitis. *Vet. Med. Int.*, 2010.

Watson DL, McColl ML, Davies HI (1996). Field trial of a staphylococcal mastitis vaccine in dairy herds: clinical, subclinical and mikrobiological assessments. *Aust. Vet. J*, **74(6)**, 447-450.

White DG, McDermott PF (2001). Biocides, drug resistance and microbial evolution. *Curr. Opin. Microbiol*, **4(3)**, 313-7.

White E (2007). The prevalence of mastitis in small ruminants and the effect of mastitis on small ruminant production. NMC Annual Meeting Proceedings 119-127.

White EC, Hinckley LS (1999). Prevalence of mastitis pathogens in goat milk. *Small Ruminant Research*, **33(2)**, 117-121.

Widel PW (1994). What about Staphylococcus vaccine? *Agri-Practice*, **15(6)**, 26-28.

Wilson DJ, Mallard BA, Burton JL, Schukken YH, Grohn YT (2009). Association of Escherichia coli J5-specific serum antibody responses with clinical mastitis outcome for J5 vaccinate and control dairy cattle. *American Society for Microbiology*, **16(2)**, 209-217.

Yağar S, Dönmez A (2012). Sepsis ve genetik polimorfizmler sepsis and genetic polymorphisms. *Yoğun Bakım Dergisi*, **10(1)**, 9-18.

Yakut T (2004). HLA Doku uygunluk kompleksi, genetik lokalizasyonlar ve fonksiyonlar. *Güncel Pediatri*, **2**, 53-57.

Yalçın B (2013). Major doku uygunluk kompleksi (MHC) molekülleri: genel özellikleri ve hastalıklarla ilişkisi. *Türkderm*, **47(1)**, 12-17.

Yapıcı O, Avcı O, Dik I, Atlı K, Yavru S (2013). Saanen keçilerinde caprine arthritis-encephalitis virus enfeksiyonunun serolojik araştırılması. *AVKAE Derg.*, **3(1)**, 51-54.

Yavru S, Şimşek A, Bulut O, Kale M (2012). Konya bölgesi koyunlarında Maedi-Visna Virus enfeksiyonu üzerine serolojik araştırma. *Eurasian J. Vet. Sci.*, **28(3)**, 142-148.

Yüksekdağ ZN, Baltacı N (2013). Staphylococcus aureus türlerinde biyofilm ve biyofilm oluşumundan sorumlu genler. *Türk Mikrobiyol Cem. Derg.*, **43(3)**, 77-83.

Zajac P, Zubricka S, Capla J, Zelenakova L (2016). Fluorescence microscopy methods for the determination of somatic cell count in raw cow's milk. *Veterinarni Medicina*, **61(11)**, 612-622.

Ziv G, Soback S(1989). Pharmacotherapeutics of newer antibacterial agents in lactating ewes and goats: a review, Proceedings of the Fourth International Symposium on Machine Milking of Small Ruminants, Tel Aviv, Israel, 408-4

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Gökhan BOZKURT
Doğum Yeri ve Yılı : Burdur 16.06.1989
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dili : İngilizce
Uyruğu : T.C.
Telefon No : 02482132220-34
Elektronik Posta : gbozkurt@mehmetakif.edu.tr

FOTOĞRAF

İletişim Adresi:

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Burdur / TÜRKİYE

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

1. Lisans - Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi 2008-2013
2. Doktora - Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bil. Enst. 2013-2018

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl (Mesleki Deneyim):

1. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Göle / Ardahan Ağustos 2013 - Aralık 2013 (Veteriner Hekim)
2. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Aralık 2013 - ... (Araştırma Görevlisi)