



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI

LAKTASYONDAKİ İNEKLERDE
NONREZİDÜEL H₂O₂'nin İNTRASİSTERNAL
UYGULAMASININ SUBKLİNİK MASTİTİSTE SAĞALTICI ETKİNLİĞİ

Çağlar ÇALIŞKAN

(DOKTORA TEZİ)

Danışman: Prof. Dr. Kamil SEYREK-İNTAŞ

Bursa-2010

Sağlık Bilimleri Enstitüsü M¼d¼rl¼đ¼ne,

Bu tez, j¼rimiz tarafından DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Adı ve Soyadı</u>	<u>İmza</u>
¼ye	Prof. Dr. K.Tayfun ARLI	
¼ye	Prof. Dr. Ayhan BAŞTAN	
Tez Danışmanı	Prof. Dr. Kamil SEYREK-İNTAŞ	
¼ye	Doç. Dr. Yavuz NAK	
¼ye	Doç. Dr. Nureddin ELİMLİ	

Bu tez, Enstit¼ Y¼netim Kurulunun tarih,
..... sayılı toplantısında alınan numaralı kararı ile
kabul edilmiştir.

Prof. Dr. G¼rsel S¼NMEZ

Enstit¼ M¼d¼r¼

Bu tez, Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2007/42 numaralı proje ile desteklenmiştir.

*Tez çalışmamı;
Yetişmemde Karşılığı Ödenemez Emekleri Olan
Çok Kıymetli Annem Saliha ÇALIŞKAN'a ve
Çok Kıymetli Babam Yakup ÇALIŞKAN'a,
Yol Arkadaşım, Değerli Eşim Gülsüm Ülke ÇALIŞKAN'a
Adıyorum...*

*Çağlar ÇALIŞKAN
Veteriner Hekimi*

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET	VI
İNGİLİZCE ÖZET	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Mastitisin Tanımı	4
2.2. Mastitisin Önemi	4
2.3. Mastitislerde Sınıflandırma	5
2.3.1 Klinik Seyir ve Enfeksiyon Şiddetine Göre Sınıflandırma	5
2.3.1.1. Klinik Mastitis	5
2.3.1.1.1. Klinik Mastitislerin Ekonomik Önemi	5
2.3.1.2. Subklinik Mastitis	6
2.3.1.2.1. Subklinik Mastitislerin Ekonomik Önemi	6
2.3.1.2.1.1. Süt Üretimindeki Azalma ile İlgili Ekonomik Kayıp	7
2.3.1.2.1.2. Süt Kalitesindeki Düşüş ile İlgili Ekonomik Kayıp	8
2.3.2. Etken Mikroorganizma Türüne Göre Sınıflandırma	8
2.3.2.1. Bulaşıcı Bakteriyel Patojenler (Kontagiyöz Mastitis)	9
2.3.2.2. Çevresel Bakteriyel Patojenler (Çevresel Mastitis)	11
2.3.2.3. Fırsatçı Mikroorganizmalar	13
2.3.2.4. Diğer Mikroorganizmalar	15
2.4. Mastitise Duyarlılık ve Direnç	15
2.4.1. Mastitise Duyarlılığı Arttıran Fizyolojik Faktörler	16
2.4.1.1. Yaş ve Laktasyon Sayısı	16
2.4.1.2. Laktasyon Dönemi	17
2.4.1.3. Süt Verimi	19
2.4.1.4. Irk	19
2.4.1.5. Sağım Özelliği	20
2.4.2. Mastitise Duyarlılığı Arttıran Anatomik Faktörler	20
2.4.2.1. Meme ve Meme Başının Anatomik ve Morfolojik Yapısı	20
2.4.2.2. Meme ve Meme Başı Yaraları	21
2.4.3. Mastitise Duyarlılığı Arttıran Çevresel Faktörler	21
2.4.3.1. Barınak	21
2.4.3.2. Sağım	22
2.4.3.3. Beslenme	27
2.4.3.4. Mevsim-İklim Şartları	28
2.4.4. Mastitise Duyarlılığı Arttıran Diğer Faktörler	29
2.4.4.1. Latent Mastitis Enfeksiyonları	29
2.4.5. Mastitise Karşı Savunma Mekanizmaları	29
2.4.5.1. Meme Başının Yapısal Savunma Mekanizması	29
2.4.5.2. Memenin İmmunolojik Savunma Mekanizması	30
2.4.5.2.1. Nonspesifik Savunma Mekanizması	30
2.4.5.2.2. Spesifik Savunma Mekanizması	34
2.4.5.2.3. Sütteki Nonspesifik Kimyasal Faktörler	36
2.5. Mastitislerde Tanı Yöntemleri	38

2.5.1. Klinik Mastitislerde Tanı Yöntemleri	38
2.5.1.1. Genel Muayene.....	39
2.5.1.2. Meme Muayenesi	39
2.5.1.2.1. Memenin İnceleme Muayenesi.....	39
2.5.1.2.2. Memenin Palpasyon Muayenesi.....	40
2.5.1.3. Süt Muayenesi	40
2.5.2. Subklinik Mastitislerde Tanı Yöntemleri	41
2.5.2.1. Sütün Somatik Hücre Sayısının Önemi.....	42
2.5.2.1.1. Sütte Somatik Hücre Sayısı Tespit Yöntemleri.....	43
2.5.2.1.1.1. California Mastitis Testi (CMT)	44
2.5.2.1.1.2. Direkt Mikroskopik Hücre Sayım Yöntemi	46
2.5.2.2. Sütün Elektriksel İletkenliğinin Saptanması	48
2.5.2.3. Sütün pH'sinin Saptanması	48
2.5.2.4. Sütün Bakteriyolojik Muayenesi (Bakteriyel Kültür)	49
2.6. Mastitislerde Mücadele Yaklaşımları.....	50
2.7. Mastitis Sağaltımında Temel İlkeler	57
2.7.1. Laktasyonda Antibiyotik Sağaltımı.....	62
2.7.1.1. Laktasyonda Meme İçi Antibiyotik Sağaltımı	63
2.7.1.2. Laktasyonda Parenteral Antibiyotik Sağaltımı.....	65
2.7.2. Kuru Dönemde Antibiyotik Sağaltımı (Kuru Dönem Sağaltımı)	65
2.8. Mastitiste Antibiyotik Harici Sağaltım Yaklaşımları.....	71
2.9. Oksidatif Sağaltım Yöntemleri ve Hidrojen Peroksit	72
2.9.1. Oksidatif Sağaltım Yöntemleri.....	72
2.9.2. Hidrojen Peroksit.....	73
3. GEREÇ VE YÖNTEM	75
3.1. Gereç	75
3.1.1. İnekler.....	75
3.1.2. Ekipman	75
3.1.2.1. Teşhis Ekipmanları.....	75
3.1.2.1.1. California Mastitis Test Kiti.....	75
3.1.2.1.2. Kondüktivmetre.....	76
3.1.2.1.3. pH Test Stripi	76
3.1.2.1.4. Süt Numune Tüpleri	76
3.1.2.1.5. Mikroskop	76
3.1.2.1.6. Tespit ve Boyama Solüsyonları.....	76
3.1.2.1.7. Mikrobiyolojik Besi Yerleri	76
3.1.2.1.8. Mikrobiyolojik Analiz Cihazı ve Kitler	76
3.1.2.2. Sağaltım Ekipmanları	77
3.1.2.2.1. Meme Sondaları	77
3.1.2.2.2. Sağaltımda Kullanılan Solüsyonlar	77
3.1.2.2.2.1. Hidrojen Peroksit Solüsyonu	77
3.1.2.2.2.2. Sodyum Klorür Solüsyonu	78
3.1.2.2.2.3. Oksitosin Solüsyonu.....	78
3.1.2.2.2.4. Antiseptikler	78
3.2. Yöntem	78
3.2.1. Sağaltım Yöntemi.....	78
3.2.1.1. Tedavi Grubu.....	78
3.2.1.2. Kontrol Grubu	79

3.2.2. Muayeneler.....	80
3.2.2.1. Klinik Sistemantik Genel Muayene	80
3.2.2.2. Özel Meme Muayenesi.....	80
3.2.2.2.1. İnspeksiyon.....	80
3.2.2.2.2. Palpasyon	80
3.2.2.3. Sütün Klinik Muayenesi.....	81
3.2.2.4. California Mastitis Testi (CMT)	81
3.2.2.5. Direkt Mikroskopik Somatik Hücre Sayımı Yöntemi (DMSHS) ...	81
3.2.2.6. Sütlerde Mikrobiyolojik Muayene	82
3.2.2.7. Sütlerde Elektriksel İletkenlik (Eİ)Tayini	83
3.2.2.8. Sütlerde pH Tayini	83
3.2.3. İstatistiksel Yöntemler.....	83
4. BULGULAR	84
4.1. Sağaltım Öncesi Bulgularına İlişkin Analizler.....	84
4.1.1. Sağaltım Öncesi CMT Skoru Bulguları	84
4.1.2. Sağaltım Öncesi Enfeksiyon Varlığına İlişkin Bulgular	84
4.1.3. Sağaltım Öncesi SHS Bulguları	85
4.1.4. Sağaltım Öncesi Eİ Bulguları.....	85
4.1.5. Sağaltım Öncesi pH Bulguları	86
4.2. Sağaltım ve Takip Süreci Bulgularına İlişkin Analizler	86
4.2.1. CMT Skoru Bulguları.....	86
4.2.2. Eİ Bulguları	88
4.2.3. pH Bulguları.....	88
4.2.4. Mikrobiyolojik Bulgular	89
4.2.5. SHS Bulguları	93
4.2.6. SCT Bulguları	96
4.2.7. Bulguların İlişkilendirilmesi	97
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	101
5.1. Sağaltım Öncesi Bulgularının Değerlendirilmesi	101
5.1.1. CMT Skoru Yönüyle Değerlendirme	101
5.1.2. CMT Skoru Eşliğinde SHS Bulgularının Değerlendirilmesi	101
5.1.3. CMT Skoru Eşliğinde Enfeksiyon Varlığının Değerlendirilmesi	101
5.1.4. CMT Skoru Eşliğinde Eİ Bulgularının Değerlendirilmesi.....	102
5.1.5. CMT Skoru Eşliğinde pH Bulgularının Değerlendirilmesi.....	102
5.2. Sağaltım Etkinliğinin Değerlendirilmesi.....	102
5.2.1. CMT Skorundaki Değişikliklerin Yorumlanması	102
5.2.2. Eİ Değişikliklerinin Yorumlanması	103
5.2.3. Ph Değişikliklerinin Yorumlanması.....	103
5.2.4. Mikrobiyolojik Değerlendirme	104
5.2.4.1. Mikrobiyolojik İyileşme Oranları	104
5.2.4.2. Yeni Enfeksiyon Oranları.....	105
5.2.5. Somatik Hücre Sayısının Değerlendirilmesi	105
5.2.6. Sütün Nitelik Açısından Değerlendirilmesi	108
5.3. Bulguların Birbirleriyle İlişkilerinin Değerlendirilmesi	109
5.3.1. CMT ve SHS Bulgularının İlişkilendirilmesi.....	109
5.3.2. CMT ve Eİ Bulgularının İlişkilendirilmesi	109

5.3.3. CMT ve pH Bulgularının İlişkilendirilmesi	110
5.3.4. Eİ ve pH Bulgularının İlişkilendirilmesi	110
5.3.5. SHS ve Eİ Bulgularının İlişkilendirilmesi	111
5.3.6. SHS ve pH Bulgularının İlişkilendirilmesi	111
5.4. Sağaltım Üzerine Son Değerlendirmeler.....	112
KAYNAKLAR.....	113
TEŞEKKÜR	122
ÖZGEÇMİŞ	123
KISALTMALAR	124

ÖZET

Subklinik mastitisli ineklerde meme içi hidrojen peroksit sağaltımının etkinliği değerlendirildi. Hidrojen peroksit solüsyonu, bir meme sondası ve plastik bir infüzyon hortumuyla meme içine infüzyon şeklinde uygulandı. Subklinik mastitisli 34 Holştayn ineğe ait 88 meme lobu iki gruba ayrıldı: 50 meme lobu hidrojen peroksit ile, 38 meme lobu ise izotonik sodyum klorür ile sağaltıldı. Gruplar arasında; California Mastitis Test skorları, mastitis etkeni patojenler, sütün elektriksel iletkenliği, sütün pH'si, sütteki somatik hücre sayısı ve sütün strip cup testi bulguları karşılaştırıldı. Hidrojen peroksit ile sağaltılan enfekte meme loplarından % 67'si (20/30) mikrobiyolojik olarak iyileşti. Bunlardan; koagülaz-negatif stafilocoklar ile enfekte 12 olgudan 11'i ve *Corynebacterium* spp ile enfekte sekiz olgunun tamamı iyileşti. Tedavi sonrası 21. günde hidrojen peroksit sağaltımıyla % 74 olarak saptanan somatik iyileşme, istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

Güvenli, ekonomik, sütte ilaç rezidüsü şekillendirmeyen bu yeni sağaltım yöntemi, özellikle koagülaz negatif stafilocoklar ve *Corynebacterium* spp üzerine etkili bulundu.

Anahtar Kelimeler: inek, meme içi uygulama, mastitis, hidrojen peroksit, sağaltım.

SUMMARY

Therapeutic efficacy of nonresidue H₂O₂ by intracisternal using on subclinical mastitis in lactating dairy cows

The infusion of hydrogen peroxide solution into the quarter of cows with subclinical mastitis was performed and the efficacy of hydrogen peroxide therapy was evaluated. Hydrogen peroxide solution was infused into the quarter using teat catheter with plastic infusion tube. Eighty eight quarter of thirty four Holstein cows with subclinical mastitis were divided into two groups: 50 quarter were treated with hydrogen peroxide therapy, and 38 quarter were treated with isotonic sodium chloride therapy. California mastitis test scores, the mastitis causing pathogens, electronic conductivity of milk, pH of milk, somatic cell counts in milk and strip cup test signs of milk from hydrogen peroxide and isotonic sodium chloride treated quarters, were compared between the groups. Sixty seven percent (20/30) of infected quarters with subclinical mastitis treated with hydrogen peroxide therapy. Quarters infected with coagulase-negative staphylococci and *Corynebacterium* spp treated (11/12) and (8/8) respectively. Somatic treatment of quarters by hydrogen peroxide therapy was 74 % and statistically significant ($p < 0,001$) compared with isotonic sodium chloride therapy on 21 day post treatment.

This newly developed hydrogen peroxide therapy method was proven to be especially effective for coagulase-negative staphylococci and *Corynebacterium* spp pathogens, and proven to be safe, and cost effective, and carries no risk of drug residues in milk.

Key words: cattle, intramammary application, mastitis, hydrogen peroxide, therapy.

1. GİRİŞ

Mastitis; sütçü ineklerin en yaygın (1-6), aynı zamanda sütçü işletmelerin en büyük ekonomik kayıplara neden olan (2-26) hastalığıdır. Beraberinde, sütçü işletmelerde antibiyotik kullanımının da en yaygın nedenidir (1, 6, 18, 27).

Penisilinler ile mastitis sağaltımları 1948'den bu yana devam etmektedir. Geçmişten bugüne mastitis sağaltımında hemen hemen tüm mastitis tiplerinde penisilin türevi antibiyotikler kullanılıyor oluşu beraberinde önemli sıkıntılar doğurmuştur. Bunun doğurduğu sonuç olarak; penisiline dirençli stafilokoklar günümüzün önemli bir problemi haline almıştır. Öte yandan, bu direnç nedeniyle sağaltımlarda diğer antibiyotiklere de her geçen gün artan bir mecburiyetle ihtiyaç duyulur hale gelinmiştir (28). Zira, antibiyotikler; günümüzde halen laktasyonda ve kuru dönemde mastitis sağaltımı için primer öncelik taşımaktadır (17, 18, 27, 29). Öte yandan, mastitis sağaltımında antibiyotiklerin kullanılmaya başlanmasından bu yana, mastitis insidensinde hemen hemen hiçbir gerileme olmamıştır. İlâveten bazı mastitis etkenlerinde; örneğin *Staphylococcus aureus* mastitislerinde antibiyotik sağaltımında bakteriyolojik olarak iyileşme şansı bazen % 15'in altında kalabilmektedir (30).

Mastitisin sütçü işletmelerde en yaygın antibiyotik kullanımı nedeni olması, hastalığı mikrobiyel direnç açısından önemli kılmaktadır (18, 29). Yüksek düzeyde antibiyotik kullanımı saptanmış çiftliklerde antibiyotiklere dirençli bakterilerin oranında da dikkate değer bir artış saptanmaktadır (27, 31). Antibiyotiklere karşı artan mikrobiyel direnç günümüzde dünya çapında ciddi bir kaygıya neden olur boyutlardadır (29). Gıda üretiminde kullanılan hayvanlarda dirençli bakterilerin artması, bu organizmaların gıda ürünlerini kontamine etmesi ve bu yolla insanlara da bulaşması anlamına gelmektedir (21, 29). Bakterilerin antibiyotiklere karşı geliştirdiği direnç düzeyinin artması, aynı zamanda sağaltımları etkisiz kılmakta, enfeksiyöz hastalıkları kontrol yeteneğini de gerek insanlarda gerekse hayvanlarda tehlikeye atmaktadır (29, 32-34).

Antibiyotik sağaltımları sonrasındaki arınma sürecinde, süt belli bir süreyle antibiyotik rezidüleri içermektedir (1, 18, 35). Sütte antibiyotik rezidüleri bulunmasının en önemli nedeni ise, mastitis sağaltımlarında kullanılan meme içi (intrasisternal-İS) antibiyotiklerdir. Bu nedenle mastitis, hayvan sağlığı ile ilgili endişeler oluşturmakla birlikte, sağaltımında kullanılan antibiyotikler ise, insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri yönüyle kaygı şekillendirmektedir (36). Sağaltımdan sonraki süreçte sütteki varlığı belli bir süre devam eden antibiyotikler, bu sütler ve bunlardan üretilen süt ürünleri vasıtasıyla insanlara geçerek, bu yolla genel halk sağlığı üzerine ciddi riskler doğurmaktadır (37). Yüksek düzeyde

antibiyotik kullanımı saptanmış çiftliklerden elde edilen süt ve etlerde yüksek düzeyde ilaç rezidüsü tespit ediliyor olması da bilinen bir gerçektir (27, 31). Tüm bunların yanı sıra antibiyotikler, hipersensitivite, immunsupresyon, allerjik reaksiyonlar ve bilhassa sindirim kanalı ile mukozalardaki mikrobiyel floranın bozulması gibi önemli yan etkiler de oluşturabilmektedir (29, 37).

Subklinik mastitis, mastitisin en yaygın formudur (16, 26, 38). Subklinik mastitis vakaları klinik mastitis vakalarından 40 - 50 kat daha fazla oranda gözlenmekte, bireysel bir problem olmaktan öte sürü problemi halinde seyretmektedir (26, 38, 39). Öte yandan, laktasyon dönemindeki antibiyotik sağaltımları bilhassa subklinik mastitisler üzerine yeterince etkinlik gösterememektedir (18, 26). Yüksek hücre sayısına sahip subklinik mastitisli ineklerin laktasyon döneminde antibiyotikler ile sağaltımı girişimleri sonrasında, sütteki hücre sayısı yönüyle ancak geçici ve zayıf bir etki sağlanabilmekte, süt verimi yönüyle ise herhangi bir etki sağlanamamaktadır. Subklinik mastitisli veya şüpheli tüm meme loblarını laktasyon döneminde antibiyotikler ile sağaltım girişimleri, mastitis açısından kalıcı değişikliklere neden olmadığı gibi, öte yandan aşırı antibiyotik tüketimi nedeniyle ve sütteki antibiyotik rezidülerine karşın sütlerin atılması gerekliliği nedeniyle büyük bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Bununla birlikte, patojenlerde antibiyotiklere karşı şekillenen direncin gün ve gün artmasına da hizmet etmektedir (18, 40). Subklinik mastitisli bir ineğin laktasyon döneminde antibiyotiklerle sağaltım girişiminin maliyeti; kas içi (intramuskuler-im) sağaltımda yaklaşık 60 euro (€) İS sağaltımda ise 200 € civarındadır. Yalnızca antibiyotik maliyeti im ve İS sağaltımlarda sırasıyla 55 € ve 47 €, atılması gereken sütün oluşturduğu ekonomik kayıp ise; im ve İS sağaltımlarda sırasıyla 15 € ve 23 € olarak bildirilmiştir (40).

Tüm bu nedenlerle laktasyon dönemindeki subklinik mastitisli ineklerin etkin bir sağaltım için kuru döneme çıkmaları beklenmekte veya sağaltım için erken kuruya çıkarma yoluna gidilmektedir (26). Öte yandan, laktasyondaki ineklerde subklinik mastitis sağaltımı üzerine de klinik mastitislere nazaran az sayıda araştırma yapılmaktadır (41).

Günümüzde, sütlerdeki antibiyotik rezidülerinin insan sağlığı üzerine muhtemel riskleri nedeniyle ortaya çıkan mevcut endişeler yanı sıra, süt üreticileri ise, pahalı ancak her geçen gün etkinliği azalan antibiyotik sağaltımları nedeniyle, sağaltım etkinliği hususunda gittikçe büyüyen bir endişe içerisindeyler. Bu endişelere karşın ise, ilaç endüstrisi mastitisle mücadelenin yalnızca antibiyotikler ile olabileceğine inanmaktadır (17, 18).

Mastitis sağaltımında antibiyotik harici maddeler olan; sitokinlerden, nisin ve lizostafin gibi antibakteriyel proteinlerden, bir süt glikoproteini olan laktoferrinden, probiyotik bir bakteri olan *Lactococcus lactis*'den, bir çeşit bitkisel kök olan "ginseng"den

faydalanmak üzere yapılmış araştırmalar mevcuttur (18). Ogata ve Nagahata (42) ise, mastitis sağaltımında İS ozon terapisi uygulamışlardır. Ayrıca, peroksid'e benzer bir oksijenasyon maddesinin "glyoxilide" im uygulandığı "Koch sağaltımı" adı verilen bir mastitis sağaltım yöntemi de vardır (35).

H₂O₂'nin mastitis kontrolünde ve sağaltımında sağlayabileceği faydalar ise; oldukça ekonomik olarak temin edilebilir ve kolaylıkla kullanılabilir H₂O₂'nin, sütte herhangi bir rezidü ve toksik madde şekillendirmeyecek olması yönüyle de laktasyon dönemindeki subklinik mastitisli ineklerin sağaltılabilmesi açısından bilhassa önem taşıyacaktır. Gıda sektöründe büyük bir öneme sahip olan süt ve süt ürünlerinin günümüz koşullarında veya yakın gelecekte tamamen organik olarak üretilebilmesi üst hedefi, en başta mastitis sağaltımlarında doğal yöntemlerin geliştirilebilmesiyle, sütün ilaç rezidüsü ve toksik madde içermeksizin elde edilebilmesi gerekliliğiyle mümkündür. Bu hedef doğrultusunda tez çalışmasında laktasyondaki subklinik mastitisli ineklerde H₂O₂'nin İS kullanımının sağaltıcı etkinliği araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mastitisin Tanımı

Memeler, tubulo-alveoler yapıdaki, süt üreten sekretorik yapılardır (43, 44).

Mastitis; meme dokusunun yangısıdır (39, 41, 44-48). İneklerde, enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenler olarak temelde ikiye ayrılan değişik birçok faktör memelerde yangı oluşturabilmektedir (46).

Mastitisin en sık karşılaşılan nedeni bakteriyel enfeksiyonlardır (16, 21, 24, 25, 44, 45, 49, 50). Ancak, enfeksiyöz nedenler içerisinde nadiren de olsa, mantarlar, mayalar, viral etkenler ve paraziter etkenler de bulunabilmektedir (45-47, 51). Ayrıca meme bezinde kimyasal, termal ve mekanik uyarımlar gibi nonenfeksiyöz nedenler sebebiyle de yangı şekillenebilmektedir (6, 45, 49).

Yangı çoğunlukla, ineğin genel durumunu etkilemeyen, memenin lokal bir problemi şeklinde gözlenmektedir. Ancak, memedeki enfeksiyonun sistemik bir enfeksiyona dönüşebildiği de bilinmektedir (21, 52, 53).

2.2. Mastitisin Önemi

Meme hastalıkları; sütçü işletmelerin sağlık giderleri kategorisinde ilk sırada yer almaktadır. Tek başına, rüprodüktif sistem, lokomotor sistem, sindirim sistemi, solunum sistemi hastalıkları ile diğer hastalıklarının toplam sağlık giderlerine hemen hemen eşit düzeyde bir sağlık giderine neden olmaktadır (54). Mastitis ise modern sütçü işletmelerin en yaygın hastalığıdır (1-6). Süt endüstrisinde en büyük ekonomik kayıplar mastitis nedeniyle şekillenmektedir (2-26). Bunun nedeni ise; hastalığın biyolojik etkileri beraberinde yüksek insidensle seyretmesidir (12). Rişvanlı'ya göre (46); mastitis nedeniyle şekillenen kayıplar, hastalıklarının sebep olduğu kayıpların % 26'sını oluşturmaktadır.

İngiltere'de 1992 - 1993 yılları arasında, 90 sütçü işletme çapında hastalıklar nedeniyle ortaya çıkan ekonomik kayıplar araştırılmış, mastitis nedeniyle şekillenen ekonomik kaybın, % 38'lik payla, diğer hastalıklara nazaran çok daha büyük olduğu belirlenmiştir (2). Benzer şekilde Bradley (55) de mastitisin dünyada üretim kaybına neden olan hastalıklar içerisinde % 38'lik bir paya sahip olduğunu bildirmiştir

Mastitis Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) de en büyük ekonomik kayba neden olan hastalık olarak tanımlanmakta ve süt üreticilerinin yıllık tahmini 2 milyar dolar (\$) kaybına neden olmaktadır (49, 56, 57). Bu değer, Birleşik Devletler'de elde edilen toplam süt satış bedellerinin yaklaşık % 10'u civarındadır (56).

Baştan, 2007 yılında basılmış kitabında (26), ülkemizde yılda 11 milyon ton süt üretildiğini, ülkemizdeki süt ineklerinin % 30'unun mastitisli olduğunu, mastitis nedeniyle süt verimindeki azalmanın % 10 olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, 175 bin Türk Lirası (TL) kabul edilen süt fiyatına göre, sadece süt verimindeki azalmadan dolayı meydana gelen ekonomik kaybın; yılda yaklaşık 57.7 trilyon TL olduğunu bildirmiştir.

Bununla birlikte, sürü sağlığına ilişkin ulusal kayıt sistemleri kullanan ülkeler haricinde mastitisle ilgili gerçek insidenslerin saptanması asla mümkün olmamaktadır (6).

2.3. Mastitislerde Sınıflandırma

2.3.1. Klinik Seyir ve Enfeksiyon Şiddetine Göre Sınıflandırma

Mastitisler, klinik seyir ve enfeksiyon şiddetine göre klinik mastitis ve subklinik mastitis olarak iki başlık altında incelenir (6, 13, 26, 41, 45).

2.3.1.1. Klinik Mastitis

Mastitisin klinik formu; meme dokusunda (39, 50) ve sütte (39, 45, 50, 57, 58) meydana gelen makroskobik değişikliklerle karakterizedir. Diğer bir ifade ile memede ve sütte yangısal bulgular mevcuttur. Meme dokusunda; şişkinlik, kızarıklık, ağrı ve sıcaklık artışıyla karakterize lokal yangı bulguları yanında sütte sulu kıvam, kan, pıhtı veya flakonlar, pis koku olabilir (26, 38, 39, 43, 45, 52, 58, 59). Klinik mastitis vakalarında teorik olarak sütteki somatik hücre sayısının (SHS) $\geq 10 \times 10^6$ hücre / mililite (ml) süt olduğu kabul edilir (8). Etkilenen meme lobunda süt üretimi belirgin biçimde azalmış veya tamamen durmuş olabilir (26, 45).

Çoğunlukla meme bezinin lokal enfeksiyonu şeklinde görülen bu form, nadiren sistemik bir hal de alabilmekte (21, 52, 53), enfeksiyonun şiddetine göre ineğin genel durumu da bozulabilmektedir (26).

İyi yönetilen sütçü işletmelerde yüz inek başına yıllık yaklaşık elli klinik mastitis vakası karşımıza çıkmaktadır (14).

2.3.1.1.1. Klinik Mastitislerin Ekonomik Önemi

Klinik mastitisler sütçü işletmelerin büyük problemlerindedir (36).

Klinik mastitis vakalarında şekillenen ekonomik kayıplar;

- Sağaltım masrafları [ilaç (2, 14, 21, 36, 38, 51, 60) ve veteriner hekimi masrafları (2, 14, 36, 38, 60)],

- Klinik mastitis nedeniyle bozulmuş ve/veya sağaltımda kullanılan ilaçlar nedeniyle ilaç kalıntısı içeren sütlerin atılması (2, 14, 21, 36, 38, 51, 60),
- Sağaltımda harcanan zaman (2, 21),
- İş gücü kaybı (60),
- Süt veriminde azalma (14, 38, 51, 59, 60),
- Hastalık nedeniyle ineklerin zamanından önce yetiştiricilikten çıkarılması (12, 38, 51, 60),
- Genetik ilerlemenin azalması (12, 51, 60),
- Reprodüktif performansın azalması ve mastitislerin ineklerde doğum sonrası diğer problemlere de hazırlayıcı olması (51) nedenleriyle ortaya çıkmaktadır.

Bu; tipik bir vaka başına net 131 £'luk bir kayıp (21), sevk ve idaresi iyi olan 100 başlık bir sütçü işletme için ise yıllık 6000 \$'lık bir kayıp demektir (14). Üretilen sağlıklı süt miktarının daha az olması nedeniyle, daha az miktarda gıda üretildiği de dikkate alınırsa, daha gerçekçi bir değerlendirme yapılabilir. Bu sonuçlara göre İngiltere için kinik mastitis nedeniyle şekillenen ulusal kayıp yıllık yaklaşık 105 milyon £'dur (21).

2.3.1.2. Subklinik Mastitis

Mastitisin subklinik formunda, memede ve sütte belirgin klinik semptomlar yoktur (26, 43, 45, 49, 50, 59). Mastitisin bu formu; üretilen süt miktarında azalma (2, 21, 26, 32, 41, 45, 49, 50, 57, 59) ve SHS'de artış (21, 26, 32, 35, 41, 45, 49, 50) ile karakterizedir. Ayrıca, mastitis etkeni olan bakteriler de sütte mevcut bulunmakta (59), sütteki bakteri sayısında da artış şekillenmektedir (21). Subklinik mastitislerde sütün bileşimi de olumsuz yönde etkilenmektedir (26, 38).

2.3.1.2.1. Subklinik Mastitislerin Ekonomik Önemi

Subklinik mastitis, mastitisin en yaygın formudur (16, 26, 38). Subklinik mastitis vakaları klinik mastitis vakalarından 40 - 50 kat daha fazla oranda gözlenmekte, bireysel bir problem olmaktan öte sürü problemi halinde seyretmektedirler. Subklinik mastitislerde sütün miktarı, bileşimi ve içeriğinde önemli değişiklikler şekillenmektedir. Sütteki bu değişimler ancak özel yöntemler kullanarak tespit edilebilmektedir. Bu değişikliklerin yetiştiriciler tarafından yapılan daimi gözlemlerde ya da makroskobik olarak meme ve süt muayeneleriyle fark edilememesi, hastalığın bu denli yaygın şekillenmesine hazırlayıcı olabilmektedir (26, 38).

Bu nedenle subklinik mastitisler, birçok uzmana göre sütçü işletmelerde klinik mastitislere göre çok daha büyük bir ekonomik kayba neden olmaktadır (2, 8, 14, 26). Mastitislerdeki kaybın % 70-80'inin subklinik mastitislerden kaynaklandığı belirtilmektedir (46). Bu ekonomik kayıp, başta süt üretimindeki azalma ve süt kalitesinin düşmesi ile ilişkilendirilmektedir (11, 26, 60).

Subklinik mastitisler persistent forma geçmeye meyillidirler. Belirgin bir klinik semptom göstermeyen subklinik mastitisler, aynı zamanda klinik mastitislerin ortaya çıkmasına ve önemli mastitis patojenlerinin yayılmasına da neden olurlar (41, 43). Bu sebeple subklinik mastitisli inekler, sürüde enfekte olmayan inekler için enfeksiyon kaynağı olduklarından önemli bir daimi risk faktörüdürler (21).

Subklinik mastitisler ayrıca endokrin profillerini ve foliküler gelişimi bozarak reproduktif faaliyetleri de olumsuz etkileyebilirler (57). Subklinik mastitislerin erken laktasyon döneminde reproduktif parametreler üzerine etkilerinin incelendiği bir araştırmada (57), reproduktif performansı olumsuz etkiledikleri saptanmış, hastalığın diğer üretim parametreleriyle de yakın ilişkisi nedeniyle, mücadelesinin çok önemli olduğu bildirilmiştir. Bu önem itibarıyla, mastitis kontrol programları dahi temelde işletmelerdeki subklinik mastitis insidensini düşürmek üzere hazırlanmış olan programlardır (36).

2.3.1.2.1.1. Süt Üretimindeki Azalma ile İlgili Ekonomik Kayıp

Mastitisli meme loblarında üretilen süt miktarı ve kalitesi, memede şekillenen yangısal reaksiyonun etkinliği ve süresiyle yakın ilişkilidir. Memenin savunmasında etkin rol oynayan kan hücreleri, kandan meme lobuna hızlı göç edebilir ve yangının erken safhalarında bakterileri kısa sürede elimine edebilirler ise, kandan meme lobuna hücre geçişi durur. Takiben, meme ve sütteki hücre sayısı sağlıklı seviyelere iner. Aksi halde, savunma hücrelerinin damar çeperlerinden dokulara sızması şeklindeki hücre göçü (lökodiapedesis) artar ve yangı giderek şiddetlenir. Yangının şiddetlenmesi, meme parenşimine de hasar vermeye başlar. Meme parenşimindeki hasarla ilişkili olarak süt üretimi de azalır (61).

Mastitisin en yaygın formu olan subklinik mastitis formunda; sütün mililitresindeki (ml) ilave her 100.000 SHS, süt veriminde % 5'lere varan bir azalmaya karşılık gelmektedir (21).

İşcan (45), subklinik mastitislerde inek başına ortalama % 20 civarında bir süt verimi kaybı şekillendiğini bildirmiştir. Alaçam (38), Şimşek ve Aksakal (22) ise subklinik mastitislerin meme bölümlerinde % 3-26 civarında bir süt kaybına neden olduğunu

bildirmiştir. Bu önemli kayıp, meme lobu yangılı olduğu halde memede ve sütte klinik olarak bir bozukluk gözlenmemesi nedeniyle gözden kaçabilmektedir (43).

Süt miktarının azalması, laktasyon boyunca azalmış süt geliri anlamına gelmektedir (2). İngiltere’de subklinik mastitisler nedeniyle şekillenen süt miktarındaki azalmadan kaynaklanan ekonomik kayıp, klinik mastitisler nedeniyle şekillenen ekonomik kaybın yaklaşık iki mislidir (21). 1996 yılı itibariyle mastitisin, İskoç süt sığırcılık işletmelerindeki ortalama maliyeti, inek başına yıllık 140 £ olarak tespit edilmiştir. Bu rakamın, düşük düzeyde subklinik mastitis problemiyle karşı karşıya olan işletmelerde (işletme sütünde > 148.000 SHS/ml) 69 £’a kadar düşebildiği, yüksek düzeyde subklinik mastitis problemiyle karşı karşıya olan işletmelerde (işletme sütünde > 400.000 SHS/ml) 218 £’a kadar çıkabildiği saptanmıştır. Subklinik mastitis nedeniyle süt verimindeki azalmadan kaynaklanan ekonomik kayıpların, en önemli maliyet kalemini oluşturduğu tespit edilmiştir (2).

2.3.1.2.1.2. Süt Kalitesindeki Düşüş ile İlgili Ekonomik Kayıp

Subklinik mastitisli sütler içerdikleri yüksek hücre sayısı nedeniyle düşük kaliteli sütler olarak kabul edilmektedir. Bu prensiple, süt kalitesine göre ödeme yapan sistemlerde, yüksek hücre sayısına sahip sütlere düşük ücret ödenmektedir (12). Subklinik mastitisli sütler hücre sayısındaki artışın yanı sıra, süt bileşiminin bozulması nedeniyle de düşük kaliteli sütler olarak kabul edilirler (32). Bu sütlere kazein, laktoz (16, 26, 38, 45, 59) ve yağ içeriğinde azalma (2, 16, 26, 38, 45, 59), buna karşın sığır serum albumini ve immünoglobülin (Ig) gibi kan orijinli proteinlerde ise artış söz konusudur. Yangı hücrelerinin kandan yangı bölgesine göçü, aktif hale geçmeleri ve fagositozis işlemleri esnasında, süt sentezleyen hücrelerde değişen oranlarda harabiyet meydana gelmektedir. Bu aşamada, hücresel N-asetil-B-D-glukozaminidaz (NAGase) gibi enzimler açığa çıkmakta ve bunların sütteki miktarları da artmaktadır (16, 26, 38, 45, 59). Bununla birlikte, mastitislerde, meme dokusundaki geçirgenliğin artmasına bağlı olarak, süütün iyonik bileşimi de değişmektedir. Sütteki sodyum (Na⁺) ve klor (Cl⁻) miktarı artarken, potasyum (K⁺) oranı düşmektedir (26, 38, 45, 59).

2.3.2. Etken Mikroorganizma Türüne Göre Sınıflandırma

Mastitisin temel nedeni bakteriyel enfeksiyonlardır (16, 21, 24, 25, 44, 45, 49, 50). Süt, bakterilerin üremesi için mükemmel bir ortamdır. Ancak, bu ortama ulaşmak için bakterilerin meme içine girmeleri gerekmektedir. Bakteriler çoğunlukla, memenin dışı açılan kapısı olan meme başı deliğinden giriş yapıp meme başı kanalında ilerleyerek, memeye ulaşmaktadırlar (26, 44, 61). Bakterilerin meme dokusuna bu şekilde ulaşmasına; asendens

bulaşma adı verilmektedir. Bununla birlikte, meme derisi ve meme başının lokal yangılarının bir komplikasyonu olarak, perkutan yolla da bulaşma olabilmektedir. Bazı etkenler ise meme bezlerine tüberkülozis ve bruselloziste olduğu gibi hematogen yolla (kan yoluyla) ulaşırlar (44).

Mastitise neden olan bakteriyel patojenler bulaşıcı (kontagiyöz) ve çevresel patojenler olarak iki temel kategoride sınıflandırılmaktadır (6, 17, 35, 38, 41).

2.3.2.1. Bulaşıcı Bakteriyel Patojenler (Kontagiyöz Mastitis)

Bulaşıcı bakteriyel patojenler, bilhassa meme başı yaralarında, meme derisi üzerinde ve meme içerisinde yaşayan patojenlerdir. Hayvandan hayvana bulaşmaları, özellikle sağımlar sırasında şekillenmektedir (6, 10, 35, 38, 41, 46, 59). Sağımlar sırasında etkenler, enfekte memelerden diğerlerine, sağım makinesi, sağımcıların elleri, kurulama havluları vb. araçlar ile bulaşmaktadır. İlaveten, meme enfeksiyonları sağaltılırken de (iatrojen) bulaşma şekillenebilmektedir. Meme başı deliğinin çevresinde ve meme başı kanalının alt kısımlarında yer alan etkenlerin, meme sondaları ve genişleticilerin uygulanması sırasında, kontamine antibiyotik preparatları, şırınga ve sondaların kullanılmasıyla da meme sinusuna girebilme tehlikesi vardır (38).

Bulaşıcı bakteriyel patojenler içerisinde, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* (6, 10, 35, 38, 41, 46, 59), Mycoplasma türleri ve *Corynebacterium bovis* (35, 41, 46) en yaygın bulaşıcı patojenlerdir.

Koagulaz-pozitif bir stafilokok olan *Staphylococcus aureus* (62, 63), en patojen bulaşıcı etkidir (4). Etken, deride ve mukoz memranlarda yaşamaktadır. Hayvanların stres faktörleri nedeniyle savunma mekanizmalarının bozulması durumunda veya memelerdeki yara-bere gibi portantrelerden girerek enfeksiyona sebep olur. Diğer bir ifade ile *Staphylococcus aureus*, tehlikeli bir fırsatçı patojendir.

Enfekte meme loblarının sütleri çok sayıda bakteri içermektedir. Bu nedenle etkenin yayılımı özellikle sağımlar sırasında olmaktadır (62). *Staphylococcus aureus* mastitisleri, genellikle akut seyirli ve genel durum bozukluğu ile birlikte seyreden klinik türde mastitisler olmakla birlikte, laktasyon sonlarına doğru kronik ya da subklinik bir seyir de izleyebilmektedir. Etkilenen meme loblarında kızarıklık, ödem, şişkinlik, sertlik ve ağrı bulguları mevcuttur. Süt ise pıhtılı, kanlı veya irinlidir (43, 45, 62). Perakut-akut seyirli vakalarda şiddetli sistemik bulgular da gözlenir. Tam iştahsızlık, 42°C'ye kadar yükselen vücut ısısı, yatar vaziyette derin depresyon, bazen koma tablosu görülebilir. Beraberinde enfekte meme lobunda aşırı şişkinlik, sertleşme ve ağrı bulgularıyla birlikte genellikle

gangren de şekillenir. Meme başının bir kısmı ya da tamamında mavimsi bir renk değişikliği gözlenir (43). Süt çok az miktarda, kanlı ve kötü kokulu bir hal alır. Süt içerisinde pıhtı ve doku parçalarına rastlanır. Bu tip mastitislerin sağaltımının oldukça güç olması yanında, genellikle toksemiden ölümler de şekillenebilmektedir (43, 45, 62). Diğer vakalar ise, kronikleşerek meme lobunda uzunca bir süre varlık gösterirler (43, 62). Kronik vakalar meme bobunda yavaş gelişen bir sertleşme ve atrofi ile karakterize olan, memede süt üretme kapasitesinin büyük bir kısmının kaybı ile sonuçlanan vakalardır. *Staphylococcus aureus* patojeni, sağımlar sırasında enfekte meme derisi ve enfekte sütler aracılığıyla taşıyıcılardan diğer hayvanlara bulaşır. *Staphylococcus aureus* mastitislerinin sağaltımı, özellikle de laktasyon döneminde antibiyotikler ile sağaltımları, oldukça zordur. Bunun birinci nedeni; etkenin penisilinaz üretmesi, asıl diğer nedeni ise memenin derin dokularına yerleşmiş olan etkene İS uygulanan antibiyotiklerin yeterince ulaşamamasıdır. Bu bakımdan, enfekte meme loblarının sağaltımlarının kuru dönemde yapılması gerekmektedir (43).

Streptococcus agalactiae mastitisleri ise belirsiz olarak başladığı için yayılma olasılığı fazla olan, etkilenen meme lobunda şiddetli bir tahribata hatta memelerin körelmesine dahi neden olabilen, zamanla kronik hale geçen çok bulaşıcı mastitislerdir. Önceleri “streptococcus mastitis contagiosa” olarak isimlendirilen *Streptococcus agalactiae* mastitisleri kronik ve subklinik formda seyretmektedir. İneklerin kronik kataral mastitisi olarak bilinen bu mastitislerde, enfeksiyon iki devrede gözlenir. Başlangıçta hafif seyirlidir; vücut ısısındaki artış pek fark edilmez, klinik semptomlar pek belirgin değildir. Bu aşamadaki enfeksiyonlar zaman zaman giderek şiddetlenebilir ve akut bir seyir alabilir (43, 45, 62). *Streptococcus agalactiae* bir obligat parazittir. Tabiatta canlı kalmaz, mutlaka hayvan memesi içerisinde yaşamak zorundadır. Bu nedenle enfekte meme loblarının İS penisilin türevi antibiyotikle sağaltımı ve özellikle sıkı sağım hijyeni uygulamalarıyla eradikasyonu mümkündür (43). Başlangıçta subklinik mastitis formunda belirsiz bir halde başlayan enfeksiyonun erken tanısında; California Mastitis Testi (CMT), elektriksiksel iletkenlik (Eİ) testi, Whiteside Testi ve Wisconsin Mastitis Testi gibi yöntemler kullanılması, sağaltımında ise etken identifikasyonunu takiben etkin antibiyotiklerle sağaltım gerekliliği benimsenmiştir (62).

Koagulaz-pozitif stafilokoklar grubunda, *Staphylococcus aureus* ile birlikte, *Staphylococcus intermedius* ve *Staphylococcus hyicus* da bulunur. *Staphylococcus epidermidis* ise süttten en sık izole edilen koagulaz-negatif stafilokoktur (KNS). Patojenitesi düşük olan bu etken; normal floranın bir parçası kabul edilmekte, bununla birlikte, normal süt örneklerinden ve subklinik mastitis olgularından sıkça izole edilebilmektedir. Dolayısıyla ciddi bir etken olarak görülmesi de, meme içi bir patojen olarak bilinmektedir (43, 63).

Son yıllarda ineklerde mastitis olgularından mikoplazmalar da izole edilebilmektedir. *Mycoplasma* spp. ve *Acholeplasma*'ları klinik ve patolojik olarak birbirinden ayırmak güç olmakla birlikte, *Mycoplasma bovis* bu tür enfeksiyonlarda en sık izole edilen mikroorganizma olması nedeniyle önemlidir. Hastalık, ani gelişenagalaksi (süt veriminin durması) ile karakterizedir. Meme bezleri başlangıçta şişkin, sert ve ağrısızdır. Sistemik bulgular gözlenmez, ancak bazı salgınlarda arthritisi gelişebilir. Klinik bulgular şiddetli olduğunda, eş zamanlı diğer meme enfeksiyonları düşünülmelidir. Hastalık bir sürüde hızla yayılır ve laktasyondaki hayvanlarda tüm meme lobları etkilenir. Sağılan süt önce normal görünür, ancak kısa bir süre sonra çökeltiiler şekillenir ve üst kısım berrak bir görünüm alır. Aktif dönemde etkilenen meme lobları şişkin ve sert, sonradan ise gevşek bir durum alır. Süt salgılamadaki düzensizlik ve glandüler genişlemeler haftalarca kalabilir. Hayvanlarda klinik olarak iyileşme görülür, ancak meme bezleri eski normal fonksiyonunu tam olarak kazanamaz. Bu tür hayvanlarda bir yıldan daha fazla bir süreyle sütte aralıklı olarak mikroorganizmalara rastlanır (44). Mikoplazma etkenlerini üretmek oldukça güçtür. Nazlı üreyen bu mikroorganizmalar için spesifik üretim faktörlerine ve izotonik ortamlara ihtiyaç vardır (62).

2.3.2.2. Çevresel Bakteriyel Patojenler (Çevresel Mastitis)

Çevresel bakteriyel patojenler, hayvanların yaşadığı çevrede bulunan patojenlerdir (6, 35, 41, 59). Bu patojenler meme bezlerine özel bir ilgi göstermezler, ancak bu patojenler sebebiyle gelişen mastitisler akut formda klinik enfeksiyonlara neden olur. Sistemik bulgularla, özellikle de *Escherichia coli* enfeksiyonlarında, septisemik bulgularla birlikte seyrederler (43, 44, 59).

İneklerde mastitiste en sık izole edilen çevresel patojenler; başta *Streptococcus uberis* olmak üzere (6, 35, 41, 46, 64), *Streptococcus dysgalactiae* spp. *Dysgalactiae* (35, 46, 41), *Streptococcus equinus* ve *Streptococcus equi* gibi çevresel streptokok türleri ve Gram-negatif bakterilerdir (41, 46). Mastitis etkeni olan Gram-negatif bakteriler ise, başta *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. olmak üzere (6, 35, 41, 46, 59), *Klebsiella. oxytoca*, *Enterobacter* spp. ve *Citrobacter* spp.'lerdir (41, 59, 63). *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp ve *Enterobacter* spp grubu Gram-negatif bakteriler, aynı zamanda coliform mastitis etkenleri olarak da bilinmektedirler (43).

Streptococcus uberis çoğunlukla hafif ve kronik mastitislere yol açar. *Streptococcus equi*, *Streptococcus zooepidemicus*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus*

durans daha çok sporadik hastalıklara neden olan streptokok türleridirler. *Streptococcus pyogenes*'in yol açtığı enfeksiyonların önemi, etkenin insanlar için de patojen olmasından kaynaklanmaktadır. Enfekte meme loblarından alınan sütlerde bol miktarda etken bulunur. Enfekte insanlar ile yakın temas meme enfeksiyonu ile sonuçlanabilir. *Streptococcus pyogenes* ile enfekte inek sütlerini tüketen insanlarda, üst solunum yolları enfeksiyonu salgınları görülmüştür (44).

Escherichia coli enterobacteriaceae, bu grubun en önemli ve tek sayılabilecek türüdür. Etken fakültatif anaerobik özelliktedir. Bir veya birden fazla meme lobunda çoğu zaman perakut-akut mastitislere neden olur (62). Etkenin hücre duvarında içerdiği endotoksin tüm dokuların hücreleri için toksik etkiye sahiptir. Bu nedenle enfeksiyonda toksinler etkisiyle sistemik bulgular şekillenmektedir (43). Normalde bağırsak florasında bulunan enterobacteriaceae grubundaki etkenlerin bulaşmasında, kötü hijyenik koşullar ve meme başlarının dışkı ile kontaminasyonu önemlidir (45). Hastalık çoğunlukla doğumdan birkaç gün sonra görülür. Sürüde doğumların artmasıyla birlikte mastitis olguları buna paralel olarak bir artış gösterir. Doğum sonrası süreçte, nedeni ne olursa olsun, hayvanların yere uzun süreli yatmaları, meme ve meme başlarının yerdeki dışkı veya dışkı bulaşık altlık ile teması açısından risklidir. Yine kirli sular, eller, meme temizliğinde kullanılan kirli bez veya süngerler de bulaşmaya neden olmaktadır. Sağımın ahırda, hayvanların bağlı olduğu yerde yapılması da sağım alet ve ekipmanlarının ve meme başlarının dışkı ile teması açısından risk oluşturmaktadır. Bu risk nedeniyle ahırda yapılan sağımlar hastalığa yakalanma riskini arttırmaktadır (43).

Arcanobacterium pyogenes (eski adları ile *Actinomyces pyogenes* veya *Corynebacterium pyogenes*) ise; bulaşmada insektlerin önemli rol oynadığı (35), özellikle kuru dönemdeki ineklerde ve düvelerde görülen yaz mastitisi olarak bilinen hastalığın en önemli etkenidir (43-45). Bu etken sporadik perakut - akut mastitis olgularına yol açmaktadır (44, 45). Penetre yaralarla oluşan hastalık, Kuzey İrlanda'da "yaz mastitisi", Avrupa'da ise "holştayn meme vebası" olarak bilinmektedir. Hastalık miks bir bakteriyel enfeksiyon olup, merada otlayan hayvanların immatür ve laktasyonda olmayan meme bezlerinde ortaya çıkar (44). Bu nedenle hastalığa "düvelerin salgın yaz mastitisi" ismi de verilmektedir (65). Hastalıkta çoğunlukla, *Arcanobacterium pyogenes*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Peptococcus indolicus*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Fusobacterium necrophorum* ile mikroaerofilik ve identifiye edilmemiş obligat anaeroblar yer alır. Hastalığın laktasyondaki veya kurudaki ineklerde görülen formuna ise "ineklerin pyojen mastitisi" ismi verilmektedir. Enfeksiyon meme başı kanalından alınır. Bu durum çoğunlukla impetigo, papüler stomatitis, travma ve

fotosensitizasyon gibi daha önce var olan meme başı lezyonlarının sineklerle kontaminasyonu sonucu şekillenir. *Arcanobacterium pyogenes* etkeni ile oluşan mastitisler, supuratif karakterdedir. Bu olgularda nekrotik supuratif galaktoforitis şekillenir (44). Bu nedenle enfekte meme bölümlerinde harabiyet vardır (43).

Kaynağı genellikle gübre, altlık, yem, su, bitki, sağım ekipmanı ve toprak olan bu çevresel patojenlere bağlı enfeksiyon riski, ahırda beslenen ineklerde merada beslenenlerden daha fazladır. Özellikle hayvanların ahırda kapalı kaldığı kış aylarında, çevresel patojenlerin sebep olduğu mastitislere daha sık rastlanmaktadır. Yaz aylarında ise sineklerin artması ile birlikte, akut koliform mastitislerin oranında artış şekillenmektedir. Yine ahırdaki hayvan sayısının arttığı ve hayvan başına düşen alanın azaldığı durumlarda da, çevresel mikroorganizmalara bağlı mastitislerin oranının arttığı bildirilmektedir (46).

Sütçü işletmelerde geçmiş yıllarda özellikle *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus agalactiae* gibi bulaşıcı bakteriyel patojenlerin rol oynadığı kontagiyöz mastitisler nedeniyle, büyük ekonomik kayıplar şekillenmekteydi (17, 61). Buna karşı hazırlanmış olan mastitis kontrol programları ise subklinik mastitis insidensini azaltmak üzere tasarlanmış olan hijyenik tedbirler, sevk ve idare ilkeleri ile bulaşıcı bakteriyel patojenlerin meme içi enfeksiyonlarını kontrol etme prensibiyle hazırlanmış olan programlardır (36). Mastitis kontrol programları dahilindeki teat dipping* (TD) uygulamaları ve kuru dönem sağaltımları ile kontagiyöz mastitislerle mücadelede önemli başarılar sağlanabilmektedir (46). Bu kontrol programlarının son on yıldan fazla süredir uygulanıyor olması, sevk ve idaresi iyi olan birçok işletmede, *Streptococcus agalactiae*'nin eradikasyonuna ve *Staphylococcus aureus* nedenli subklinik mastitislerin insidensinin esaslı düzeyde düşmesini sağlamıştır (52). Öte yandan mastitis kontrol programları çevresel patojenlere karşı ise tam olarak etkin değildir (46, 61). Bu nedenle son yıllarda çevresel bakteriyel patojenler modern sütçü işletmelerin esas sorunu haline gelmiştir (17, 45). Özellikle son yıllarda mastitis etkeni olarak, koliformlar ve çevresel streptokoklar gibi çevresel bakteriyel patojenlerin oranında ve minör patojenler olarak adlandırılan KNS'ler ve *Corynebacterium bovis* oranında bir artış şekillenmiştir (61).

2.3.2.3. Fırsatçı Mikroorganizmalar

KNS'ler ve *Corynebacterium bovis*, memede genellikle saprofit olarak yaşayan fırsatçı mikroorganizmalardır. Meme bezinin basit patojenleri olarak da bilinirler (46). Bu etkenler

* Meme başlarının antiseptik solüsyonlara daldırılması

çoğunlukla subklinik mastitislere neden olurlar (59). Bu nedenle, en yaygın basit mastitis etkenleri olarak görülmektedirler (4).

KNS'ler günümüzün en yaygın mastitis etkenleri haline gelmiştir (66). Sütçü ineklerde bilhassa KNS'ler nedeniyle şekillenen subklinik mastitislere oldukça sık rastlanmakta, bu enfeksiyonlar kimi zaman sürü problemi halinde seyretmektedir. İsveç sütçü birliğinin verilerine göre; KNS enfekte subklinik mastitis vakaları % 25 civarındadır (67).

Bu etkenler yönüyle mastitis kontrolü üzerine tavsiyeler verebilmek oldukça zordur. Zira; KNS probleminin sürüde ne şekilde ortaya çıktığı, etkenlerin nasıl yayıldığı ve meme loblarında nasıl kalıcı hale geldiği hususunda halen daha tartışmalar mevcuttur (67). *Corynebacterium bovis*'in, KNS'lerin ve tam karakterize edilememiş mikroaerofilik ve anaerobik mikroorganizmaların meme bezinin normal ekolojisini oluşturduğu dahi düşünülmekte, bu floranın zaman zaman diğer mikroorganizmalar nedeniyle bozulduğu bildirilmektedir (44). İlâveten, KNS enfeksiyonları ile süt verimi arasında negatif bir korelasyon olduğunu bildiren ve KNS'ler ile meme içi enfekte ineklerin sağlıklı ineklerden daha yüksek süt verimine sahip olduğunu bildiren zıt görüşler de mevcuttur (67). Bu tür mikroorganizmalardan kaynaklanan ekonomik kayıpların önemli boyutlarda olmadığı ve bu etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlar neticesinde kazanılan bağışıklığın önemli mastitis patojenlerinin oluşturacağı enfeksiyonlara karşı direnci geliştirdiği bildirilmiştir (46). Bu görüşe karşın, Thorberg ve arkadaşları (67) ise; KNS enfeksiyonları nedeniyle sürü tank sütü hücre sayısının ve klinik mastitis insidensinin arttığını bildirilmiştir. Pyörälä ve Taponen (66)'de bu etkenler nedeniyle sütteki hücre sayısının arttığını, süt kalitesinin düştüğünü, meme dokusundaki hasar nedeniyle süt veriminin düştüğünü bildirmektedir.

KNS türünden birçok etken bulunmaktadır. Bunlardan en yaygın olanlar ise; *Staphylococcus chromogenes*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hyicus* ve *Staphylococcus hemolyticus*'tur. *Staphylococcus chromogenes*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus simulans* ise en yaygın persistent meme içi etkenlerdir. *Staphylococcus epidermidis* çoğunlukla çok doğum yapmış ineklerde, *Staphylococcus chromogenes* ise çoğunlukla ilk doğumunu yapmış düvelerde meme içi enfeksiyonlara neden olmaktadır (67). *Staphylococcus enteridis*, , *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus coheni*, *Staphylococcus caprae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus warnei*, *Staphylococcus caseolyticus* da yine uygun olmayan şartlarda daha çok subklinik enfeksiyon yapan diğer KNS'lerdir (68).

Zecconi ve Piccinini (4), Ocak 2000-Aralık 2001 yılları arasında İtalya'da 41 sütçü sürünün sağmal ineklerini kapsayan 74.651 meme lobu sütünde bakteriyolojik muayene

yapmışlar, pozitif sonuçlarda % 33'lük en yüksek payla KNS'ler tespit etmişlerdir. Takibinde ise; % 21'inde çevresel streptokoklar, % 20'sinde *Staphylococcus aureus*, % 15'inde *Escherichia coli*, % 3'ünde *Corynebacterium bovis*, % 3'ünde *Streptococcus agalactiae*, % 1'inde *Streptococcus uberis*, % 1'inde *Streptococcus dysgalactiae*, % 1'inde Gram-negatif bakteriler üremiştir.

2.3.2.4. Diğer Mikroorganizmalar

İneklerde *Candida spp*, *Nocardia asteroides*, *Mycobacterium spp* ve *Cryptococcus neoformans* gibi etkenler nedeniyle de mastitisler şekillenebilmektedir. *Nocardia asteroides* dışında bu enfeksiyonlar çoğunlukla özellikle penisilin türevi yağlı bileşiklerin tekrarlanan İS uygulamaları sonrasında şekillenmektedir (44, 45). *Nocardia asteroides* toprakta ve çevrede yaygın olarak bulunan bir mikroorganizmadır. Memeye ilaç verme esnasında asepsiye itina gösterilmemesiyle, memeyi yıkamada kullanılan kirli materyalden veya etkili temizliliğin yapılmaması ile bulaşır (43). Hastalık, genelde sporadik vakalar olarak karşımıza çıkmaktadır (43-45).

Pseudomonas aeruginosa'dan ileri gelen mastitisler ise ineklerde az görülmekte, ancak etkilenen meme loblarında süt sekresyonunun tamamen durmasına dahi neden olabilmektedir (43, 45). Bu etkenlerin kaynağı genellikle kirli sular, toprak, gübre, kontamine sağım ekipmanları ve kontamine TD solüsyonlarıdır. Bu mikroorganizma, genellikle dezenfektanlara ve antibiyotiklere karşı dirençlidir (46). Bu nedenle bu etkenlerin oluşturduğu mastitisleri önlemek için, hijyenik önlemlere azami ölçüde uymak gerekir (45).

Bacillus spp.'ler ise doğada yaygın olarak bulunan, kurutulmuş gübre ve havadaki toz ile taşınabilen ve kontamine süt örneklerinde bulunabilen etkenlerdir (45).

Bovine herpes virüs-1 (BHV1), bovine herpesvirüs-4 (BHV4), foot and mouth disease virüs (FMD), parainfluenza-3 virüs (PI3), bovine leukaemiae virüs (BLV); nadiren de olsa klinik ve subklinik mastitislere neden olabilen viral etkenlerdir. Bovine herpes virüs-2 (BHV2), cowpox virüs, pseudo cowpox virüs, FMD virüs, vesiküler stomatitis virüs ise; meme başında ülserasyonlu dermatitis şekillendirebilmeleri nedeniyle memeyi sekonder bakteriyel enfeksiyonlara duyarlı hale getiren diğer mikroorganizmalardır (69).

2.4. Mastitise Duyarlılık ve Direnç

Mastitislerin etiyolojisinde mikroorganizmaların rolü büyüktür. Ancak meme başlarının enfeksiyöz etkenlerle teması veya bakterinin meme başı deliğine inokülasyonu, her zaman hastalığa neden olmamaktadır. Çok sayıda bakterinin meme başı sisternasına

yerleşmesi dahi; tüm olgularda enfeksiyonla sonuçlanmamaktadır (26, 38, 44).

Mikroorganizmalar meme başı kanalından girdikten sonra, hayvan yattığında meme sarnıcına ve memeye oluşan basınçla memeye doğru ilerler. Yine, meme başı arterlerinin ritmik basınçları ile meme başında toplanan sütün meme başı kanalında aşağı yukarı hareket ettiği ve mikroorganizmaların bu şekilde yukarı çekildiği de ileri sürülmektedir. Keza, ineğin yatarak dinlenmesi sırasında bu giriş daha da kolay olmaktadır. Meme başı engelini geçen mikroorganizmalar, meme lobunun alt kısmında yer alan sekretorik dokuda ve taşıyıcı kanallarda çoğalır. Çoğalan mikroorganizmalar süt taşıyıcı kanallar yoluyla meme lobunun diğer bölümlerine de ulaşır. Bazen bu yayılım yavaş, bazen ise oldukça hızlı olabilmekte ve birkaç saat içinde akut diffuz bir enfeksiyon oluşabilmektedir. Bu yayılma hızı, mikroorganizmanın çoğalma oranına, sağım sıklığına ve sağımlarda sütün memeden tamamen alınıp alınmamasına bağlıdır (38). Bununla birlikte, mastitis etkeni mikroorganizmaların hastalık yapma yetenekleri de yalnızca bu etkenlerin virulansına bağlı değildir. Memenin etkenlerle karşılaşma süresi, derecesi ve sıklığı da önemlidir (26, 38). Etken varlığında hastalık oluşması aynı zamanda hayvanın ve memenin direncine de bağlıdır (43). Bunların yanı sıra bazı faktörler, memelerin mastitise duyarlılığını arttırarak, enfeksiyonun oluşmasına yardım ederler. Mastitis predispozisyon faktörleri olarak bilinen bu faktörler ineklerin fizyolojik ve memenin anatomik yapı faktörleri ile beslenme, barınma, iklim ve sağım koşullarını içine alan çevresel faktörler olarak özetlenebilir (26, 38, 43).

Özetle mastitis; çevresel faktörler, mastitise neden olan etkenler ve konağın direncinden oluşan üç faktörlü bir bütündeki hata sonucunda şekillenir (38, 65, 70, 71).

2.4.1. Mastitise Duyarlılığı Arttıran Fizyolojik Faktörler

2.4.1.1. Yaş ve Laktasyon Sayısı

Süt ineklerinde yaş, dolayısıyla laktasyon sayısı arttıkça mastitise duyarlılık artmaktadır (26, 38, 43, 45, 58). Yaşın ilerlemesiyle birlikte enfeksiyonların da arttığı gözlenmektedir (38, 43). İneklerde yaş ile birlikte, meme başı-zemin mesafesi kısalmakta, bu nedenle travmatik meme başı lezyonları artmakta (38), bakterilerin memeye girişini engelleyen meme başı kanalı bu özelliğini yitirmekte, meme başı sfinkteri (meme başındaki büzücü kaslar) gevşemekte ve bakterilerin memeye girişi kolaylaşmaktadır (26, 38, 43).

Alaçam (38), mastitis insidensini birinci laktasyonda ortalama % 8.6, ikincide % 30, üçüncüde % 42, dördüncüde % 44, beşincide % 52 olarak bildirmiş, 5.-15. laktasyona kadar da % 56'ya çıkabileceğini belirtmiştir.

2.4.1.2. Laktasyon Dönemi

İneklerde mastitis, laktasyonun ve kuru dönemin hemen her döneminde görülebilmekle birlikte (38), genellikle laktasyonda, yaklaşık % 50'si ise laktasyonun ilk 60-90 gününde şekillenmektedir (21, 38). Özellikle doğum öncesi ve sonrası dönemler, kuru dönemden laktasyona, laktasyondan kuru döneme geçiş periyodları inek meme bezinin enfeksiyonlara karşı en hassas olduğu dönemlerdir. Doğumdan sonraki ilk 2-3 ay ile laktasyonun son 1-2 ayı, yine kuru dönemin ilk 1-2 haftası ile son 1-2 haftası mastitisin en sık görüldüğü dönemlerdir (38). Doğum sonrası erken laktasyon dönemindeki hayvanlar, mastitise diğer dönemdeki hayvanlara nazaran çok daha duyarlıdırlar (51, 72, 73). Ayrıca bu dönem sağmal ineklerin özellikle artmış negatif enerji balansı nedeniyle, tüm hastalıklara en fazla duyarlı oldukları dönemdir (51). Birçok meme içi enfeksiyon kuru dönemde başlamakta, takiben erken laktasyon döneminde subklinik veya klinik mastitis formu olarak karşımıza çıkmaktadır (38, 57). Yeni doğum yapmış yüksek süt verimli inekler mastitise özellikle duyarlıdırlar (17, 43). Bunlar, laktasyonun başlaması ile ilişkili fizyolojik stres, dolaşımdaki fagositik nötrofil sayısının azalması, gecikmiş yangısal tepki ve nötrofillerin bakteri öldürme kapasitesindeki zayıflama nedeniyle vücut direnci kırılmış, bağışıklık yanıtı azalmış inekler olarak bildirilmektedirler (17). Nötrofil ve makrofajların fagositik ve bakteriyosidal aktiviteleri doğum öncesi süreçten itibaren azalmaktadır (61). Yeni doğum yapmış ineklerde devam eden immunsupresyonun temel nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, beta hidroksibutirat gibi metabolitler ve büyüme hormonu, kortizol, gebelik glikoproteini gibi hormonların yangısal reaksiyonu etkiliyor olabileceği düşünülmektedir. Doğum sonrasında nötrofil kemotaksisi mekanizmasında ortaya çıkan bozukluğun, nötrofillerin yüzeyindeki varlığı düşük düzeylerde de olsa devam eden L-selectin ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (74). Yeni doğum yapmış ineklerde nötrofillerin oksidatif metabolizmasındaki zayıflık beraberinde opsonin düzeylerinde de eksiklikler saptanmıştır (75). Laktasyonun erken döneminde artmış şiddetli koliform mastitis insidensi ile kandaki nötrofillerin sayı ve fonksiyonlarındaki azalma arasında ilişki tespit edilmiştir (76). Benzer şekilde Dosogne ve arkadaşları (73), laktasyon başlangıcındaki sütçü ineklerde, sütte bulunan nötrofillerin sayısında bir azalma ve kanda ve sütte bulunan nötrofillerin *Staphylococcus aureus*'a karşı bakteriyosidal aktivitelerinde bir düşüş olduğunu saptamışlardır. Kan ve sütteki nötrofiller, fagosite ettikleri bakterileri öldürmek için önemli düzeylerde reaktif oksijen metabolitleri üretebilme potansiyeline sahiptirler (77-80). Bu oksidanların miktarları, Sitokrom-C indirgenme testi, flow sitometri ve scopoletine testi gibi farklı tekniklerle ölçülebilir (79). Nötrofillerin bu üretimini değerlendirmek için kullanılan en yaygın teknik

kemiluminesans (KL) ölçümüdür (75, 79). Kan ve sütteki nötrofiller arasında KL yanıtı yönünden birçok karşılaştırma yapılmıştır (80, 81). Son çalışmalar sütteki sabit nötrofillerin, kimyasal KL yanıtının kan nötrofillerinden daha yüksek olduğunu göstermiştir (79). Süt nötrofillerinin yüksek KL yanıtının sütteki yağ globülleri ve kazein partiküllerinin yutulması nedeniyle uyarılmış olabileceği varsayılmaktadır (74, 82). Buna ilaveten nötrofillerin meme epitelinden in vitro diapedezisi reaktif oksijen metaboliti üretimlerini de düşürmektedir (83). Bilgiler, nötrofillerin daha önceden süt komponentleri (yağ globülleri ve kazein) tarafından uyarılmış olması nedeniyle, uyarıcı ajanlara karşı daha az yanıt şekillendirdiklerini düşündürmektedir. Yani bu, fonksiyonel olarak tükenmiş nötrofiller oldukları anlamına gelebilmektedir (74, 82). Erken laktasyon döneminde kan ve sütteki uyarılmış nötrofillerin KL özelliği, orta ve geç dönem laktasyona göre düşüktür (72).

İmmunoglobulin (Ig) M, erken dönemde üretilmesi, komplement bağlama aktivitesi ve etkili bakteriyel aglutinasyon reaksiyonları nedeniyle, bakteriyel ve paraziter hastalıklara karşı dirençlilikte çok önemli bir role sahiptir. Bununla birlikte, doğum sürecinde serum Ig M konsantrasyonu da azalmaktadır. Ig G₂ ise, nötrofil opsonizasyonu ve ADNC [antikor bağımlı nötrofil sitotoksitesi (Antibody-Dependent Neutrophil Cytotoxicity)] için çok önemlidir. Yine IgG₁ konsantrasyonu buzağılamaya bir hafta kala asgari seviyelere düşmekte ve doğumu takiben eski seviyelerine dönmektedir. Serum Ig G₂ konsantrasyonu ise, ancak buzağılama sonrasındaki 2.-3. haftada, buzağılama sırasındakinden daha yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Serum Ig G₂'nin optimal konsantrasyondan düşük seviyede olması, piyojenik mastitis insidensinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur. İmmunosupresyon öncesi, sırası ve sonrasında serum Ig konsantrasyonlarının hesaplanan kalıtım derecesi, nötrofil ve lenfosit incelemelerinden daha yüksektir. Ig izotipleri arasında immunosupresyon öncesi ve sonrasında hesaplanan kalıtım derecesi en yüksek olan Ig M, immunosupresyon sırasında hesaplanan kalıtım derecesi en yüksek olan Ig ise Ig G₂'dir. Süt sığırcılığında Ig G ve Ig M izotiplerinin hesaplanan kalıtım derecesi, buzağılar ve erişkin ineklerde yaklaşık olarak 0,07 düzeyindedir (75).

İneklerde memelerin doğum sonrası dönemde ödemli ve konjesyone olması, ağırlığının artmasına ve yere daha yakın bir hale gelmesine neden olmaktadır. Bu durum beraberinde başlayan süt üretimi de, meme başı sfinkterlerinin gevşemesine neden olmaktadır. Tüm bunların mastitis için risk oluşturduğu bilinmektedir (46). Yine doğumla birlikte sağımların yeniden başlaması ve buzağının emmesi de kontagiyöz mastitislerin inekten ineğe veya memeden memeye bulaşmasında rol oynamaktadır. Yine doğum sonrası dönemde hipokalsemi, hipomagnezemi gibi metabolizma hastalıklarının, ayrıca retensiyon

sekundinarum, pyometra gibi bozuklukların sıklıkla ortaya çıkışı da hayvanın genel vücut direncini zayıflatarak, meme içi enfeksiyonların oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Retentio sekundinarum'lu ineklerde, periferal nötrofillerin kemotaktik aktiviteleri de azalmaya meyillidir (75).

Kuru dönem, meme sağlığı için çok önemli bir periyoddur. Hayvanların kuruda kalma süreleri de mastitis oranlarına etki etmektedir. Kuru dönem süresi kısaldıkça, hayvanların doğum sonrası mastitise yakalanma riski artmaktadır (46, 84). Meme lobları, kuruda kalma döneminde yeniden yapılanmaya girer ve bu dönemde büyük bir rejenerasyon gerçekleşir. Bu sebeple bu süre kısaldıkça, meme lobları kendini yenileyemez ve daha önceki laktasyonda memede meydana gelmiş bir takım tahribatlar sonraki laktasyona aktarılır. Bu da memeleri mastitise karşı hassaslaştırır (84-86).

2.4.1.3. Süt Verimi

Sütçü inek yetiştiriciliğinde hedef, yüksek süt verimidir. Ancak, yüksek süt verimi ve mastitis arasında pozitif yönlü bir korelasyon vardır (56, 87, 88). Diğer bir ifade ile; yüksek süt verimli ineklerde mastitis gözlenme olasılığı daha fazladır (36, 38, 43). Süt verimi yönüyle yapılan seleksiyonla birlikte, hastalık insidensi ve sağaltım kayıpları da artmaktadır (60, 89). Süt verimini artırmaya yönelik genetik gidişat nedeniyle, mastitis insidensinin yılda % 4 artacağı öngörülmektedir (60).

Üçyüz beş gün süt verimiyle birçok hastalık arasında pozitif yönlü genetik korelasyonlar tespit edilmiştir. Bu, yüksek süt verimli ineklerin genetik olarak hastalıklara daha meyilli oldukları anlamına gelmektedir. Süt verimiyle hastalıkların kalıtımı arasında belirlenen fenotipik ve genotipik korelasyonların çoğu orta veya düşük düzeydedir. Bu sebeple seleksiyonda bu ilişkilerin göz ardı edilmesi, uzun dönemde performansı tümüyle olumsuz etkileyebilir (89).

Yüksek süt verimli inekler aynı zamanda metabolik hastalıklara da daha duyarlı ineklerdir. Özellikle doğum sonrası dönemde ortaya çıkan hipokalsemi, hipomagnezemi gibi metabolizma hastalıkları, hayvanların genel vücut direncini zayıflatarak, meme içi enfeksiyonların oluşumunu kolaylaştırırlar (46).

2.4.1.4. Irk

İneklerde, bazı ırkların mastitise karşı genetik bir duyarlılığa sahip oldukları bildirilmektedir. Kalıtsal duyarlılık kapsamında, memelerin lateral ve median ligamentlerinin pelvise bağlanma sağlamlığı ve genişliği, memelerin şekil ve büyüklüğü, meme başlarının

uzunluk ve biçimleri, sağılabilme özelliği, yüksek süt verimi ve memenin mikroorganizmalara karşı koyma gücü gibi faktörler yer almaktadır (38, 46). Bu açıdan yerli ırklara nazaran, Holştaynlarda, Danimarka kırmızısı ineklerde ve diğer kültür ırklarında daha fazla mastitise rastlandığı bildirilmektedir (46).

2.4.1.5. Sağım Özelliği

Mastitis bakterilerin özellikle meme başı kanalından meme bezine girişi ile şekillenir (26, 43, 61). Bu nedenle meme başının uç kısmı, memenin mastitis etkeni patojenlere karşı ilk savunma hattı olarak kabul edilir (61). Meme başının uç kısmında sağımlardan sonra sıkıca kapanmayı sağlayarak, bakterilerin memeye girişini engelleyen büzücü kaslar (sfinkterler) bulunur (17, 43, 60, 61). Bu kasların anormal gevşekliği yüksek mastitis insidensi ile direkt ilişkilidir (43, 61). Meme başı sfinkterlerinin durumu, memenin kolay ve zor sağılması ile değerlendirilir. Mastitis, kolay sağılan meme loblarında, zor sağılanlara oranla daha fazla ortaya çıkmaktadır (16, 26). Genel anlamda kolay sağılan meme loblarında mastitis rastlantısının daha sık olduğu bildirilmekle birlikte, ayrıntıda değişik kriterlere göre farklı bulgular ve değerlendirmeler yapılabilmektedir (38).

2.4.2. Mastitise Duyarlılığı Arttıran Anatomik Faktörler

2.4.2.1. Meme ve Meme Başının Anatomik ve Morfolojik Yapısı

İneklerde mastitislere karşı genel direnci, vücut konformasyonu ve özellikle de meme ile meme başlarının anatomik yapısı belirlemektedir. Bu özellikler, yıllardır sütçü inek yetiştiriciliğinde seleksiyon kriterleri olarak kullanılmaktadır (17).

Meme ve meme başlarının yapı bozuklukları, mastitis etkeni patojenlerin memelerde kolonize olmasına ve meme içine girişine yardım etmektedir. Büyük, sarkık, gevşek yapılı memeler, travmalara daha çok maruz kalmaları ve ineklerin yere yakın meme başlarına basabilmelerinden dolayı yaralanmalara daha duyarlıdır (26, 38, 43, 60). Meme başı uç kısmı ise, patojenlerin memeye girişini önlemesi nedeniyle önemlidir (60). Meme başı konik şekilli olan ineklerde, silindirik meme başlarına oranla daha fazla mastitis görülmektedir (26, 38). Meme ve meme başlarının şekli ve biçimi ile birlikte, meme başlarının uzunluğu ve çapı da mastitislerin görülmesi açısından önemlidir. Mastitise dayanıklı ineklerin seçilmesi sırasında; meme başı yer uzaklığının 40 santimetre (cm)'den fazla (26, 38), meme başı uzunluğunun 6,5 cm'den kısa, sağrı yer uzaklığının 134 cm'den yüksek, ön meme başları arasındaki uzaklığın doğum sonrasında 28 cm'den, laktasyon sonunda ise 11 cm'den kısa, ön ve arka

memeler arasındaki uzaklığın 15 cm'den kısa olması tercih edilir. Meme başı kanal çapı arttıkça, enfeksiyon olasılığı da artmaktadır (26).

2.4.2.2. Meme ve Meme Başı Yaraları

Memelerin doğmasal anatomik bozuklukları yanı sıra, meme ve meme başlarının sonradan oluşan travma ve yaralanmaları da mastitise duyarlı kılmaktadır. Memelerdeki ve meme başlarındaki yaralanmalar, mastitis etkeni patojenlerin lezyonlu bölgelere yerleşip üremelerine olanak vererek mastitis açısından risk teşkil eder (26, 46). Yine sağım sırasında meme başı derisinde oluşan çatlaklar da özellikle sağım hijyeninin yeterli olmadığı durumlarda, meme enfeksiyonlarının oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Ayrıca tırnak bakımı iyi olmayan ineklerde meme başlarına ve memelere basarak yaralanmalar daha çok şekillenmekte, bu yaralanmalar mastitislerin görülme sıklığında da artışa yol açmaktadır. Bunlara ilaveten, memeden sütün boşaltılması için meme başına sonda uygulanmasında, infüzyon sondası uygulamalarında ve İS ilaç uygulamalarında asepsi kurallarına yeterince dikkat edilmemesi, ayrıca aynı şekilde meme operasyonlarında da asepsiye dikkat edilmemesi, bakterilerin meme içine girişini ve mastitislere yakalanma riskini artmaktadır (26).

2.4.3. Mastitise Duyarlılığı Arttıran Çevresel Faktörler

2.4.3.1. Barınak

Sütçü işletme barınakları kuru, temiz, konforlu ve stressiz ortamlar olmalıdır (17, 43, 51). Ahır ve barınakların yapısı, büyüklüğü, şekli, yataklık olarak kullanılan materyallerin tipleri, havalandırma ve ışıklandırma barınakla ilgili mastitis açısından önemli temel başlıklardır (26, 38, 43).

Barınaklarda ineklerin birbirinden ayrı bağlandığı bölmeler yeterince geniş ve uzun olmalıdır. Yine ineklerin serbestçe dolaştıkları ve sadece dinlenme zamanlarında ayrılmış özel bölmelere girdikleri serbest sistemlerde de bu özel yerler yeterince geniş ve uzun olmalıdır. Bu genişlik ve uzunlukların yeterince olmaması, yatıp kalkma esnasında özellikle meme başlarına basarak yaralanmalara ve meme travmalarına neden olur. Ahır tipi bağlamalı sistemlerde meme travmalarına ve bu nedenli mastitis vakalarına daha çok rastlanmaktadır. Ahır ve barınaklarda dışkı ve idrar bulaşık pis ve ıslak yataklıklar bakterilerin üremesine uygun, dolayısıyla mastitise hazırlayıcı bir ortam oluştururlar. Yine barınaktaki havalandırmanın yetersiz oluşu da mastitislere karşı duyarlılık oluşturmaktadır (26, 38). Yeterli havalandırmanın olmadığı ahırlarda solunum yolu enfeksiyonları daha fazla ortaya

çıkarmakta, bu da hayvanların genel vücut direncini düşürmektedir. Bunun dışında, yetersiz havalandırmanın, ahır içerisindeki nemin ve rutubetin artmasına sebep olarak, hayvanlarda farklı hastalıkların da ortaya çıkışını kolaylaştırdığı bilinmektedir. Ahırdaki nem ve rutubetin artması, memede enfeksiyon oluşturabilecek mikroorganizmaların ineklerin çevresinde artmasına sebep olmaktadır. Ayrıca, ahırdaki zayıf ışıklandırma, artan nem ve sıcaklık, hayvanların strese girmesine sebep olarak, memelerde enfeksiyon riskini arttırmaktadır (46).

Süt üreticiliği yapan ahır tipi küçük işletmelerin problemi, genellikle kontagiyöz mastitislerdir. Büyük ve serbest sistemli işletmelerde ise daha çok çevresel mastitis problemi gözlenmektedir (52).

2.4.3.2. Sağım

Sağım ile meme sağlığı ve mastitis arasında çok yakın bir ilişki vardır (16, 17, 26, 38, 43, 51).

Mastitis oluşturan etkenlerin önemli kısmı, özellikle de kontagiyöz mastitis etkenleri, enfekte memelerden diğerlerine sağım sırasında sağım makinesi, sağımçıların elleri, kurulama havluları vb. yollarla bulaşmaktadır. Bu nedenle, sağımlar sırasında inekler arasındaki bulaşmayı engellemek için sağlıklı düveler, sağlıklı inekler, sağaltılmış inekler, yaşlı inekler ve en son olarak da enfekte inekler şeklinde bir sağım sıralaması yapılması önemlidir. Ancak çoğu barındırma koşulunda ineklerin bu şekilde ayrılması ve gruplandırılması güç olabilmektedir. Karışık sürülerde en azından enfekte ineklerin en son sağılması şeklinde bir önlem uygulanabilir (38).

Ayrıca; uygun sağım yönteminin kullanılması, sağım öncesi meme hijyeninin sağlanması, sütün indirilmesinin uyarılması, memelerin tamamen boşaltılması ve sağım sonrası memelerin dezenfeksiyonu şeklindeki sağımla ilişkili temel prensipler ile işletmelerde kontagiyöz mastitis etkenlerinin yayılması önlenmektedir. Bununla birlikte, bu prensipler çevresel mastitis etkenlerine karşı da korunma sağlamaktadır (26).

Memelerin zamanında, tam ve doğru bir şekilde sağılması meme sağlığı açısından büyük önem arz eder. Zamanında yapılmayan ve memelerin tam olarak boşaltılmadığı sağımlar, memelerde süt birikmesine neden olarak mastitise karşı memeleri hassas hale getirmektedir (26, 43).

İyi bir sağım için sağım öncesinde memelerin ve meme başlarının uyarılması gereklidir. Bu, sütün indirilmesini aktive eder (16, 17, 51). Sütün indirilmesi uyarılmadan sağımın başlatılması memelerdeki sütün tamamının alınmasını engeller. Sağım öncesinde memelerin ılık su ile yıkanması ve takiben kurulması şeklindeki temizlik işlemi ile

oluşturulan etki beyne, oradan hipofiz bezine ulaşır. Bu etki, hipofiz bezinin arka lobundan oksitosin salgılanmasına neden olur. Oksitosin kan yoluyla memelere ulaşır, alveol ve duktus laktiferusların etrafındaki kasların kasılmalarını sağlar. Süt, bu suretle daralıp genişleyen alveol ve kanallarda ilerleyerek sinuslara iner (26, 43). Oksitosinin etki süresi yaklaşık sekiz dakikadır (26). Batu (43), sağımın oksitosinin etki süresi içinde tamamlanması gerektiğini, Hamann ise (16); ideal sağım süresinin 10 litre (lt) süt sağımı için beş dakika ve ilave her beş lt başına ilave birer dakika olduğunu bildirmiştir. Sağım öncesinde, sağıma hazırlık süreci sağım için gerekli ve sütün indirilmesi açısından da önemli olmakla birlikte, bu sürenin fazla da uzatılmaması gerekmektedir. Sürenin uzaması; meme başlarında gereksiz stres oluşturulması ve sağımın ideal süre içerisinde tamamlanamaması anlamına gelmektedir (90).

Sağımın tam ve uygun bir şekilde yapılabilmesi için, oksitosinin sütün indirilmesi üzerindeki etkisinden azami ölçüde yararlanılmalıdır. Bu nedenle sağımlar sırasında kanda adrenalini artışına sebep olacak korku, stres vb. durumlardan kaçınılmalıdır. Sağım sırasında hayvanlara sert, hoyrat muameleler sebebiyle meydana gelen uyarılar, böbrek üstü bezi harekete geçirerek adrenalini salgılanmasına ve bunun kana geçmesine neden olur. Adrenalini oksitosinin etkisine zıt etki yapar ve sütün indirilmesini önler (26, 43).

Mastitis etkenleri meme başlarında, deride, inguinal ve anal bölgede, ahır zemininde, yemlik ve suluklarda, sağımçıların ellerinde ve sağım ekipmanlarında yaygın bir şekilde bulunmaktadır (26, 43, 51).

Mastitisin yayılımı, dolayısıyla meme içi enfeksiyonların insidansı sağım sırasında meme başlarında bulunan bakteri sayısı ile direkt ilişkilidir (26, 43). Sağım makinesi fonksiyonları ile meme başı derisinin mikroflorası arasında da bir ilişki mevcuttur. Bu durum; makineli sağımlarda meme hijyeninin önemini bilhassa arttırmaktadır. Sağım öncesinde memelerin temizlenmesi ve kurulanması meme üzerindeki bakteri sayısını oldukça azaltmaktadır (26). Bu nedenle, mastitis oranını düşürmek için sağım hijyenine dikkat edilmesi zorunluluğu vardır. İşletmelerde sağıma önem verilmeyen hallerde veya hijyenin yetersiz olduğu durumlarda, mastitis görülme oranı artmaktadır (26, 43, 51).

Sağım öncesi işlemler;

- Memelerin akan suyla yıkanması,
- Memelerin antiseptikli solüsyonlarla dezenfeksiyonu ve kağıt havlular ile kurulanması,
- Sağım öncesi TD işlemi ve memelerin kağıt havlular ile kurulanması şeklinde sıralanabilir (26).

Memelerin suyla yıkanması meme başları üzerindeki kaba pisliklerin uzaklaştırılmasını sağlamakla birlikte, sütün indirilmesi için oksitosin salınmasını da uyarmaktadır (26). Yıkama işleminde kullanılan bez ve süngerlerin bakterilerle kontamine olabilme ihtimali mevcuttur. Bunları sterilize etmek ise mümkün değildir. Birkaç saat antiseptikli suya bırakılan bezlerden dahi organizmalar izole edilmiştir. Modern sağım ünitelerinde ise su ve antiseptikler aletler ile püskürtülerek kullanılmaktadır (38). Dezenfeksiyon sonrasında dikkat edilmesi gereken temel nokta ise memelerin ıslak sağılmamasıdır (26). Kurulanmayan meme başlarında halen daha mikroorganizmalar yer alabilmektedir (38). Memelerin kağıt havlular ile veya her inek için ayrı bir havlu kullanılarak kurulanması en uygun yöntemdir (26, 38). Kuzey Amerika'daki sütçü işletmelerde, ineklerin sağım için hazırlanması aşamasında, her bir inek için ayrı kağıt havlu kullanımı yerine yıkanıp kurulanabilen havluların kullanımı yaygınlaşmıştır. Büyük sürülerde, bu değişikliğin yapılması belirgin bir tasarruf sağlamıştır. İlâveten, çevrenin korunması bakımından da tek kullanımlık kağıt havlu kullanımının azaltılması önem taşımaktadır (51).

Memelerin yeterli ölçüde kurutulmaması sonucunda, meme başlarının uç kısımlarında biriken su damlacıkları sağım başlıklarını da kontamine edebilmektedir. Bu nedenle, bazı ülkelerde kirli olmayan meme başlarının kuru olarak silinmesinden sonra TD uygulanması yoluna gidilmektedir (17).

Memelerin yıkanması, dezenfeksiyonunu ve kurulanmasını takiben, sağım öncesinde memelerin muayenesi ve ön sütün strip cup testi (SCT) ile muayenesi yapılmalıdır. Bu, mastitisin erken tanısı açısından önemli olmakla birlikte, sütün indirilmesinin uyarılması ve meme başındaki fürstenberg rozetini geçememiş, yani henüz meme bezine ulaşmamış bakterilerin de sağım öncesinde uzaklaştırılması şeklinde faydalar içermektedir (26, 38). Bununla birlikte, özellikle bağlamalı sistemlerde sütün ön muayenede zemine veya altlığa sağılması ise enfekte sütler vasıtasıyla inekler arasında bulaşmaya neden olabilmektedir (26).

Sağım öncesinde TD işleminden kısa bir süre sonra, eğer sütün indirilmesi uyarıldıysa sağım makinesi başlıkları takılabilir (90). Bu süre için standart bir genelleme yapmak gerekirse; 10 - 20 saniyelik bir uyarımı takiben, 60 - 90 saniye sonra sağım makinesi başlıklarının takılması tavsiye edilmektedir. Sağım öncesinde yapılan TD işlemi, bakteriyel kontaminasyonu en aza indirmektedir (51). Bu işlemin özellikle kontagiyöz mastitis insidensini azalttığı düşünülmektedir (17). Sağım öncesi TD işlemi, sütte dezenfektan kalıntısı riski açısından da önemlidir (51). Avrupa birliğinde, sütte kalıntı riski nedeniyle sağım öncesi TD uygulamasına müsaade edilmemektedir (17).

Sağımdan sonra ise TD işlemi, mutlaka her sağım sonrasında tüm ineklerin tüm meme başlarına uygulanmalıdır (38, 51). Sağım sonrası TD işlemi iyi bir sağımın oldukça önemli bir ögesidir ve çoğu sütçü işletmede pratikte de uygulanmaktadır. Bu işlem doğru uygulanması halinde yeni meme enfeksiyonlarının insidensini asgari % 50 oranında düşürebilmektedir (17, 38).

Sağım sonrası TD'nin etkileri şu şekilde özetlenmektedir;

- Sağımdan sonra meme başında ince bir tabaka halinde biriken ve meme başı deliği çevresinde yoğunlaşan süt kalıntılarını yıkayarak, meme başında bakterilerin üremesi için uygun olan ortamı bozar.
- Meme başını ve dış deliğini dezenfekte ederek bulaşmaları önler.
- Meme başında antiseptik bir zar oluşturur ve yeni invazyonları önler.
- Meme başında gözle görülen veya görülemeyen basit yaraları iyileştirir.
- İnsektlerin memelere yaklaşmasını önler.
- İşletmelerde özellikle subklinik mastitislerin hayvanlar arasında yayılmasına engel olur.
- Meme başlarının sertliğini giderip, yumuşatır. Bu nedenle sağımı kolaylaştırır. Böylece memelerin hırpalanmasını önler (38).

TD, sağım biter bitmez, meme başlarındaki süt kalıntıları kurumadan ve meme başındaki sfinkter kaslar kontrakte olmadan önce yapılmalıdır. Bu işlem, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* ve mikoplazma türlerinin neden olduğu kontagiyöz mastitisleri % 50 oranında azaltmaktadır. Buna karşılık işlemin koliform mikroorganizmalara etkinliği oldukça sınırlıdır (38).

Memelerin dezenfeksiyonu için kullanılacak antiseptikler; meme başı derisi için irkiltici olmamalı, seyreltik solüsyonları etkili olmalı, geniş etki spektrumuna sahip olmalı, etkileri iki sağım arasında da devam edebilmeli, ekonomik olmalı, sütte istenmeyen renk, koku ve tada neden olmayan bileşimde olmalı, sütte rezidü bırakmamalıdır. Klorheksidin (% 0,5), iyot (% 0,5-1), hipoklorit (% 4) solüsyonları en sık kullanılan antiseptiklerdir. İyot preperasyonlarında fosforik asit düşük, hipoklorit solüsyonlarında ise sodyum hidroksit (NaOH) % 0,05'den düşük olursa meme başlarının irritasyonu azaltılmış olur. Son yıllarda bunlara birçok antiseptik madde eklenmiş ve kullanıma hazır birçok ticari preperat kullanıma sunulmuştur (38).

Sağım ünitesinin veya sağım ekipmanlarının tasarımı da meme sağlığı açısından oldukça önemlidir. Tasarım hataları direkt olarak mastitis insidensinde artışa neden olmaktadır (17). Gerek makine ile gerekse elle yapılan sağımlarda memelerin mekanik olarak

aşırı zorlanması, memede travmaların ve yaralanmaların meydana gelmesine neden olmakta, ayrıca meme başındaki sfinkter kasların aşırı gevşemesi memeyi mastitise karşı duyarlı hale getirmektedir (43, 61). Sağım makinesine bağlı meme başlarındaki değişiklikler ile meme başı kanalında patojen kolonizasyonu ve yeni enfeksiyon oluşturma riski arasında önemli düzeyde bir ilişki vardır (17, 43). Bu açıdan sağım makinelerinin pulzasyon ve vakum oranlarına, elle sağımlarda da memelerin tutuluş şekline dikkat edilmelidir (43). Sağım makinelerinin ideal vakum düzeyi 25,4-27,9 cm/Hg basıncı ile 34,5- 40,6 cm/Hg basıncı arasında olmalıdır (26). Fazla vakum uygulandığında, meme başlarının konjeste solgun kırmızı veya mavimsi renk aldığı, uçlarının kalın ve ödemli olduğu, meme başı deliğinden meme başı kanalının prolabe olduğu görülür. Bu durumda da mastitislere daha sık rastlanmaktadır (16, 26). Yüksek vakumla birlikte, vakum dalgalanmaları da mastitis açısından risk oluşturmaktadır. Düşük vakumda ise sağım yavaşlar. Bu da meme başlarının daha uzun süre emme etkisi altında kalmasına yol açar. Meme başına uygulanan pulzasyon ile mastitis arasında da önemli bir ilişki vardır. Pulzasyon hızı bir dakikadaki pulzasyon sayısı demektir ve 40-70 arasında, ortalama 50'dir. Çok düşük pulzasyon hızı, meme başlarında dolaşım yetmezliğine ve ağrıya neden olur. Pulzasyon hızının yüksek olması ise meme başı kanalını zorlar ve bakterilerin meme başından girişini engelleyici gücünü yitirmesine neden olur. Sağım evresinin dinlenme evresine oranı olan pulzasyon oranı ise sağım hızını etkiler. Sağım makinelerinde bu oran 50/50, 60/40, 70/30'dur. Pulzasyon oranının fazla olması, meme başında konjesyona neden olarak mastitis oluşturur (26). Sağımın meme sağlığı üzerine bu etkileri, meme başı uç kısmını görüntüleme sistemleri ile ortaya konulmuştur (17).

Sağım ünitesinin veya sağım ekipmanlarının temizliği ve dezenfeksiyonu ise enfeksiyonun sağım sırasında enfekte ineklerden diğerlerine bulaşmasının önlenmesi açısından oldukça önemli bir konudur. Enfekte bir memenin sağımı sırasında, sağım makinesinin başlıkları bakteriler ile yoğun bir şekilde kontamine olur. Aynı başlıklar başka bir ineğin memelerine takıldığında organizmalar nakledilmiş olur. Başlıkların lastik kısımlarının pürüz ve çatlakları da yeterince dezenfekte edilmez ve organizmalar için birikme yeri olarak riski bir kat daha arttırır. Testler, başlıkların (memelik, borular ve pençe) soğuk suyla çalkalanmasıyla transfer edilen bakterilerin oranının düştüğünü göstermektedir. Sağım tüplerinden % 0,3 oranında klor içeren soğuk su geçirilerek organizmaların sayısı etkili olarak azaltılabilmektedir. Bu amaçla, 66°C'deki suyun üç dakika sirküle edilmesi daha etkili olabilmekle birlikte, bu işleme rağmen sağım tüplerinde mikroorganizmalara rastlanabilmektedir. Kullanılan su 74°C'de üç dakika veya 85°C'de beş saniye tutulduğunda,

genellikle bütün mikroorganizmalar elimine edilebilmektedir. İnekler arasındaki geçişlerde yapılan, sağım tüplerinin antiseptikli suya daldırılması şeklindeki ara dezenfeksiyon işlemi ise mevcut mikroorganizmaları, dolayısıyla da inekler arasındaki bulaşmayı azaltmaktadır. Sağılan inekler arasında meme başlıklarının otomatik dezenfeksiyonunun pratik hale getirilmesine çalışılmaktadır. Yine sağım sırasında sağımçıların kontamine elleri de mikroorganizmaların transferi açısından önemlidir. Birçok organizma, özellikle de *Streptococcus agalactiae* sağımçıların aracılığı ile bulaşır. Enfekte bir inekle en son 10 gün önce temasta bulunan bir sağımçının elinde etken izole edilmiştir (38). Çiftlik koşullarında ellerin tam bir dezenfeksiyonu olanaksızdır. Memeler antiseptikli suyla yıkansalar dahi sağımçının kontamine elleri memeleri bulaştırabilir. Sağımçı lastik eldiven takar ve inekler arasında antiseptikli solüsyonlara ellerini daldırır ise organizmaların transferi asgariye indirilmiş olur. Sağım sırasında, memeler üzerindeki gereksiz işlemler ve çevre ile temas minimize edilmelidir (51).

Sütçü işletmelerde sağımda otomatik sağım sistemlerinin kullanılması, yaklaşık son on yıldır oldukça yaygınlaşmıştır (51). Bu sistemler, doğru kullanıldıklarında iyi bir sağıma, dolayısıyla da hedef meme sağlığı ıslahına imkan sağlamaktadır. Ayrıca basit sistemlerden daha sık sağıma imkan sağlamaları yönüyle de sürü meme sağlığı açısından pozitif yönde etkilidirler (17). Bu sistemler teknolojik kayıt ve görüntüleme imkanı da sunmaktadırlar. Bireysel olarak süt verimi ve sağım süresi gibi mastitisle direkt ilişkili veriler de sunabilmekte, sağımın görüntülenmesi ve bu yolla sağımçı tarafından yapılabilecek hataların önüne geçilebilmesi gibi avantajlar da taşımaktadırlar (51). İyi bir sağıma imkan kılan, robotla sağım yapılan daha gelişmiş sağım sistemleri de mevcuttur. Otomatik sağım sistemleri aynı zamanda bireysel olarak sütteki bazı değişiklikleri de saptayabilen sistemlerdir. Sistemlerde bu tespit için teknolojik olarak değişik yaklaşımlar kullanılmaktadır (17). Bu sistemlerin en büyük problemi ise klinik mastitislerin tespitindeki aksaklık ve klinik mastitisli bozuk sütlerin sistemden ayrılmasındaki aksaklıktır (91).

2.4.3.3. Beslenme

Beslenme, hastalıklara karşı genel direnç açısından önemli bir faktördür. Bununla birlikte, E vitamini eksikliği ve selenyum, bakır, demir gibi mineral madde eksikliklerinin mastitise predispozisyonu oluşturduğu bilinmektedir (61). Özellikle de E vitamini ve selenyum eksiklikleri mastitis insidensinde artışlara neden olmakta, beslenmenin bu bakımdan desteklenmesi ise işletmedeki mastitis insidensini azaltmakta ve klinik mastitislerin süresini kısaltmaktadır (59).

Selenyum, hücreleri reaktif oksijen ürünlerinden koruyan glutasyon peroksidaz enziminin parçasını oluşturmaktadır. Selenyum eksikliği aynı zamanda fagositozisi de baskılamaktadır (92). E vitamini ve selenyum meme dokusunu oksidatif yıkımlanmaya karşı korumakta ve fagositik aktiviteyi arttırmaktadır (26). Yüksek süt verimli yeni doğum yapmış inekler mastitise özellikle duyarlıdırlar. Zira, beslenme tavsiyeleri yüksek verimli sütçü ineklerde özellikle doğum civarında maksimum immun fonksiyon ve yanıt için yetersiz olabilmektedir (17). Bu nedenle kuru dönemdeki ineklere mutlaka E vitamini ve selenyum takviyesi yapılmalıdır (26). Sütçü ineklerde diyetdeki A vitamini ve beta (β) karoten eksiklikleri de mastitis insidensinde artışlara neden olmaktadır (59). Doğum anında A vitamini, beraberinde E vitamini konsantrasyonunun ve çinko seviyesinin önemli düzeyde düştüğü saptanmıştır. Bu da immun sistemi olumsuz etkileyebilir. Yine doğum sonrası şekillenen negatif enerji ve protein balansı da immun sistemi olumsuz yönde etkileyebileceğinden geçiştirilmeli, mutlaka önlenmelidir (17). Kuru dönem haricinde de bu maddelerin eksikliğinde ineklerin E vitamini ve selenyum yönünden desteklenmesi, meme sağlığı üzerine pozitif yönde etki göstermektedir (92). Rasyonlarına bakır ilave edilmiş düvelerde, deneysel *Escherichia coli* enfeksiyonlarında diğer düvelere göre daha düşük bakteri sayısı, daha düşük SHS ve daha hafif seyreden klinik bulgular gözlenmiştir (17).

Yine bazı rasyonlar hayvanları metabolik hastalıklara karşı da duyarlı hale getirmektedir. Mastitis, birçok olguda süt humması ve ketozis ile birlikte bulunur. Östrojenik aktivitesi bulunan bitkilerin aşırı tüketilmesiyle mastitis olguları arasında da ilişki olduğu saptanmıştır. Yine içme suyundaki, ahır ve meme temizliğinde kullanılan sulardaki mikrobik kontaminasyonlar da kitlesel mastitis olgularına neden olmaktadır. Aşırı beslenmenin de mastitisin oluşumunda etkili olduğu kanıtlanmıştır (43).

2.4.3.4. Mevsim-İklim Şartları

Mevsim ve iklim şartlarındaki ani değişimler hayvanlardaki mastitis oranlarını etkileyebilmektedir. Ani ısı ve nem değişiklikleri bir takım kronik meme enfeksiyonlarının akut hale veya subklinik enfeksiyonların klinik hale dönüşmesine sebep olabilmektedir (46). Hava şartlarındaki ani değişikliklerin, hayvanlarda strese sebep olması da mastitis oranlarını arttırmaktadır (45, 46). Klinik mastitis insidensi ile soğuk ve yağmurlu kış mevsimleri arasında önemli bir bağlantı vardır (52). Bununla birlikte, mastitis oranlarının, hem sıcak ve nemin yükseldiği dönemlerde hem de yağışlı ve soğuk kış aylarında arttığı yönünde yaygın bir fikir birliği vardır (46, 93).

Sıcak ve nemli hava şartları, hayvan sayısının fazlalığı ve yetersiz havalandırma strese sebep olarak, ineklerde mastitisin yayılımını arttırmaktadır. Çevre sıcaklığının 24°C'den, nemin ise % 80 oranından fazla olması hayvanlardaki stresi arttırmaktadır (46). Bu stres şartları altında organizmadaki fizyolojik denge bozulmakta ve kandaki kortikosteroid düzeyi artmaktadır. Bu durum, nötrofillerin meme dokusuna göçünü yavaşlatır ve mikroorganizmaları fagosite etme kabiliyetlerini azaltır. Yani, hayvanları mastitise karşı duyarlı hale getirir (45, 46).

Bazı mastitis tiplerinin ise özellikle yılın belli mevsimlerinde ortaya çıktığı bilinmektedir. Örneğin, *Streptococcus uberis* mastitisleri ve *Arcanobacterium pyogenes*'in sebep olduğu yaz mastitislerinde yaz aylarında artış gözlenirken, çevresel mikroorganizmalara bağlı mastitisler ise çoğunlukla kış aylarında görülmektedir (46).

2.4.4. Mastitise Duyarlılığı Arttıran Diğer Faktörler

2.4.4.1. Latent Mastitis Enfeksiyonları

Belirgin bir klinik bulgu göstermeyen subklinik mastitisler önemli mastitis patojenlerinin yayılmasına ve klinik mastitislerin gelişmesine neden olurlar. Bununla birlikte persistent forma geçmeye de meyillidirler (41).

2.4.5. Mastitise Karşı Savunma Mekanizmaları

Meme başı kanalı, farklı fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle, mastitise karşı ilk defans hattını oluşturmaktadır. Patojenler meme başı sinusuna ulaşır ulaşmaz, bir grup nonspesifik bakteriyostatik ve bakteriyosidal faktörler ile karşılaşır. Bunlar, patojenlerin hücumunu elimine edemezler ise fagositik hücreler ve Ig'ler devreye girer. Bu mekanizmalar açısından inekler arasında bir fark mevcuttur ki; bu da kalıtıma dayandırılabilir. Anatomik, fizyolojik ve immunolojik mekanizmaların farklılığı, ineğin mastitise karşı savunma sistemini oluşturur. Bu mekanizmaların bir kısmı tek başına etki gösterirse de enfeksiyonla mücadelede bir bütün halindeki etkileşim önemlidir (60).

2.4.5.1. Meme Başının Yapısal Savunma Mekanizması

Mastitis etkeni bakteriler, meme bezine özellikle meme başı kanalından girmektedirler (26, 43, 51, 60). Bu nedenle meme başının uç kısmı mastitis etkeni patojenlere karşı ilk savunma hattı olarak kabul edilmektedir (60, 61). Meme başının uç kısmında, sağımlardan sonra sıkıca kapanmayı sağlayarak sağımlar arasında bakterilerin memeye girişini engelleyen

“sfinkter” olarak isimlendirilen büzücü kaslar bulunmaktadır (17, 43, 60, 61). Bu kasların anormal gevşekliği, yüksek mastitis insidensi ile direkt ilişkilidir (43, 45, 61).

Meme başı kanalı keratin ile kaplıdır (17, 38, 45, 51, 61). Keratin çok katlı yassı epitelin ürettiği mumsu bir materyaldir ve istilacı bakterileri yakalamaya imkan kılarak, bakteriyel invazyon ve kolonizasyonu baskılar (38, 61). Keratin yapı içerisinde antimikrobiyal ajanlar da bulunduğu saptanmıştır. Yapısındaki miristik asit, palmitoleik asit ve linoleik asit gibi esterli ve estersiz yağ asitleri bakteriyostatik etkilidir (45, 61). Meme başı kanalındaki katyonik proteinler ise, hücre duvarını etkileyerek bakterileri ozmotik basınca çok daha duyarlı hale getirirler. Ozmolaritedeki aksaklık, istilacı patojenlerin lizisine ve ölümüne neden olur (61).

2.4.5.2. Memenin İmmunolojik Savunma Mekanizması

Laktasyon döneminde memenin enfeksiyonlardan korunmasında en önemli rol, yangısal reaksiyonlara aittir. Memenin savunması daha çok hücresel düzeydeki yangısal reaksiyonlara dayanır (63).

Kuru dönemde ise Ig A ve Ig G₁ aracılığıyla yürütülen lokal immün yanıt, memeyi enfeksiyonlardan korur (63).

Memenin immunolojik savunma mekanizması, nonspesifik savunma ve spesifik savunma şeklinde iki temel kategoride faaliyet gösterir (14, 61, 94).

2.4.5.2.1. Nonspesifik Savunma Mekanizması

Nötrofiller; bakteriyel enfeksiyonla ilişkili yangı sürecinin erken safhasında meme dokusu ve sütte bulunmaları nedeniyle en önemli hücre tipi sayılan, çekirdeği çok loblu olan nonspesifik lökositlerdir (Polimorf Nükleer Lökosit-PNL) (14, 49, 61, 94). Bunlar; kemik iliğinde 10-14 günde olgunlaşırlar. Takiben birkaç gün depolandıktan sonra kan dolaşımına geçer ve kısa bir süre dolaşımda kaldıktan sonra da diyapedezisle dokulara geçerek, burada 1-2 gün boyunca fagositik aktivite gösterirler (45, 74).

İneklerde mastitis etkeni patojenlerin meme bezine girişine ilk tepki, kandan enfeksiyon bölgesine nötrofil göçü şeklinde olur (14, 49, 94, 95). Normal, sağlıklı meme bezinin baskın hücreleri makrofajlardır ve bu hücreler mastitis patojenlerine karşı gözcü vazifesi görürler. Makrofajlar ve epitelyum hücreleri nötrofillerin alana göçünü uyarıcı kimyasal uyarıcılar salgılayarak, istilacı bakterileri elimine etmek için gerekli olan yangısal cevabı başlatırlar. Tümör nekrozis faktör, interferonlar ile interlökinlerin üretimi ve salınımı sonucunda yangısal reaksiyon başlar (74). Şekillenen yangısal reaksiyon, damar

geçirgenliğini arttırarak nötrofillerin meme bezine göçüne ve serum proteinlerinin eksudasyonuna neden olur (63).

Nötrofillerin en önemli karakteristik özellikleri, çekirdeklerinin çok loblu olmasıdır (45, 74). Bu yapı, nükleer loblarını ince bir şerit haline getirerek endotelial hücreler arasında hızlı göçlerine olanak sağlar (74). Periferal kan dolaşımındaki nötrofillerin damar duvarına yapışması sonrasında endotelden geçerek meme dokusuna ve süte göçü kemotaksis olarak adlandırılır (11). Bakterilerin salgıladıkları metabolik yan ürünler, enterotoksinler ve hücre duvarı komponentleri, kemotaksisi direkt veya indirekt uyarıcı etki gösterirler (61).

Mastitislerde meme bezindeki nötrofil sayısı, toplam lökosit sayısının % 90'ından fazlasını oluşturabilir düzeydedir (61, 94). Enfeksiyon sırasında sütteki nötrofil sayısı ve aktivitesi de aşırı derecede artar. Hatta, sütle birlikte sürekli meme dışına atılmalarına rağmen, nötrofil sayısı hep yüksek düzeyde kalır (63).

Meme bezine ulaşan Gram-pozitif bakterilere karşı savunma sisteminin en önemli aşaması fagositozistir (44). Meme bezinin primer hücresel savunucusu olan nötrofillerin en önemli fonksiyonları, fagositoz ve reaktif oksijen metabolitlerle hücre içi eliminasyondur (14, 25, 61, 94). Nötrofiller sitoplazmaları içinde büyük yoğun azurofilik granüller ve az yoğun spesifik granüller içerirler (45, 74). Spesifik granüller, peroksidaz negatiftir. Bu granüller laktoferrin, lizozim ve alkalin fosfataz içerirler (45). Azurofilik granüller ise peroksidaz pozitifdir ki, bu granüllerin en önemli antibakteriyel etki mekanizması, miyeloperoksidaz-hidrojen peroksit-halid sistemidir. Bu sistemde hidrojen peroksit (H_2O_2) varlığındaki miyeloperoksidaz ve halid iyonları bakterileri öldürücü etki gösterir (45, 74).

Başka bir ifade ile nötrofiller, bakterileri H_2O_2 ile uyarılmış reaktif oksijen metabolitlerinin (O_2^- , H_2O_2) kullanıldığı *respiratory burst* adı verilen oksidatif yöntemle yok etmeye çalışırlar (22, 61, 79, 63, 96). Bakterilerin fagositozuyla, oksijen tüketimi artarak, oksijenden H_2O_2 oluşturulması şeklinde bir mekanizmayla H_2O_2 şekillenir. H_2O_2 , toksik hipoklorik asit ($HOCl$) ve/veya basit bir oksijen molekülü (O_2) şekillendirmek üzere, hücre içerisinde bakteri yakınında depo edilir. H_2O_2 , aynı zamanda oksijen ve laktoferrinden veya bakteriden gelen demirle (Fe^{++}) yüksek toksisitede hidroksil radikalleri (OH) şekillendirmek üzere reaksiyona girer (96). Nötrofilin bakteriyi fagosite etmesi ile birlikte şekillenen bu kimyasal reaksiyonda, yüksek konsantrasyonda serbest radikaller oluşur. Bu serbest radikaller fagosite edilmiş mikroorganizmaları öldürmekte ve hücre içi bakterileri öldürücü reaksiyonlarda kullanılmaktadır (14, 22). Bakteri nötrofil yüzeyine bağlanır bağlanmaz salgılanan güçlü oksidanlar (H_2O_2 , süperoksit ve hidroksil radikalleri), fagosite edilmiş olan bakterilerin öldürülmesinde kullanılırlar. Bu oksidanlar sadece bakterileri değil, aynı

zamanda çevre dokuları da yıkımlar. Dolayısıyla, mastitis sırasında bakteriyel toksinlerle birlikte nötrofillerin salgıladıkları oksidatif ürünler nedeniyle de meme dokularında hasar şekillenmektedir (74). Nötrofil kökenli reaktif oksijen metabolitleri ve granüler enzimler, meme fonksiyonlarını bozmakta, meme sekretorik hücrelerinde hasara ve süt veriminde düşüğe neden olmaktadır (74, 97). Normal hücresel metabolizma sırasında veya yangı sürecinde yüksek düzeylerde şekillenen bu metabolitler, hücre membranı komponentlerinde lipid peroksidasyonu, enzimlerin inaktivasyonu ve denaturasyonu, DNA hasarı ve hücre reseptör fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri ile doku hasarına neden olmaktadır (59). Buna karşın, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, E vitamini, katalaz, Askorbik asit, β karoten gibi birçok doğal antioksidan bileşik ise, bunları inaktive etmektedir. Bu nedenle, diyetle E vitamini ve GSH-Px aktivitesinin arttıran selenyum ilave edilmesinin, mastitis açısından faydası, bunların antioksidan mekanizmadaki rolleri ile ilişkilendirilmektedir (59).

Capuco ve arkadaşları (98), sağlam ineklerin sağlam meme dokusu kültürleri üzerine, sağlam veya lize olmuş (parçalanmış) PNL'ler ya da fagosit opsonize enzim salınımı yapan PNL'ler uygulayarak, PNL'lerin meme dokusundaki etkilerini in vivo olarak değerlendirmişlerdir. Sağaltımın protein veya yağ asidi sentezini inhibe etmediği, mikroskopik muayenede ise en büyük morfolojik hasarın fagositoz yapan PNL'ler ile sağaltım sonucunda şekillendiği ortaya konulmuştur (98).

Kimyasal maddelerin salınımı sonucunda nötrofiller için görev ölümle sonuçlanır. Bu nötrofillerler, makrofajların kendilerini hızla yok etmesi için kendilerini işaretleyen reseptörler oluştururlar (99). Nötrofillerdeki programlı hücre ölümü (apoptozis) ve kimyasal içerikli bu hücrelerin kapılar damar gözeneklerinden geçerek göç eden makrofajlar tarafından yutulması, doku hasarının artmasını engeller (74).

Kronik granülatöz hastalıklarda nötrofillerin incelenmesiyle H_2O_2 'nin bakterileri öldürmedeki önemi açık bir şekilde ispatlanmıştır. Nötrofiller ise sitoplazmalarında kendilerini H_2O_2 toksisitesinden koruyan katalaz ve glutatyon peroksidaz sistemlerine de sahiptirler (96).

Meme bezi yangılarında, süt oksijen düzeyinde normal süte göre % 10 oranında bir azalma şekillenmektedir. Bu azalma, yangılı meme lobuna gelen nötrofillerin miktarına bağlı olarak dokuda oksijen kullanımının artması ile ilişkilidir (22).

Mastitis sırasında, meme lobu sütünde çok sayıda nötrofil bulunmaktadır. Ancak laktasyonun bütün evrelerinde, sütteki nötrofillerin antibakteriyel ve fagositik aktiviteleri kandakilere göre daha düşüktür. (44, 45, 73, 100). Veriler göstermektedir ki; nötrofil diyapedezisi sonrasında, meme epitelinde fagositoz ve *respiratory burst* aktivitelerinde

azalma şekillenmektedir (73, 83). Hücre içinde yaşayabilen *Staphylococcus aureus* ile sığır kanındaki PNL'lerin kemiluminisans aktivitesi arasındaki negatif korelasyon, *respiratory burst* aktivitesinin *Staphylococcus aureus*'un hücre içinde öldürülmesi için önemli olduğunu göstermektedir. Kandaki PNL'lerle kıyaslandığında sütte bulunan PNL'lerdeki düşük bakterisidal aktivite, kemiluminisans ile ölçülen düşük süperoksit üretimi ve flow sitometri ile ölçülen düşük H₂O₂ üretimi ile açıklanabilmektedir. (73). Bu durumu açıklayan başka hipotezler de öne sürülmektedir. Nötrofillerin bakterileri fagosite etme ve onları yıkımlama kapasitelerindeki azalmanın, sütteki lipid damlacıklarını kazeini ve diğer katı materyali fagosite ettikten sonra enerji substratlarının azalmasından ve lizozomların tükenmesinden kaynaklandığı sanılmaktadır (44, 73). Yine fagositoz etkinliğinin sınırlı olması, sütün özel opsoninler bakımından zayıf olmasıyla da ilişkilendirilmektedir. Sütteki nötrofillerin kandakilere göre % 38 daha az glikojen taşımaları enerjilerin daha az olduğu görüşünü ortaya koymaktadır (45). Oostveldt ve arkadaşları (101), bu nötrofillerin hücre içi glikojen depolarının tükenmesi nedeniyle, yarılanma ömürlerinin çok kısa olduğunu (\pm 8 saat) ve bunların apoptosis özelliğine sahip olduklarını bildirmektedir. Dosogne ve arkadaşları (73), sütteki nötrofillerin bu nedenlerle tükenmeye ve ölüme daha yakın olduklarını düşünmektedirler. Tüm bunlara rağmen Dulin ve arkadaşları (82), sütte bulunan hücrelerin güçlü bir antibakteriyel aktivite gösterebildiğini, *Staphylococcus aureus*'un sütte bulunan PNL'ler tarafından fagosite edilmesinin kandaki PNL'lerden sadece % 10 oranında daha düşük olduğunu bildirmiştir.

Sütte bulunan makrofajlar ise, yine sütte var olan PNL'ler kadar fagositoz özelliğine sahiptir. Ancak opsonizasyon için inaktif serum komplemanı kullanarak sergiledikleri bakterisidal aktivite % 50 oranında daha azdır. Sütte bulunan makrofajlar ve PNL'ler tarafından gerçekleştirilen fagositoz aynı seviyede, oksijen bağımlı bakterisidal aktivitenin bir parametresi olan kemiluminisans ise sütte bulunan makrofajlarda sütteki PNL'lere kıyasla daha düşük seviyededir. Sütteki makrofajlarda normal fagositik ancak düşük bakterisidal aktivite, meme bezinde bakterinin elimine edilmesi için primer hücrelerin daha çok PNL'ler olduğunu göstermektedir (73).

Meme bezi sisternasına yerleştirilen meme içi plastik bir aparatın SHS'yi yükselttiği, bu nedenle, deneysel ve klinik çalışmalarda klinik mastitislerin önlenmesinde % 90'ın üzerinde koruyucu olduğu ispatlanmıştır (74). Koruyuculuk, kolostrumda alet etkisiyle elde edilen artmış nötrofil sayısı ile ilişkilendirilmiştir. Yine domuzlarında meme içi lipopolisakkarit veya Gram-negatif bakteri endotoksini enjeksiyonu ile uyarılmış yüksek

nötrofil düzeyi, meme içine enjekte edilen virüent *Staphylococcus aureus* suşuna karşı klinik mastitis şekillenmesi yönüyle % 100 koruyucu olmuştur (102).

2.4.5.2.2. Spesifik Savunma Mekanizması

Makrofajlar ve lenfositler spesifik immuniteden birinci derece sorumlu hücrelerdir (14, 61, 94).

Makrofajlar; nonenfekte meme lobu sütlerindeki toplam hücre popülasyonunun % 30-74'ünü oluşturan, sağlıklı sütteki baskın hücrelerdir (74). Laktasyondaki ya da kuru dönemdeki sağlıklı meme bezinde ve sütte baskın olarak bulunan makrofajlar, nötrofiller gibi, bakterileri, hücresel debris ve birikmiş süt komponentlerini fagosite edebilen aktif hücrelerdir (45, 61). Makrofajların fagositik aktiviteleri, spesifik patojenlere karşı şekillenmiş opsonik* antikorların varlığında önemli düzeyde artar. Makrofajlar erken nonspesifik savunmadaki bu rollerine ilave olarak, spesifik savunma mekanizmasında antijen işlenmesi ve sunumunda anahtar rol oynarlar (61). Makrofajlar fagosite ettikleri bakterilerdeki antijenleri işleyip, polimorfik membran molekülleri (Major Histokompatibilite Kompleks "MHC" sınıf II antijenleri) ile birlikte lenfositlere sunarlar (61, 63). Bunun sonucunda antikor yanıtı veya makrofaj aktivasyonu ön plana çıkar (63).

Spesifik membran reseptörleri aracılığıyla antijenleri tanıyan ve immun yanıt oluşturan hücre tipi olan lenfositler, T ve B lenfositler olarak ikiye ayrılır (45, 61, 63).

T lenfositlerinin başlıca görevleri hücrel immun yanıt olup, farklı görevlere sahip olan tipleri vardır. Fonksiyonlarına göre yardımcı, sitotoksik/baskılayıcı ve bellek hücreleri şeklinde tanımlanan T lenfositler, antijen reseptörlerine göre alfa/beta (α/β) ve gama/delta (γ/δ) tiplerine ayrılırlar (63).

Yardımcı T lenfositler ürettikleri sitokinler ile B lenfositlerin, T lenfositlerin, makrofajların ve immun yanıtta fonksiyonel olan diğer hücrelerin aktivasyonunda önemli rol oynarlar (61).

Sitotoksik T lenfositler, meme bezini enfeksiyonlara duyarlı kılacak yaşlı ve hasarlı sekreterik hücreleri ortadan kaldırır. Bu lenfositler aynı zamanda bakteriyel enfeksiyonlara karşı immun yanıtı baskılayıcı etki de gösterebilir. Doğumu takiben şekillenen sitotoksik T lenfositler baskılayıcı, orta ve geç laktasyonda şekillenenler ise çoğunlukla sitotoksik karakterdedir. Sağlıklı meme bezinde ve sütte, kandakinin aksine, sitotoksik T lenfosit oranı yardımcı T lenfositlerden daha fazladır (61).

* Antijenin imhasını kolaylaştıran

T lenfositlerden γ/δ tipte olanlar ise, öncelikli olarak epitel yüzeylerin korunmasından sorumludurlar (61, 63). Yaşlanmış epitel hücrelerini yıkımlayabilirler. Bu hücreler bakteriyel enfeksiyonlara karşı önemli bir savunma hattı oluşturmaları nedeniyle enfeksiyöz hastalıklarda da önemli bir role sahiptirler. γ/δ tip T lenfosit yüzdesinin önemli derecede düştüğü dönemlerde hastalığa duyarlılığın artması, bu lenfositlerin mastitise neden olan bakterilere karşı esansiyel savunma hattı kurduğunu göstermektedir (61).

T ve B lenfositler dışında, lenfoid seriden gelen bir başka hücre tipi de doğal öldürücü (Natural Killer-NK) olarak adlandırılan büyük, granüler non-immun lenfositlerdir (61, 63). Araştırmalar, insanlarda bu hücrelerin hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterileri hücre dışı bir mekanizmayla öldürebildiklerini göstermiştir. İneklerde meme bezinden izole edilen doğal öldürücü lenfoid hücreler farklı bir antibakteriyel özellik de göstermektedirler. İnterlökin-2 tarafından uyarıldıklarında *Staphylococcus aureus*'u öldürme kabiliyetlerinin arttığı ispatlanmıştır. NK hücrelerin, bakterilerin meme bezinden eliminasyonunda büyük rol oynadıkları ortaya konulsa da, bakterilerin öldürülmesini hangi mekanizmayla aktive ettikleri henüz tam olarak açıklanamamıştır (61).

B lenfositler humoral immün yanıtta yani, Ig oluşumundan sorumlu hücrelerdir (61, 63). Ig'ler spesifik veya humoral immün yanıtta fonksiyonel olan proteinlerdir (17, 61). İşlenmiş antijenlerin yardımcı T lenfositlere sunulmasıyla, T lenfositlerden salgılanan interlökin-2 (IL-2), B lenfositlerin antikor üreten plazma hücrelerine veya hafıza hücrelerine dönüşümünü uyarır (61). Sütte, yangı sürecinde kan serumundan taşınmış veya lokal olarak üretilmiş olan Ig'ler bulunur (17, 61).

Mastitise neden olan bakterilere karşı meme bezi savunmasında etkin, Ig G₁, Ig G₂, Ig A ve Ig M olarak tanımlanan dört sınıf Ig mevcuttur. Ig'lerin sütteki konsantrasyonları, laktasyonun dönemi ve meme bezinin enfeksiyon durumuna bağlıdır. Sağlıklı meme bezlerinde laktasyonda düşük olan Ig konsantrasyonu kuru dönemde yavaşça artarak kolostrogenesis döneminde pik yapar. Mastitis sürecinde de Ig konsantrasyonu yüksektir. Laktasyonda sağlıklı meme bezi sütünde baskın olan izotip IgG₁ olmakla birlikte, nötrofiller yangı bölgesine göç ederken meme bezine IgG₂'leri de taşıyabilirler. IgG₁, IgG₂ ve IgM'nin nötrofiller ve makrofajların fagositozisini arttıran bakteriyel opsoninler gibi etki gösterdiği ortaya konulmuştur. Bu Ig'ler bakterilere direkt olarak veya komplementin C3b komponentiyle bağlanabilirler. Nötrofil ve makrofajlar da antikor-bakteri kompleksine veya antikor-C3b-bakteri kompleksine Fc reseptörleri aracılığı ile bağlanabilir ve bakteriyi daha etkin bir şekilde fagosite edebilirler (61, 74). IgA ise komplemente bağlanarak bakteriyi

fagositoza duyarlı hale getirmez ancak bakteriyel kolonizasyonun engellenmesine, aglütinasyona ve toksin nötralizasyonuna neden olur (61).

Doğum yapmamış düvelerde nötrofillerin meme bezine in vivo göçü sonrasında IgG₁ ve IgG₂'ye bağlanım artmakta, IgM bağlanımı azalmaktadır. Ig A bağlanımı ise değişmemektedir. En büyük değişiklik IgM'de olmaktadır. Kandaki nötrofillerinin % 76'sı meme nötrofillerinin ise yalnızca % 2'si IgM'lere bağlanmaktadır. Bu bilgiler IgG₂'nin fagositozisin uyarılmasında IgM'den daha önemli bir role sahip olabileceği izlenimi uyandırmaktadır (74).

2.4.5.2.3. Sütteki Nonspesifik Kimyasal Faktörler

Süt; enerji, protein, vitamin ve mineraller açısından besleyici içeriği yanı sıra, bakterileri öldürücü kimyasal faktörler de içeren bir maddedir (33, 44, 45).

Komplement, laktoferrin, lizozim ve laktoperoksidaz-tiyosiyonat-peroksidaz sistemi sütün antimikrobiyal faktörlerini oluşturmaktadır (17, 33, 44, 45, 61, 103, 104). Bu nonspesifik antimikrobiyal faktörler, Ig'ler ve hücrel faktörlerle uyum içerisinde, ancak bağımsız çalışırlar. Bu sistem, fagositozda olanın aksine oksijen bağımsız bir sistemdir (61).

Komplement, kan serumu ve sütte şekillenen, fagositozu arttıran bir protein kompleksidir (17, 61). Aktive olmuş komplementin C₃ ve C₅ fraksiyonlarından köken alan kemotaktik faktörler fagositoza yardımcı olur. Yangı yanıtı sırasında serum albumin ve C₃ düzeyleri arasında yüksek bir korelasyon vardır. Bu da komplement komponentlerinin pasif olarak süte geçtiğini göstermektedir (45).

Komplement, kolostrum ve mastitisli meme bezi sütünde yüksek, sağlıklı sütte ise düşük konsantrasyonda bulunmaktadır (17, 45, 61). Komplementin mastitise karşı düşük düzeyde bir koruyucu etkisi vardır (17, 61).

Laktoferrin, demir bağlayıcı bir proteindir (17, 33, 44). Sağlıklı meme bezinde düşük olan laktoferrin konsantrasyonu, kuru dönemde ve mastitis süresince artmaktadır (44, 61). İnek sütünde ortalama 0,2 g/l düzeyinde bulunmakta, kuru dönemde ise 50-100 g/l düzeyinde olmak üzere en yüksek seviyede bulunmaktadır (33).

Çoğu mikroorganizma gelişmek için demire ihtiyaç duyar. Laktoferrin bakteriyostatik etkisini, onları demirden yoksun bırakarak gösterir. Bu nedenle laktoferrinin antibakteriyel aktivite etkinliği demire yüksek gereksinim duyan Gram-negatif mikroorganizmalar olan koliformlar ve Gram-pozitif mikroorganizmalar olan *Staphylococcus aureus* gibi bazı önemli mastitis patojenlerine karşıdır (33, 44, 45, 61). Demire düşük düzeyde ihtiyaç duyan streptokoklar ve anaeroblar laktoferrinden etkilenmezler (17). Bakterideki demire bağlanan

laktoferrin, süperoksit radikallerini inaktive eden bakteriyel dismutaz enziminin üretimini engelleyerek bakteriyi fagositoza duyarlı kılar. Laktoferrin aynı zamanda makrofajların, lenfositlerin ve nötrofillerin fonksiyonlarının regülasyonu ve uyarılmasında da etkilidir. Ruminantlarda laktoferrin ve spesifik IgG₁ antikorları *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'nin gelişimini baskılayıcı yönde sinerjik etki gösterirler. Bununla birlikte laktoferrinin bakteriyostatik aktivitesi, demirle şelat oluşturarak bakteriler tarafından kullanılabilir bir forma dönüşen sitrat varlığında ortadan kalkar. *Streptococcus agalactiae* gibi bazı bakteriler yüzey reseptörleri aracılığı ile bağlanarak, laktoferrinden demir kaynağı olarak faydalanabilirler. Laktasyon sürecinde sitratın yüksek ve laktoferrinin düşük konsantrasyonda üretilmesi; laktoferrinin asıl rolünün kuru dönemdeki meme bezinde özellikle de koliformlara karşı savunma olduğunu göstermektedir (61).

İneklerde nötrofiller diğer türlerde de olan azurofilik ve spesifik granüllere ilave olarak laktoferrin içeren granüllere de sahiptirler. Oksijen bağımsız bakterisidal bileşikler içeren bu üçüncü sınıf granüller, diğerlerinden daha büyük ve yoğun olan daha çok sayıdaki granüllerdir (74).

Lizozim Gram-pozitif bakterilerin hücre duvarında ve Gram-negatif bakterilerin dış membranlarında bulunan peptidoglikanları ayırarak bakterisid özellik gösteren, bir süt proteinidir. Lizozim, laktoferrinin bakteri hücresi duvarına bağlanma kapasitesini artırabilir. Lizozim, insan ve domuz sütlerinde in vitro şartlarda, komplement ve IgA ile birlikte *Escherichia coli*'ye karşı önemli bir bakterisidal aktivite göstermiştir (17, 61).

Ruminant sütlerinde IgA'nın düşük konsantrasyonda bulunması ve insan sütüne göre 300 kat daha az lizozim içermesi, bu sistemin ineklerde meme bezine ancak cüzi bir koruyuculuk sağlayabileceğini göstermektedir (17, 61).

Buna karşın Erhardt ve arkadaşları (105), sağlıklı meme bezlerindeki lizozim konsantrasyonunu, bunun enfeksiyöz hastalıklara karşı hazır bir savunma olduğu şeklinde yorumlamışlardır.

Peroksidaz enzimler ise bakterileri oksidatif mekanizma ile öldürürler. Tükürük, göz yaşı, bronşiyal, nasal ve intestinal sekresyonlar ve süt gibi endokrin bez sekresyonlarında peroksidaz aktivitesi şekillenmektedir. Sütteki peroksit, laktoperoksidaz olarak bilinen ve meme bezini mikrobiyal invazyona karşı koruyan, Ig olmayan koruyucu bir proteindir (17, 33).

Laktoperoksidaz tek başına antibakteriyel aktiviteye sahip değildir. Ancak H₂O₂ ve tiyosiyonat varlığında potansiyel antibakteriyel etkiye sahip doğal sistemi oluşturur (17, 33, 34, 45). Laktoperoksidaz, *Staphylococcus aureus* ile streptokoklar gibi Gram-pozitif ve

koliformlar gibi Gram-negatif bakterilere etki gösterebilir (17, 34, 61, 94). Sütte peroksidaz enzimler her zaman bulunmaktadır. Fakat, tiyosiyonat yoğunluğu beslenme ile ilişkilidir (45). Meme bezindeki H₂O₂ sütteki enzimatik unsurlar tarafından ve streptokoklar tarafından oluşturulur (61, 94). Bazı streptokok türleri kendi kendilerini yok eden H₂O₂'lerini üretirler. Ancak, *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* yalnızca dışarıdan H₂O₂ sağlandığında ölürlür (45). Laktoperoksidaz-tiyosiyonat- H₂O₂ sistemi antibakteriyel etkinliğini tiyosiyonatin oksidasyonu ile oluşan reaktif bir metabolit olan hipotiyosiyonat üretimi yoluyla göstermektedir. Meme bezindeki düşük oksijen miktarı, H₂O₂ üretimini baskılayarak antimikrobiyal sistemin mastitise neden olan patojenlere karşı etkinliğini sınırlamış olur (34, 61, 94, 106).

2.5. Mastitislerde Tanı Yöntemleri

Mastitis, klinik muayeneler ve sütün laboratuvar analizleriyle teşhis edilir (43).

Klinik muayeneler; ineğin genel muayenesini, özel meme muayenesini ve sütte meydana gelmiş değişikliklerin klinik mastitislerde dış bakıda gözle, subklinik mastitislerde ise bazı testlerle saptandığı sütün klinik muayenelerini içerir. Temel laboratuvar analizlerinden olan bakteriyolojik muayenede, sütteki mastitis etkeni mikroorganizmaların izolasyonu-identifikasyonu subklinik, klinik mastitis tespiti yapılır. Diğer bir temel analiz yöntemi olan mikroskopik muayenede, sütteki SHS'nin saptanmasıyla subklinik mastitis tespiti ve derecelendirmesi yapılabilir (43).

2.5.1. Klinik Mastitislerde Tanı Yöntemleri

Klinik mastitisler; memedeki yangısal semptomlar (50), süt içeriği ve görünüşünün değişmesi (45, 50, 57, 58) ile karakterizedir. Diğer bir ifade ile; memede ve sütte belirgin anormallikler mevcuttur. Memedeki başlıca bulgular; şişkinlik, kızarıklık, ağrı ve sıcaklık artışıdır. Süt ise pis kokulu, sulu, kanlı, pıhtılı veya flakonlu olabilir (26, 38, 43, 45, 52, 58, 59). Etkilenen meme lobunda süt üretimi belirgin biçimde azalmış veya tamamen durmuş olabilir (26, 45). Süt miktarındaki azalmayla birlikte, sütteki hücre sayısı (11, 45, 50, 60) ve bakteri sayısında (11) belirgin bir artış mevcuttur.

Çoğunlukla meme bezinin lokal enfeksiyonu şeklinde görülen klinik mastitisler, nadiren sistemik bir hal de alabilmektedir (21, 52, 53). Dolayısıyla, enfeksiyonun şiddetine göre genel durum da bozulabilmektedir (26). Genel durum bozukluğu vücut ısısında artış, iştahsızlık ve bitkinlik olarak karşımıza çıkmaktadır (59).

Klinik mastitislerin erken teşhisinde, çiftlikteki eğitimli personel oldukça önemlidir. Memede ve sütte belirgin anormallikler bulunması nedeniyle, vakaların gözden kaçmaması için, meme sağlığının ve sütlerin daimi olarak gözlenmesi, özellikle de sağımlar öncesinde dikkat edilmesi gerekmektedir. Memedeki anormalliklerin ve ön sağımda da sütteki anormalliklerin saptanması ile teşhis konulabilir (52). Sütteki anormallikler, özellikle SCT yöntemiyle, siyah bir zemin üzerine alınan birkaç sağım sütün inspeksiyonu ile daha kolay bir şekilde tespit edilir (38).

Fiziksel muayeneler ile teşhis edilen klinik mastitislerde genelde herhangi bir laboratuvar muayenesine ihtiyaç duyulmaz. Laboratuvar tanı yöntemlerinden olan sütün bakteriyolojik muayenesi ise ancak sağaltımda etkili antibiyotik seçimi amacıyla yapılabilir (38).

2.5.1.1. Genel Muayene

Mastitis muayenesine öncelikle genel muayene ile başlanmalıdır. Bunun için ilk olarak hayvan sahibinden anamnez alınır. Hastalığın başlangıcı, sağaltım yapılıp yapılmadığı, yapılmış ise nasıl bir sağaltım uygulandığı ve sonuç alınıp alınmadığı öğrenilir. Yine hayvana verilen yem ve miktarı, alınan süt miktarı, sağım şekli ve zamanları, hayvanın kaçınıcı laktasyonda olduğu ve ne zaman doğum yaptığı öğrenilir. Hayvanın genel görünümü değerlendirilir, yeme-içme durumu ve vücut ısısı saptanır. Takiben özel meme muayenesine geçilir (43).

2.5.1.2. Meme Muayenesi

2.5.1.2.1. Memenin İnspeksiyon Muayenesi

Memelerin inspeksiyonu, memelerin dış bakıda gözle değerlendirildiği muayenedir. Muayenede başta meme yapısı ile meme loblarının ve meme başlarının birbirlerine orantılı şekil ve büyüklükleri değerlendirilmekte, ayrıca memelerdeki klinik mastitis bulgusu olan yangısal semptomlar da saptanabilmektedir. Klinik mastitisli meme lobları yangının şiddeti ve sürecine göre farklı derecelerde bulgular gösterir. Mastitisin başlaması ile birlikte yangılı meme, kızarıklık veya renk değişikliği sergileyen, ödemli, şişkin, ağrılı bir hal alır. İlerlemiş olgularda ise, bez dokunun bir kısmının veya tamamının tahrip olması neticesinde, enfekte dokunun yerini bağ doku alır ki; bu da memenin küçülmesi veya körelmesi şeklinde karşımıza çıkar. Bu tarz bulgular, ilgili meme lobunun diğer meme loblarıyla kıyaslanmasıyla kolayca fark edilebilir. İnspeksiyon muayenesinde klinik mastitislerle ilişkili meme ve meme başı

derisinin yüzeysel veya meme dokularının derin lezyonları (yırtık, ezik, kesik yaraları, abse, fistül, gangren tarzı oluşumlar) da saptanabilir (26, 43).

2.5.1.2.2. Memenin Palpasyon Muayenesi

Memelerin palpasyonu, memelerin elle yapılan muayenesidir. Muayene mümkünse sağımdan sonra yapılmalıdır. Aksi takdirde memelerdeki mevcut süt, memelerin özellikle derin dokularının palpasyonunu, memedeki bağ doku üremelerinin hissedilmesini zorlaştırır. Palpasyonda, öncelikle meme başları muayene edilmelidir. Meme başları, meme başı tabanından başlayarak memenin tabanına kadar boyu boyunca baş ve işaret parmakları arasında yuvarlanarak muayene edilir. Meme başı deliği, meme başı kanalı ve meme başı sinüsünün muayenesinde anormal oluşumlar, doku kalınlaşmaları, fibrozis algılanmaya çalışılır. Normal bir meme başı sinüsü yumuşak, elastik kıvamlı yapıdadır. Fibrozis varsa bağ doku üremesinden kaynaklanan sertlik hissedilecektir. Tüm meme başlarının karşılaştırmalı muayeneleri normalden farklılığın saptanmasında önemlidir. Meme loblarının muayenesinde ise öncelikle, avuç içleri her bir meme lobunun altına yerleştirilir ve meme lobları elle yukarı kaldırılarak tartılır, büyüklüğü ve ağırlığı yönüyle simetriği olanla kıyaslanır. Çoğu mastitis olgusunda, anormallikler özellikle meme sinüsü bölgesinde lokalize olsa da, memenin tümünün muayenesi gereklidir. Meme loblarının derinlemesine palpasyonu iki elle yapılır. Muayenede, parmakları gerilmiş ve birbirinden ayrılmış eller, avuçlar yukarıya bakacak şekilde meme bölümlerine uygulanarak, memedeki yapı bozuklukları saptanmaya çalışılır. Normal memeler düzgün, yumuşak ve elastiki olduğu halde, mastitisli memeler serttir (26). Mastitisin başlaması ile meme yangılı, sert ve şişkin bir hal alır. Yangının memenin bez dokusunu tahrip etmesi neticesinde enfekte dokunun yerini kısmen veya tamamen bağ doku alır. Bu, memenin körelmesine veya küçülmesine yol açar ve üreyen bağ doku palpasyonda sertlikler şeklinde hissedilir (26, 43). Yeni şekillenen mastitislerde bu derece palpe edilecek kadar doku değişiklikleri meydana gelmeyebileceği gibi, memedeki belirgin bir yapı bozukluğu da her zaman aktif bir mastitise belge değildir. Eski bir meme enfeksiyonunun, travmanın veya yangısal olmayan kronik bir enfeksiyonun sonucu olabilir. Tüm meme loblarının birbirleriyle karşılaştırmalı muayeneleri, normalden farklı olan değişimlerin saptanmasında önemlidir (26).

2.5.1.3. Süt Muayenesi

Sütün niteliği; genel görünümü ve kokusunun değerlendirilmesiyle saptanır. Sütün bu muayenesi SCT ile yapılır (26, 38, 43, 52). SCT'nin prensibi, beyaz renkli olan sütün siyah

zemin üzerinde nitelik açısından değerlendirilmesine dayanmaktadır. Muayenede sütün sulu kıvamı, içerdiği pıhtı parçacıkları, içerdiği flakonlar, rengindeki değişiklikler, süt yapısından tamamen farklılaşmalar ve kokusundaki değişiklikler saptanabilir. Sütteki sulanma enfeksiyöz olmayan mastitisleri, memedeki irritasyonları veya oluşacak bir mastitisi işaret eder. Sütteki ufak pıhtı parçacıkları, memenin yangılı olduğuna işaretir. Sütte sarı renk ve irinli görünüm, memelerde süpüratif bir enfeksiyonun varlığı anlamına gelmektedir. Bununla birlikte bazı inek ırklarında doğumdan sonraki ilk birkaç günlük süt (kolostrum) fazla sarı renkli olabilmektedir. Aşırı yeşil otlarla beslenme, havuç, safran vb. gıdaların yenmesi sonucunda veya bazı ırklarda (Jersey) bütün meme loblarının sütleri daha sarı renkli olur. Ayrıca şap, antraks, piroplozmozis, sarılığın çeşitli tipleri, akrinin boyaları ve tetrasiklinler de süte sarı renk verirken, fenotiyazin süte pembe-kahverengi renk verir. Sütte görülen kan; meme damarlarının bir travma sonucu çatlaması veya buzağılamadan hemen sonra görülen haliyle, memeye kan hücumu sonucu şekillenen kapillar kanamanın göstergesidir. Bu kanama, genellikle doğum sonrası iki - üç gün sürebilir, bazı hallerde diyapedezis şeklindeki bu kanamada süt iki hafta kadar hafif kanlı görülebilir. Bu durum fizyolojik kabul edilir (26, 43). Doğum zamanı dışındaki diğer diyapedezis şeklindeki kanamalar ise patolojiktir. Meme başı sinusunun epitelyumunun hatalı sağım sonucu zedelenmesi, C vitamini eksikliği, zehirli otların yenmesi, İS irritan maddelerin verilmesi de süte kan görülmesine neden olabilir. Doğum sonrası süte kan görülmesi, leptospirozise ve kapillar damarların zedelenmesine sebep olan diğer hastalıklara da bağlı olabilmektedir (26).

Sütteki koku; memenin süpürasyonlu bir enfeksiyonuna bağlı olabilir. Sütteki koku kötü koşullarda depolanan silaja ve haricen uygulanan kuvvetli kokulu maddelere bağlı da olabilir. Yine ketoziste ve ovaryum kistlerine bağlı endokrin bozukluklarda da sütün kokusu değişebilmektedir (26, 43).

Mastitisin erken tanısında önemli bir yardımcı olan SCT'nin başka avantajları da vardır. Sağımlar öncesinde uygulandığında, SCT için ilk sütün alınması neticesinde, takiben sağılan sütteki bakteri sayısı ve SHS düşürülmüş olur. Kontrol için memeden ilk sütün alınmasının, sütün indirilmesinin uyarılması gibi yararları da vardır (26, 43).

Klinik mastitislerin modern sağım sistemlerine bağlı bilgisayarlı kondüktivite sistemiyle de teşhis edilebilme imkanı vardır (52).

2.5.2. Subklinik Mastitislerde Tanı Yöntemleri

Subklinik mastitislerde, memede ve sütte belirgin klinik semptomlar yoktur (26, 43, 45, 50, 59). Mastitisin bu formu; üretilen süt miktarında azalma (2, 21, 26, 32, 41, 45, 50, 57,

59) ve sütteki hücre sayısında artış (21, 26, 32, 35, 41, 45, 50) ile karakterizedir. Ayrıca, etken bakteriler de sütte mevcut bulunmakta (59), sütteki bakteri sayısında da artış şekillenmektedir (21). Subklinik mastitislerde sütün bileşimi de olumsuz etkilenmektedir (26, 38).

Klinik mastitislere oranla daha sık rastlanan subklinik mastitislerde, memede ve sütte gözle görülebilen değişiklikler oluşmamaktadır (26, 43). Diğer bir ifade ile subklinik mastitislerde meme ve sütte şekillenen değişiklikler gözle görülemez değişikliklerdir (38). Bu nedenle subklinik mastitislerin saptanması amacıyla özel tanı yöntemlerinin kullanılması gereklidir. Bu amaçla CMT, bakteriyolojik muayene, sütün SHS'sinin saptanması, EI'sinin saptanması ve sütün pH'sinin saptanması gibi tanı yöntemleri ve bazı biyokimyasal testlerden faydalanılmaktadır (26, 38, 43).

2.5.2.1. Sütün Somatik Hücre Sayısının Önemi

İnek sütü nötrofiller, lenfositler, eozinofiller, makrofajlar ve epitelyum hücreleri gibi farklı tip hücreler içermektedir (26, 107). Savunma hücrelerinin yanı sıra, epitelyum hücrelerinin de olması nedeniyle sütte bulunan hücrelerin miktarı sütteki *somatik hücre sayısı* (SHS) tabiri ile ifade edilmektedir (74). Sütün SHS'sinin saptanması için, 1 ml süt içerisindeki toplam hücre sayısının saptanması gerekmektedir (26).

Sütteki somatik hücrelerin nitel kompozisyonu laktasyon sürecinin hangi aşamada olduğuyula ilişkilidir (107). Yine, memedeki fizyolojik ve patolojik durumlara göre de somatik hücrelerin sayısı ve tipleri değişmektedir (8, 26). Makrofajlar, enfekte olmayan meme lobu sütlerindeki toplam hücre popülasyonununun % 30 - 74'ünü oluşturan, sağlıklı meme lobu sütlerinde baskın olan hücrelerdir (74).

Mastitisli, enfekte sütlerde ise, somatik hücrelerin % 90'ından fazlası nötrofillerden oluşmaktadır (11, 35). Diğer hücreler ise, lenfositler, az orandaki epitelyum hücreleri ve makrofajlardır (11, 61). SHS'nin, özellikle de nötrofillerin artışı, meme bezinin enfeksiyonunu düşündürmektedir (11). Meme içi bakteriyel enfeksiyonlarda sütteki SHS birkaç saat içinde ml'de 1 milyon ulaşabilmektedir (61). Bu nedenlerle mevcut ya da enfeksiyonun erken aşamasında ortaya çıkmış olan nötrofil aktivitesi, meme içi enfeksiyonun tespitinde çok önemli rol oynamaktadır (61, 108).

Laktasyondaki sağlıklı bir meme sütünde SHS < 100.000 hücre/ml olmalıdır (16, 35, 45, 59, 61). Alaçam (38) ise, enfekte olmayan meme loblarının sütlerinde 50.000-200.000 somatik hücre olduğunu bildirmiştir. Avrupa'da da genelde sütteki 200.000 hücre/ml normal kabul edilirken (26), > 200.000 hücre/ml subklinik enfeksiyon göstergesi olarak kabul

edilmektedir (26, 35, 109). Yine sürü tank sütünde de SHS, 200.000 hücre/ml olmalıdır. Tank sütü SHS'si bu rakamın üzerinde ise sürüde mastitis problemi olduğu düşünülmelidir (26). ABD'de ise tank sütündeki SHS 250.000 hücre/ml ise, iyi bir meme sağlığından bahsedilmekte, şayet bu rakam 500.000 hücre/ml ise, sürüde mastitis problemi var şeklinde değerlendirilmektedir (26, 45). Avrupa'da tank sütündeki 400.000 hücre/ml normal kabul edilmektedir. Türk gıda kodeksine göre ise, çiğ sütteki hücre miktarı < 500.000 hücre/ml olmalıdır (110). Meme sağlığı için önemli bir kriter olması nedeniyle, tank sütü SHS'sinin ayda bir kontrol edilmesi sürü meme sağlığıyla ilgili iyi bir gösterge olmaktadır (26, 51). Bu kontrollerde sürü tank sütü SHS'sinde yükselme saptanırsa, bireysel süt örnekleri de SHS yönünden değerlendirilmeli ve problemlilikler ortaya çıkarılmalıdır (26).

İneklerde fizyolojik olarak; doğum sonrası süreçte enfekte olsun ya da olmasın tüm memelerin sütleri, yaklaşık iki hafta süreyle yüksek hücre sayısına sahiptir (8, 9). Nonenfekte meme loblarında doğum sonrası beşinci günde SHS; 300.000'in altında olmalıdır (59).

Yine, su ve gıda alımıyla ilişkili sıkıntılar da süt veriminde azalmaya, dolayısıyla da sütteki hücre sayısının fizyolojik yükselmesine neden olmaktadır. Benzer şekilde ineklerde kızgınlık sürecinde süt üretimindeki azalmalara bağlı olarak da sütteki hücre sayısında ılımlı düzeyde bir artış şekillenmektedir. SHS genellikle sütün ön muayenesinde yüksek, takiben hemen sağım öncesinde ise düşük düzeydedir (8, 59). Yine son sağılan sütün hücre sayısı da yüksek olur (8, 45).

SHS kış aylarında düşük, yaz aylarında ise daha yüksek seviyelerde seyredilmektedir (8).

2.5.2.1.1. Sütte Somatik Hücre Sayısı Tespit Yöntemleri

Sütteki SHS mastitisin teşhisi için en önemli parametre olarak kabul edilir. Çünkü meme bezindeki yangısal süreç, kandan meme bezine nötrofil ağırlıklı hücre göçü ile sonuçlanmaktadır (16, 87, 93, 111).

Sütte SHS tespiti; CMT gibi indirekt veya mikroskopi, DNA filter metod, Coulter Counter, Fossamatik gibi direkt testlerle yapılmaktadır (8, 26, 38, 45). Bu yöntemlerle SHS bireysel sütlerde saptanabileceği gibi, sürü tank sütündeki SHS de saptanabilmektedir (8, 26). SHS tespitleri rutin olarak ayda bir tüm sağmal ineklere uygulandığında elde edilen kayıtlar, mastitis kontrol uygulamalarındaki ilerlemenin ve ortaya çıkan eksikliklerin saptanması, sürü meme sağlığının değerlendirilmesi, ayıklama amacıyla ineklerin belirlenmesi ve bakteriyolojik muayene yapılacak ineklerin seçimi açısından yararlıdır (109).

2.5.2.1.1.1. California Mastitis Testi (CMT)

CMT; sütteki SHS'nin indirekt olarak tespit edildiği, bu prensiple subklinik mastitislerin teşhisinde kullanılan, saha koşullarında uygulanabilen bir testtir (38, 45, 109). Subklinik enfeksiyonların daha ileriki aşamalara veya klinik bir aşamaya gelmeden önce ineğin yanında saptanabilmesi, testin önemini ortaya koymaktadır (26, 109).

Test mekanizması; CMT ayırıcı içerisindeki anyonik deterjan ile sütteki somatik hücrelerin parçalanması ve serbest kalan çekirdek materyali (Deoksiribonükleik asit-DNA ve Ribonükleik asit-RNA) ile jelatinöz kıvamlı bir çökelti oluşmasına dayanmaktadır (38, 43, 45, 109). Bununla birlikte CMT ayırıcı içerisindeki bromkresol purpur ile süt pH'sindeki değişiklikler de izlenebilir. Testte görülen mor renk, sütün pH'sinin alkali olduğunu göstermektedir (38).

Testin uygulanışında dört bölmeli plastik test kapları (CMT küreği) kullanılır. CMT küreğinin meme loblarına karşılık gelen bölmelerine, ilgili memeden yaklaşık ikişer ml süt sağılır. Üzerlerine aynı miktarda CMT ayırıcı ilave edilir. Küreğin dairesel hareketleriyle süt ve ayıraç karıştırılır ve bu sırada oluşan reaksiyon gözlenir (26, 45, 109). Reaksiyonlar şekillenen jel kıvamının derecesine göre skore edilir [(0), (iz miktarda), (+1) , (+2), (+3)] (Tablo-1, Tablo-2). Reaksiyon ile birlikte karışımda oluşan jel kıvamı derecelendirilerek sütteki SHS hakkında değerlendirme yapılır (Tablo-3, Tablo-4) (38, 45, 109). Araştırmalar (38, 109) CMT reaksiyonlarının sütteki SHS ile büyük ölçüde ilişkili olduğunu, testin büyük ölçüde güvenilir bulgular verdiğini bildirmektedir.

CMT ayırıcı; 100 ml anyonik deterjan, 50 ml 1/300'lük bromkresol purpur solüsyonu, ve 900 ml distile su formülüyle hazırlanmaktadır (26, 38). CMT ayırıcı; % 2'lik alkil aril sülfat, % 0,01 bromkresol purpur, 15 ml NaOH, 1000 ml distile su formülüyle de hazırlanabilir (43, 45).

Tablo-1 CMT skoru (Philpot ve Nickerson, 2000) (109), (Hillerton ve Walton,1991) (112)

CMT SKORU	REAKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ
0	Süt ve test ayırıcı karışımı sıvı haldedir, jelleşme yoktur.
İz miktarda	Karıştırıldığında kaybolan çok hafif jel oluşumu vardır.
(+1)	Hafif-orta düzeyde kalıcı jel oluşumu vardır.
(+2)	Orta düzeyde jel oluşumu vardır. Karışım, jel oluşumu ile koyulaşır ve çalkalanınca kabın kenarına yayılır.
(+3)	Aşırı jel oluşumu vardır. Süt ve ayıraç karıştırılınca hemen jel oluşur. Vizkozitesi yüksektir, çalkalanınca kabın orta kısmında topaklanır ve dibine yapışır.

Tablo-2 Değiştirilmiş CMT skoru (Philpot ve Nickerson, 2000) (109)

CMT SKORU	JELLEŞME
N: NEGATİF	Hiç yok
S: ŞÜPHELİ	Bir miktar
P: POZİTİF	Belirgin

Tablo-3 CMT skoru ile SHS arasındaki ilişki (İşcan, 1993) (45)

CMT SKORU	SHS / ml süt
0	0 - 200.000
Şüpheli	150.000 - 400.000
(+1)	300.000 – 1.000.000
(+2)	700.000 - 2.000.000
(+3)	2.000.000

Tablo-4 CMT skoru ile SHS arasındaki ilişki (Philpot ve Nickerson, 2000) (109)

CMT SKORU	SHS / ml süt
0	0 - 100.000
İz miktarda	100.000 - 300.000
(+1)	300.000 - 900.000
(+2)	900.000 - 2.700.000
(+3)	2.700.000 - 8.100.000

CMT testi, taze süt numunelerine hemen veya soğutulmuş süt numunelerine 24-36 saat içerisinde laboratuvarında uygulanabilir. Sütte soğutulmadığı hallerde, bakteri üremesinin engellenmesi için numuneye % 0,5'lik asit borik katılabilir. Numunelere formalin (formaldehitin % 37'lik solüsyonu), merkür klorid, potasyum dikromat gibi koruyucuların katılması test sonucu bozabilir. CMT uygulanacak süt numuneleri dondurulmamalıdır (43).

CMT testi haricinde, sütteki lökosit sayısının artışını saptamaya yönelik, yine hücresel DNA'nın belirlenmesi prensibiyle çalışan, White Side Testi, Wisconsin Mastitis Testi ve Brabant Mastitis Testi gibi test yöntemleri de kullanılmaktadır (45).

White Side Testinde; temiz bir cam içerisine beş damla soğuk süt konur. Üzerine bir damla % 4'lük NaOH ilave edilir. Mastitisli sütlerde, nükleik asit NaOH ile birleşince Na⁺ tuzu ve jelatinsiz kitle meydana gelir. Bu kitle yağ ve süt serumundaki katı kısım ile birleşerek sütteki lökositlerin derecesine göre çöküntü meydana getirir (45).

Wisconsin Mastitis Testinde; test için özel plastik tüp kullanılır. Tüpe iki ml süt ve iki ml 1/1'lik CMT ayırıcı konulur. Sonra tüp tersine çevrilir. Kapaktaki delikten süütün akışı

kronometre ile ölçülür. Normal sütler 15 saniye içinde akarken, jel oluşmuş sütler bu süre içinde akamazlar (45).

Brabant Mastitis Testinde ise, bir-üç mm eninde iki cm uzunluğunda kapillar bir tüpün üst tarafına bir huni yerleştirilir ve sütün kapillar tüpten akış hızına göre mastitisli olup olmadığı saptır. Beş saniyeden az zamanda boşalan sütte ortalama 250.000 hücre/ml, beş saniyede boşalan sütte ortalama 800.000 hücre/ml, beş-on saniyeden fazla zamanda boşalan sütte ortalama 1.000.000 hücre/ml bulunduğu şeklinde değerlendirme yapılır (45).

2.5.2.1.1.2. Direkt Mikroskopik Hücre Sayım Yöntemi

Direkt Mikroskopik Hücre Sayım Yöntemi (DMHSY) için, 10 - 15 ml süt numunesi yeterli olmaktadır (43). Amaca göre; ayrı ayrı meme loblarından veya bunların karışımından ya da tank sütünden alınan süt numunelerinde hücre sayımı yapılabilmektedir (38). Sayım mümkün ise taze süttten en kısa zamanda yapılmalıdır. Eğer sayım hemen yapılamayacaksa, süt numunesi 4 - 5 °C'de saklanmalıdır (38, 43). Bu numunelerde bir-iki günde SHS'de düşüş olmakta, iki-üç gün sonra sayım olanağı kalmamaktadır (43).

Froti Hazırlama

Süt örnekleri 30 – 40 °C'de bekletildikten sonra 10 defa baş aşağı eğilip homojenize edilir. Lamlar alkol ile temizlenir. Antistatik bez ile silinir, alevden geçirilip soğuması beklenir. Daha sonra bir cm²'si işaretlenmiş şablon üzerine yerleştirilir. Pipet ile 0,01 ml süt çekilir, lam üzerindeki bir cm²'lik alana güzelce yayılır ve ısıtıcı tablada kurutulur (38).

Boyama

Preperatlar kurutulduktan sonra farklı boyama teknikleri kullanılabilir (43, 45).

Newman Lampert boyasında; metilen blue klorür 0,6 gram (gr), etil alkol (% 95'lik) 52 ml, tetrakloretan 44 ml karıştırılır. Bu karışım 4 °C'de 12 - 24 saat tutulur. Takiben karışıma dört ml glasiyal asetik asit katılır ve karışım filtreden geçirilir (45).

Broadhurst-paley boyası; 1,5 g metilen blue, 250 ml etil alkol (% 70'lik), beş ml anilin ve 100 ml etil alkol (% 95'lik) ile, 10 g bazik fuksin karışımının 10 ml'si karıştırılır ve içerisine beş ml sülfirik asit (H₂SO₄) ile 95 ml'lik distile su karışımından 15 ml konularak hazırlanır. Boyamada PNL'ler açık mavi, mononükleer lökositler ise koyu mavi renkte görülürler (45).

Diğer bir yöntemde ise; 52 ml saf alkol, 44 ml ksilol ve 4 ml glasiyal asetik asit solüsyonları karıştırılarak alkol-ksilol- glasiyal asetik asit (AXG) solüsyonu hazırlanır. Bu bir tespit solüsyonudur. Bu solüsyonda yedi dakika tutulan preperat havada kurutulur ve takiben boyama yapılır. Boyamada 1 / 1000'lik nötral red boyası kullanılacak ise, bir-üç saniye

boyama yapılır ve takiben preperat yıkanarak havada kurutulur. Bu boyamada PNL'ler pembe renkli görülürler. Boyamada Giemsa'nın boyama solüsyonu kullanılacak ise, 15 dakika boyama yapılır ve takiben preperat yıkanarak havada kurutulur (45).

Mikroskopik Sayım Yöntemi

Sayım sırasında çekirdekli ve yarısından fazlası sahada gözlenebilen hücreler değerlendirilir. Sayımda 20 saha kontrol edilip, mikroskop sahasına düşen ortalama hücre sayısı belirlenir ve çalışma faktörü (ÇF) ile çarpılarak sütün bir ml'sindeki hücre sayısı hesaplanır (38).

Mikroskop Kalibrasyonu

İmmersiyon objektifinde görülen sahanın çapı mikrometre lamı (0,1 – 0,01 ml) ile ölçülür. Mikroskop sahasının alanı; πr^2 formülü ile hesaplanır. Mikroskop kalibrasyonunda, sayımda kullanılan mikroskopun görüntü sahasının alanı hesaplanmalıdır. Örneğin; bir mikroskopta immersiyon objektifinde görülen sahanın çapı 0,16 milimetre (mm) (0,016 cm) ise, görüntünün alanı; $3,1416 \times 0,000064$ veya $0,0002 \text{ cm}^2$ ya da $1/5.000 \text{ cm}^2$ 'dir. Bir cm^2 'lik alana 0,001 ml sütün yaydırılmasıyla hazırlanan diada olası rakam bir cm^2 için 5.000'dir. Buna; mikroskop faktörü (MF) adı verilir. ÇF: $\text{MF} / 0,01$ yani; 500.000 olarak hesaplanır (38, 45).

Sütte direkt somatik hücre sayımında, mikroskopik sayım yönteminin yanı sıra elektronik yöntemler de kullanılabilir. Fossomatik ve Coulter Counter, elektronik yöntemlerden en yaygın olan ikisidir (45).

Fossomatikte numuneye bir boya ilave edilir ve hücreler floro-optik elektronik hücre sayım tekniği kullanılarak sayılır. Bu yöntemde yalnızca somatik hücreler sayılmaktadır. Coulter Counter ise, yaklaşık 4,4 mikron (μm) çapında veya daha büyük partiküllerin sayımı için kalibre edilmiştir. Bu yöntem, bir elektrolit içinde süspansiyon edilmiş partiküllerin güçlü bir vakum altında kalibre edilmiş kapillar bir açıklıktan emilmesi, güç hareket eden partiküllerin hareket hızına göre geçiş sırasında dalgalanmalar oluşması ve bu dalgalanmaların elektrotlarla güçlendirilerek sayılması prensibiyle çalışmaktadır (45).

Fossomatik ve Coulter Counter yöntemlerinin somatik hücre sayımı yönüyle etkinliklerinin değerlendirilmesi amacıyla uluslararası sütçü işletmeler federasyonu (International Dairy Federation - IDF) tarafından 23 ülkede yapılan yoklamalarda, direkt mikroskopik sayım yöntemiyle özellikle Fossomatik yöntemi arasında yüksek korelasyon bulunmuştur. Bu nedenle, sürü bazında somatik hücre sayılarının rutin değerlendirilmesinde Fossomatik yönteminin Coulter Counter'dan daha başarılı olduğu bildirilmiştir (45).

2.5.2.2. Sütün Elektriksel İletkenliğinin Saptanması

Subklinik mastitislerde sütteki meme kaynaklı bileşenler azalmakta, kan kaynaklı bileşenler ise artmaktadır (39, 45).

Mastitisli sütlerde, meme dokusunun sentez aktivitesindeki azalmadan dolayı sütteki kazein, laktoz ve yağ içeriğinde bir azalma, buna karşın sığır serum albumini ve Ig gibi kan orijinli proteinlerde ise artış söz konusudur. Yine, nötrofillerin kandan yangı bölgesine hareket ederek aktif hale geçişleri sırasında, fagositozis esnasında ve sekretör hücrelerin harabiyeti sonucunda, hücresel N-asetil-B-D-glukozaminidaz (NAG) gibi enzimler açığa çıkmakta ve bunların sütteki miktarları da artmaktadır (16, 26, 38, 39, 45, 59).

Bununla birlikte, mastitislerde, meme dokusundaki geçirgenliğin artmasına bağlı olarak, sütün iyonik bileşimi de değişmektedir. Sütteki Na^+ ve Cl^- miktarı artarken, K^+ oranı düşmektedir (26, 38, 39, 45, 59). Bu nedenle mastitisli sütlerde Eİ de artmaktadır. Eİ'deki artışı saptayarak mastitis tanısı koymak mümkündür. Sütte Eİ ölçümü için, "Milk Checker" denen, elle taşınabilen bir alet kullanılmaktadır. Eİ; sütün bileşimine, miktarına, ısısına, hayvanın ırkına, mevsime, bakteriyel floraya, laktasyon dönemine, sağım sıklığına ve örneklerin sağım başında veya sonunda alınmasına bağlı olarak da değişebilmektedir. Bu nedenle, bu yöntemle her zaman doğru sonucun alınamayabileceği bilinmelidir (26).

Süt için Eİ, absolut ve komparatif değerlerle açıklanmakta, absolut iletkenliği, bir ineğin her meme lobu için elde edilen bir değer olmakta, uluslararası standarda göre, 5,4 - 5,6 miliSiemens/cm'den (mS/cm) büyük değerler mastitis şüpheli olarak kabul edilmektedir. Mastitisli olmayan sütlerde ise Eİ 5,4-5,6 mS/cm iken, *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarında 7,1 – 7,5 mS / cm'dir (45, 26). Atasever ve Erdem (39) sağlıklı sütler için değeri; 4,0 - 5,5 mS/cm olarak bildirmiştir.

2.5.2.3. Sütün pH'sinin Saptanması

Yeni sağılmış normal bir sütün pH'si hafif asidiktir ve 6,4-6,8 arasında değişmektedir (26, 43). Mastitis olgularında laktoz yapımının azalması ve kandan süte alkali tuzların geçmesine bağlı olarak süt pH'si yükselmektedir (26, 45, 59). Bu nedenle, sütteki alkaliliğin saptanması bir tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Mastitisli sütler bazen asidik hale de geçebilir. Bu durum, *Streptococcus agalactiae*'nin sütteki laktozu laktik aside dönüştürmesinden kaynaklanır (26).

2.5.2.4. Sütün Bakteriyolojik Muayenesi (Bakteriyel Kültür)

Mastitisin temel nedeni, bakteriyel enfeksiyonlardır (16, 21, 24, 25, 44, 45, 49, 50). Enfekte olmayan meme loblarında yaş, laktasyon dönemi, mevsim, stres ve benzeri faktörlerin SHS üzerine etkileri oldukça azdır (59). Bu nedenle sütteki hücre sayısının, özellikle de nötrofillerin artışı, meme bezinin enfeksiyonunu düşündürmektedir (3, 11). Meme içi bakteriyel enfeksiyonlarda, SHS birkaç saat içinde ml'de bir milyona ulaşabilmektedir (61). Öte yandan araştırmacılar da meme loblarının enfekte veya nonenfekte olarak değerlendirilmesinde, tek başına SHS'ye göre yorum yapılmasının yanlış sonuçlar doğurabileceğinde hem fikirdir (4, 59). Enfekte meme loblarının ortaya konulmasında en kesin yol; sütte patojen varlığının saptanmasıdır (51). Bununla birlikte bir meme lobu nonenfekte ise, sütteki SHS genelde 200.000 / ml'nin altında olmaktadır (3, 15, 59). Zecconi (4), SHS 100.000 / ml'nin altında olan sütlerin % 20'sinde meme loblarının enfekte olduğunu saptamıştır. Dohoo ve Meek (8) ise, yaklaşık 228.000 hücre / ml'lik hücre eşiğinin, enfekte olmuş ineklerin sınıflandırılmasında % 85,5 oranında başarılı sonuçlar verdiğini, bu nedenle gerçekte bir meme lobunun enfekte olup olmadığının ayrılma eşiğinin 250.000 hücre / ml süt olduğunu bildirmiştir.

Hamann (16) ise, mastitisleri, SHS ve etken varlığına göre şu şekilde kategorize etmiştir (Tablo-5, Tablo-6).

Tablo-5 Süt muayenesine göre meme sağlığının belirlenmesi (Hamann, 2002) (16)

SHS (hücre / ml süt)	MEME PATOJENLERİ	
	Etken Belli Değil	Etken Belli
< 100.000	Normal süt	Latent enfeksiyon
> 100.000	Spesifik Olmayan Mastitis	Spesifik Mastitis

Tablo-6 Subklinik Mastitis Yönüyle Değerlendirme (Hamann, 2002) (16)

SUBKLİNİK MASTİTİS KRİTERLERİ		SUBKLİNİK MASTİTİS DEĞERLENDİRMESİ	
Mastitis Patojenleri	Yangısal Reaksiyon (SHS Artışı)	Meme	Meme
+	-	Mastitis Eğilimli	
-	+	Mastitis Eğilimli	
+	+		Mastitisli

Benzer şekilde Zecconi (4) de, SHS 100.000 / ml ve bakteriyel negatif meme loblarını sağlıklı kabul etmiş, SHS < 100.000 / ml ve bakteriyel pozitif meme loblarını latent enfeksiyon kabul etmiştir. Atasever ve Erdem (39) de latent enfeksiyonu; düşük SHS varlığında ki etken mevcudiyeti olarak bildirmiştir.

Mastitisler genelde tek bir bakteri nedeniyle şekillenseler de, bazen iki veya üç bakteri türü de olguya neden olabilmektedir. Sütte bakteriyolojik muayene; subklinik mastitislerin tanısı, klinik mastitislerde ise etkenlerin antibiyotiklere duyarlılıklarının saptanması (antibiyoqram) amacıyla yapılmaktadır. Bakteriyolojik muayene enfeksiyon etkeninin ortaya konulmasında ve antibiyotik seçiminde yardımcı olduğu gibi, sürü bazında hangi etkenlerin enfeksiyona yol açtığına saptanması, sağaltım seçeneklerinin belirlenmesi veya inekleri sağaltıma almaksızın kesime sevk etmeye karar verme açısından da önemlidir. Subklinik mastitislerde sütteki SHS yükselmektedir. Ancak, SHS yüksekliğinde subklinik mastitis tanısı için mutlaka bakteriyolojik muayene de yapılması gereklidir. Ayrıca, tank sütü için de ayda bir kez bakteriyolojik muayene yapılmalıdır. Bu şekilde, sütteki bakteri çeşidi ve sayısı saptanabilir. Genelde, sürülerde sütteki SHS normal sınırlar içinde ve bakteri sayısı ml'de 10.000'den az ise, sürü sağlıklı kabul edilir (26).

Bakteriyolojik muayene için süt örnekleri steril plastik veya cam tüplere alınabilir. Örnek almadan önce; meme ve meme başlarının temizliği ve dezenfeksiyonu yapılmalıdır. Bu gerekliliğe özenle uyulmalıdır. Aksi takdirde, örnek alma sırasındaki bulaşmalar yanlış pozitif sonuçlara neden olacaktır. Memeler öncelikle temiz su ile yıkanmalı, ardından tercihen kağıt havlular ile kurulanmalıdır. Takiben meme başları % 70'lik alkol ile dezenfekte edilmelidir. Bu işlem ineğin hangi tarafında bulunuluyorsa uzak taraftan başlanarak yakına doğru, sırayla yapılır. Takiben dışarıdan bulaşmaları önlemek açısından steril tüpler eğik pozisyonda tutularak tek maniplasyonda içlerine süt sağılmalıdır. Bu işlem öncesinde meme başındaki saprofit bakterileri uzaklaştırmak için bir kaç sağım sütün dışarıya sağılması gereklidir. Alınan süt numunesinde bakteri ürememesi, etkenin memede olmadığı anlamına gelmemekle birlikte, alınan örneklerden % 25 - 30'unda herhangi bir etken izole edilememektedir. Bu durum, özellikle kronik mastitislerde ve bakteri sayısının düşük olduğu durumlarda karşımıza çıkabilmektedir (26).

2.6. Mastitislerle Mücadele Yaklaşımları

Süt üreticiliğinin temelinde; hücre sayısı ve bakteri sayısı düşük kaliteli süt üretme hedefi yatmaktadır (26). Bu felsefeyle oluşturulmuş mastitis kontrol programları, temelde, işletmelerdeki subklinik mastitis insidensini düşürmek üzere tasarlanmış programlardır. Bu programlarda amaç, hijyenik tedbirler, sevk ve idare ilkeleri ile özellikle kontagiyöz patojenler nedeniyle şekillenen meme içi enfeksiyonları kontrol edebilmektir (36).

Mastitis kontrol programlarının üç ana hedefi;

- Mevcut enfeksiyonların eliminasyonu,

- Yeni enfeksiyonlardan korunma ve
- Memelerin sürekli mastitis açısından izlenmesi olarak belirtilmektedir (26).

Mastitisle mücadelede hastalığın biyolojik olarak eradikasyonu ilk tercih olsa da, bu ekonomik olarak mümkün olamamaktadır. Bu nedenle sanitasyon, mastitis mücadelesinde zorunlu bir gereklilik halini almıştır (60). Mastitis mücadelesinde kontrol her zaman sağaltımdan önce gelmektedir (18). Zaten mastitisli bir ineği sağaltmak yerine, o ineği mastitise karşı korumak çok daha ekonomiktir (26).

Sütçü işletmelerde meme sağlığı kontrol programlarının temel noktaları;

- Uygun çevre koşullarının sağlanması,
- Uygun sağım yönteminin kullanılması,
- Sağım ekipmanlarının yapımının uygunluğu, bakımı ve fonksiyonu,
- Sağım hijyenini,
- TD uygulamalarını,
- Memelerin mastitis yönünden sürekli takip edilmesini,
- Laktasyon dönemindeki klinik mastitislerin sağaltımını,
- Kuru dönemdeki ineklerin bakımı ve kuru dönem sağaltımını,
- Kronik enfekte ineklerin sürüden çıkarılmasını,
- Kayıt tutulması ve sonuçların iyi saklanması,
- Meme sağlığı kontrol programlarının periyodik izlenmesini,
- Memenin sağlıklı kalabilmesi için gerekli koşulların saptanmasını kapsamaktadır (26, 85).

Bununla birlikte, hayvanların doğal savunma mekanizmasını güçlendiren sağaltımlar ise yalnız ekonomik olmaları durumunda, kısa sürede yanıt vermeleri nedeniyle caziptirler. Hasta hayvanların yerlerine yenilerinin konulması da mücadelede son çare olarak başvurulabilen, ancak yüksek maliyetli bir seçenektir (60).

Sütçü inek yetiştiriciliğinde kaliteli süt beraberinde diğer bir hedef ise yüksek süt verimidir (56, 87, 88). Bu nedenle genetik seleksiyon ister istemez yüksek süt verimine doğru odaklanmıştır (89). Ancak yüksek süt verimi ve mastitis arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunmaktadır (56, 88). Bu nedenle, yüksek verimli ineklerde klinik mastitis gözlenme olasılığı da daha fazladır (38, 38, 43).

Yetiştiricilikte yüksek süt verimi ve düşük SHS'ye yönelik hedef, mastitise karşı direncin düşmesi riskini taşımaktadır (12, 17, 36). Sadece süt verimi yönüyle yapılan seleksiyonla birlikte hastalık insidensi ve sağaltım kayıpları da artmaktadır (60, 89). Bu

nedenle sütçü ineklerin somatik hücre düzeylerinin yakın gelecekte çok düşük seviyelere ulaşmayacağı da muhtemeldir (17).

Üçyüz beş gün süt verimiyle birçok hastalık arasında pozitif yönlü genetik korelasyonlar tespit edilmiştir. Bu, yüksek süt verimli ineklerin genetik olarak hastalıklara daha meyilli oldukları anlamına gelmektedir. Süt verimiyle hastalıkların kalıtımı arasında belirlenen fenotipik ve genotipik korelasyonların çoğu orta veya düşük düzeydedir (89). Yüksek süt verimli inekler aynı zamanda metabolik hastalıklara da daha duyarlı ineklerdir (46). Bu sebeple seleksiyonda bu ilişkilerin göz ardı edilmesi, uzun dönemde performansı tümüyle olumsuz etkileyebilir (89).

Mastitis kontrol programlarıyla sevk ve idarenin iyileştirilmesi, *Streptococcus agalactiae* gibi kontagiyöz etkenlerden kaynaklanan mastitisleri azaltmış olsa da eradike edilemeyen çevresel organizmalar nedeniyle şekillenen ekonomik kayıplar halen devam etmektedir. Yalnızca süt verimi yönüyle yapılan seleksiyonlar varlığında, mastitis ve süt verimi arasındaki pozitif genetik korelasyon nedeniyle, ekonomik kayıplar günden güne artmaktadır (56).

Çiftlik hayvanlarında hastalıkların kontrol altına alınması için kullanılan başlıca metotlar; kronik enfekte ineklerin sürüden çıkartılması, izolasyon ve şüpheli hayvanların karantinaya alınması, sağlık koşullarının geliştirilmesi, aşılama ve ilaç uygulamalarıdır. Bu metotların; yüksek sermaye, ilaç rezidüleri nedeniyle oluşabilecek muhtemel çevre hasarı, mikroorganizma nesillerinde ilaçlara karşı dirençliliğinin gelişmesi, hastalıklara karşı doğal direnç gelişiminde azalma ve üretim sürecindeki hastalıklarının önlenmesinde etkisizlik gibi bazı dezavantajları bulunmaktadır. İlaçların ve aşıların giderek azalan faydalarına karşın pahalı olmaları nedeniyle, hastalıklara karşı genetik direnç üzerinde yapılan çalışmalar önem arz eder bir hal almıştır. Buna karşın, çiftlik hayvanları üretimi ve karlılığı ancak hastalıklara karşı direncin geliştirilebilmesiyle arttırılabilir (75).

Tüm bu nedenlerle, günümüzde, mastitise direnç yönüyle de bir seleksiyona ihtiyaç belirmiş (56), genetik seleksiyon subklinik mastitis mücadelesi için gerekli bir strateji halini almıştır (36).

Mastitise karşı direnç oluşumunda genetik ilerleme, sanitasyon ile uygun sevk ve idareye olan ihtiyacı asla azaltmaz. Genetik ilerleme; hasta hayvanların izolasyonu, sağaltımı ve itlafı ile ilişkili masrafları azaltır (60). Mastitise genetik direncin arttırılması antibiyotiklere olan ihtiyacı da azaltacağından, süt ürünlerinin sağlık açısından güvenilirliğini, süt kalitesini, ürün kalitesini ve raf ömrünü arttırır (56). Genetik seleksiyon; yavaş işleyen, uzun vadeli bir süreç olsa da, hastalık kontrol stratejisinin bir parçasını oluşturduğu takdirde,

sütçü sürülerin genetik kompozisyonunda oluşturduğu kalıcı değişiklikler nedeniyle (36, 60), diğer metotlara nazaran daha ekonomik bir yöntemdir (60).

SHS ve klinik mastitis arasında pozitif yönlü bir korelasyon vardır (56). Bu ılımlı - yüksek genetik korelasyon, sütteki hücre sayısını mastitis açısından faydalı bir belirleyici kriter haline getirmiş, genetik seleksiyonda hedefi özellikle sütte düşük SHS hedefine doğru yöneltmiştir (60).

Klinik mastitislerin kalıtım derecesini Rupp ve Boichard (12); 0,02, Haas ve arkadaşları (36); 0,05'in altında, Pyörälä (17) ise; 0,07 olarak bildirmiştir. SHS'nin kalıtım derecesi ise klinik mastitislerin kalıtsal olarak aktarılabilme derecesinden daha yüksektir (12, 17, 36, 60). SHS'nin kalıtım derecesi Rupp ve Boichard (12)'a göre; 0,17, Haas ve arkadaşları (36)'na göre; 0,10, Pyörälä (17)'ya göre; 0,08 – 0,14, Shook (60)'a göre; 0,08 – 0,12, Emanuelson ve arkadaşları (87)'na göre ise, 0,11 - 0,45 arasında değişmektedir.

SHS'nin kalıtım derecesinin klinik mastitislerin kalıtım derecesinden daha yüksek olması sütteki hücre sayısını hem klinik hem de subklinik mastitislere genetik direnç için indirekt seleksiyonda kullanılan en önemli özellik haline getirmektedir (12, 36). Ayrıca, SHS meme sağlığı yönünden klinik mastitis kayıtlarına göre daha güvenilir bir göstergedir (12). Klinik mastitis ve SHS arasındaki genetik korelasyona göre, düşük hücre sayısına göre yapılan seleksiyon, klinik mastitise direnci arttırabilir ve mastitis insidensini düşürebilecektir. (36, 56).

Sütçü ineklerin yetiştirme programlarında direkt olarak klinik mastitislere göre de seleksiyon uygulanabilmektedir. İskandinav ülkelerinde sağaltılmış her bir vaka, ülke çapındaki kayıt sisteminde ineğin bireysel siciline işlenmekte ve yetiştiricilik klinik mastitis kayıtlarına göre yapılmaktadır (17). Ancak klinik mastitis vakaları, İskandinav ülkeleri haricinde rutin olarak kaydedilmemekle birlikte, saha bilgileri ise kesinlik, bütünlük ve standardizasyon açısından eksik ve güvenilir değildir (12). ABD'deki birçok sütçü işletmede de klinik mastitis kayıtlarının hazır bulunmayışı nedeniyle mastitise direnci arttırmada SHS, meme tipi özellikleri ve üretimde kullanılabilme süresi [üretimsel ömür (PL)] gibi kriterlere öncelik verilmektedir (56).

SHS ise, birçok sütçü kayıt sisteminde rutin olarak kaydedilmektedir (12). Klinik mastitis kayıtlarındaki yetersizlik durumunda mastitise duyarlılık açısından genetik varyasyonun değerlendirilmesinde genellikle subklinik mastitis ölçümleri kullanılmaktadır (36). Çok sayıda araştırma sonucu SHS'nin meme sağlığı yönünden klinik mastitis kayıtlarına göre daha güvenilir bir gösterge olduğunu bildirmektedir (12).

Nash ve arkadaşları (56), KNS'ler ve çevresel organizmalar tarafından oluşturulan klinik mastitis insidensinin düşük SHS yönüyle yapılan seleksiyonla azaltılabileceği görüşündedir.

Öte yandan, Dosogne ve arkadaşları ile Suriyasathaporn ve arkadaşları (73, 113), sütçü sürülerde SHS'deki tehlikeli düzeydeki düşüşlerin klinik mastitis riskini arttırabileceğini öne sürmektedirler. Shuster ve arkadaşları (108) sütteki hücre sayısının azalması ve klinik mastitis riski arasındaki ilişkiyi, sütteki nötrofillerin, meme içi patojenlere karşı savunma mekanizmasındaki etkin rollerine bağlanmaktadır. Rupp ve Boichard (12), Haas ve arkadaşları (36) ile Pyörälä (17) ise yüksek süt verimi ve düşük SHS'ye yönelik hedef yetiştiriciliğin, mastitise direncin düşmesi şeklinde bir risk içerebileceği görüşündedirler. Dosogne ve arkadaşları (111) da, sütteki hücre sayısının doğal yollarla artması veya yapay olarak arttırılmasının, meme içi enfeksiyonlarda şekillenebilecek şiddetli yangısal cevaba karşı koruyucu etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Barkema ve arkadaşları (114) ise, sürü düzeyinde düşük SHS'nin klinik mastitis riskini arttırmadığı, bunun yüksek klinik mastitis insidensi ile ilişkili olmadığı görüşündedir.

Ayrıca mastitis kontrol programlarında temel amaç; sürü tank sütünde SHS'nin normal sınırlar içinde tutulmasıdır (26). Yetiştiricilere de tank sütü hücre sayısının düşük tutulması gerekliliği tavsiye edilmektedir (114). Avrupa'da ve ABD'de yüksek SHS'li sütlerin satışına sınırlandırma getirilmiştir. Aynı zamanda, üreticilere sütteki SHS düzeyiyle belirlenmiş kalite kriterine göre para ödenmektedir (26).

Tank sütü SHS'si düşük sürülerde, daha çok *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. ile *Pseudomonas* spp. gibi Gram-negatif çevresel patojenler nedeniyle şekillenen klinik mastitis vakalarına rastlanmaktadır (113, 114).

Yine meme konformasyon özellikleri ve SHS arasında da anlamlı bir genetik korelasyon vardır. Meme konformasyon özelliklerinin genetik olarak değerlendirildiği ülkelerde bu özellikleri iyileştirme çabaları günümüzün sütçü seleksiyon akımı nedeniyle meme sağlığı üzerine ortaya çıkan negatif genetik eğilimi yavaşlatabilir (12).

Memenin şekli, büyüklüğü ve karın duvarına bağlantısı ile laktasyon somatik hücre skoru ve klinik mastitis arasındaki genetik korelasyon -0,29 ile -0,46 arasında değişmektedir (45). Meme başı uzunluğu ile laktasyon somatik hücre skoru ve klinik mastitis arasındaki genetik korelasyon ise düşük düzeyde olmakla birlikte (12), uzun meme başı olan ve yüksek SHS'li ineklerde klinik mastitis gelişiminde riskin arttığı gözlenebilmektedir. Kısa meme ucuna ve düşük SHS'ye sahip inekler, genetik olarak, mastitis gelişimine daha az duyarlıdır (89). Sağım kolaylığı ile laktasyon somatik hücre skoru arasında ise, olumsuz düzeyde bir

ilişki bulunmuştur (12). Norveç'te yapılan bir çalışmada, sütteki SHS ile meme başı kanal çapı arasında güçlü bir pozitif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (45). Genetik korelasyonlar düşük olmasına rağmen, konformasyon genetiği bakımından seleksiyon yapılması hastalıkların insidensini azaltmaya yardımcı olabilir (89).

Sütçü ineklerde yetiştirme programlarında SHS bazlı geleneksel laktasyon periyodu modelleri kullanılmaktadır. Fakat son dönemlerde ilerlemiş bir yaklaşımla rastgele regresyon test günü modeli önerilmektedir (17).

Hayvanların mastitise karşı aşılınmaları da mücadelede önemli bir yer tutmaktadır. Hayvanların aşılınmasında amaç; hastalık yapan mikroorganizmalara karşı antikor sentezini uyarmaktır. Antikorlar enfeksiyondan korunmak, şekillenen enfeksiyonları kolay sağıltmak, enfeksiyon sırasında hastalığın şiddetini azaltmak şeklinde işlev yapabilir (34, 38).

Staphylococcus aureus ile doğal enfeksiyonlarda antikor yapımı uyarılmaktadır. Stafilocok mastitisli ineklerde iyileşmeden sonra kandaki antikor düzeyi bu hastalığı hiç geçirmemiş ineklerden daha yüksek düzeydedir (38). Buna dayanarak mastitislere karşı aşılama düşünülmüş, ancak bazı sorunlar nedeniyle her zaman doyurucu sonuçlar alınamamıştır (26, 34, 38).

Sistemik aşılama sonucu oluşan antikor titreleri hayvanlar arasında önemli varyasyonlar göstermektedir. Sistemik immunizasyon kanda yüksek yoğunlukta antikor sağlamakla birlikte, laktasyon sırasında normal bir memenin epiteli serum antikorlarına karşı geçirgen olmadığı için, enfeksiyon anında memede etkili düzeyde antikor bulunmaz ve memenin immun sistemi yeterince yararlı olmaz (26, 38). Her ne kadar enfekte memelerin sütlerinde sağlıklılara kıyasla 40 - 80 kat daha fazla antikor bulunursa da, antikorlar kandan süte akut mastitis olgusu başladıktan sonra geçebilmektedirler. Bu, aşının koruyucu özelliğini kısıtlamaktadır. Ölü organizmalar ve hücre duvarları ile yapılan aşılar yeni enfeksiyonları azaltmamakta ancak, şekillenen enfeksiyonun şiddetini ve klinik belirtilerini azaltmakta ve sağıltıma bir ölçüde yardımcı olabilmektedir (34, 38).

Mastitislerden korunmak amacıyla kullanılan aşılar, lokal veya sistematik yolla uygulanabilmektedir (26, 38).

Meme bezindeki mastitis etkenlerine karşı lokal bağışıklık sağlanması güncel bir konudur (26). Sütteki antikor yoğunluğunun, aşının supramammarik lenf nodülleri bölgesine ya da İS verilmesiyle daha fazla olduğu gösterilmiştir. İS uygulama en uygun olarak kuru dönemde yapılabilir. Zira laktasyon sırasında daha çok yangısal reaksiyon şekillenmektedir (38). Bununla birlikte, meme bezinde maksimum koruma olabilmesi için, yüksek dozda inaktif *Staphylococcus aureus*'un lokal uygulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Yüksek dozda

uygulanan *Staphylococcus aureus* memenin sekretorik dokusunda yaptığı yıkımdan dolayı, izleyen laktasyonda süt veriminde düşmelere yol açmaktadır. Bu sakıncalarından dolayı günümüzde lokal aşı uygulamaları tercih edilmemektedir (26).

Sistematik yolla kullanılan aşılar deri altı (subkutan-sc) veya im yolla kullanılmaktadır. Bu aşılar *Staphylococcus aureus*, koliformlar, streptokoklar, *Arcanobacterium pyogenes* ve mikoplazmalara karşı geliştirilmiştir. Bu aşılar tek bir etkene karşı olabildiği gibi, kombine aşılar halinde birçok etkene karşı da olabilmektedir. İneklerde bazı bakteri aşıları sistemik iyi bir etki sağlarken, mastitise karşı yapılan sistemik aşılarla süte çok az antikor geçişi olmaktadır (26).

Çoğu bakteri türünün immunolojik yönden çeşitli suşları bulunmaktadır. Hiçbir suş tüm suşlar için koruma sağlamaz. Bu nedenle tek bir bakteri için hazırlanan aşı bile, mastitise neden olan suşların çoğunu içeren bir yapıda olmalıdır (38). Stafilokokların birçok farklı suşlarının bulunması da, bu etkenlere karşı aşılamaların bir dezavantajıdır (26).

Yeterli düzeyde antikor ve immunité sağlayabilmek için, aşılarda tekrarlanan dozlar gereklidir. Bazı olgularda yinelenen enjeksiyonlar duyarlılığı arttırıcı bir etki de yapabilir. Keza aşılama, aynı mikroorganizma ile enfekte meme bölümlerinde akut mastitislerin şekillenmesine yol açabilir. Yine sağlam meme bölümleri enfekte olduklarında artan bir yangısal tepki görülebilir (38).

Stafilokoklara karşı geliştirilmiş Lysigin® isimli bir aşı bulunmaktadır. Bu aşı aseptik olarak im yoldan 5 ml uygulanmalı, 14 gün sonra aynı dozda tekrarlanmalıdır. 5 - 6 ay ara ile aynı doz tekrar edilmelidir. Aşılama düvelerde 6 - 12 aylık iken ve doğumdan 3 - 6 hafta önce iki kez yapılmalıdır. İnekler ise, doğumdan 3 - 6 hafta önce ve doğumdan sonra 4 - 5. aylarda aşılanmalıdır. Dikkat edilmesi gereken noktalar, aşılamalarda nadiren de olsa anaflaksi şekillenebilmesi, aşı flakonu açıldıktan sonra tamamının kullanılması ve ineklerin aşılamadan sonra 21 günden önce kesilmemesidir (26).

Koliform etkenler özellikle *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus agalactiae* mastitislerinin kontrol altında tutulduğu sürülerde, çoğunlukla laktasyonun başında ve sonunda klinik formda karşımıza çıkmaktadır. *Escherichia coli*'ye karşı Pili Shield® isimli bir aşı geliştirilmiştir. Bu aşı ineklere kuru dönemde 2 ml im yapılır ve yılda bir tekrar edilir. Uygulama bölgesinde şişkinlik olması ve ineklerin 60 gün içinde kesilmemesi, dikkat edilmesi gereken noktalardandır (26).

İneklerde *Streptococcus agalactiae* ve *Streptococcus dysgalactiae*'ya karşı yapılan aşılamalar ile de bu etkenlere karşı bağışıklık kazanılmaktadır. Sonuçların tatmin edici

olmaması nedeniyle, korunmada daha çok bilinen korunma yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir (26).

Arcanobacterium pyogenes'in neden olduğu mastitislerin sağaltımı amacıyla *Arcanobacterium pyogenes* toksoidleri, enfeksiyonun şiddetini azaltmak amacıyla önerilmektedir (26).

Mycoplasma agalactiae'ya karşı aşılama pratik olmamaktadır. Bu tür bakterilerin oluşturduğu mastitislerden korunmak için, hijyen kurallarına uyulması, enfekte ineklerin kesime sevki en iyi yoldur (26).

Mastitislerin etiyolojisinde polimikrobiyolojik etkenlerin rol oynaması, korunmak için karma aşılarda geliştirilmesi zorunluluğunu doğurmuştur. Kombine aşılarından Lactovac®; *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes*'e karşı, Mastivac® yine aynı etkenlere karşı, Hipramastivac® ise; *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Arcanobacterium pyogenes*'e karşı etkili aşıdır (26, 34).

Lactovac® koruyucu amaçlı olarak sc yolla 15 ml uygulanmakta ve ilk enjeksiyondan 15 gün sonra aynı dozda tekrar edilmektedir. Sağaltım amaçlı ise; ilk uygulama 20 ml, ikinci 15 ml ve üçüncü enjeksiyon 15 ml olacak şekilde 3 - 4 gün aralıklarla sc yolla uygulanmalıdır. Bu aşı gebe ineklerde de kullanılabilir. Kortikosteroidler gibi immüdepresör ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır (26).

Mastivac®, boyun bölgesine, ilk uygulamada sc yolla 5 ml yapılır ve 15 gün sonra ikinci uygulama aynı dozda tekrarlanır. Gebe düvelerde gebeliğin 7. ayında 15 ml ve 15 gün sonra 5 ml yapılmalıdır. Hipramastivac®, ilk doz düvelere 7 ay gebe iken 3 ml, ikinci uygulama 4 hafta sonra aynı dozda daha sonra, her 6 ayda 3 ml olarak aşılamaya devam edilir. Bu aşının özelliği, laktasyonda ve gebeliğin her döneminde güvenle uygulanmasıdır (26, 34).

2.7. Mastitis Sağaltımında Temel İlkeler

Mastitis sağaltımında ideal hedef, patojen mikroorganizmaların bulunduğu bölgede, uygun ilacın optimal konsantrasyonlarını yeterli bir süre sabit tutarak, patojeni eradike etmek olmalıdır. Bu anlamda; etkin ilaç seçimi, enfeksiyon bölgesinde sağaltım için yeterli ilaç yoğunluğunun sağlanması, sağaltımın yeterli sürede uygulanması ve endike durumlarda yardımcı ve koruyucu sağaltım uygulamaları temel prensiplerdir (26, 38).

Sağaltım sonrasında iyileşmenin değerlendirilmesinde; klinik, mikrobiyolojik, nitel ve nicel kriterler göz önünde bulundurulur. Buna göre klinik iyileşme; memedeki lokal ve inekteki genel semptomların ortadan kalkmasını, mikrobiyolojik iyileşme; etkenin memeden elimine edilmesini, nitel düzelme; sütün hücre sayısının azalmasını ve nicel iyileşme ise; süt veriminin normale dönmesini ifade eder (38).

Mastitis sağaltımında kullanılan ilaçlar bakterisid ve bakteriyostatik ilaçlar olarak gruplandırılmaktadır. Bir antibiyotiğin klinik etkinliği, o antibiyotiğin antibiyotik duyarlılık testi (ADT) sonuçları ve klinik verilerin birbirine uyumlu olduğu oranda artar (26). İn vitro olarak etkili bulunan bazı antibiyotikler, in vivo olarak beklenen başarıyı gösteremezler. Bu başarısızlığın en önemli nedenlerden biri, memede oluşan doku değişiklikleri sonucu ortaya çıkan yangısal ürünlerin, antibiyotikleri inaktive etmesidir (26, 38). Bu durum ayrıca;

- Örnekleme sırasındaki bulaşma nedeniyle yanlış tanı konulması,
- Bakterilerin bulunduğu bölgede yeterli antibiyotik yoğunluğunun yeterli sürede sağlanamaması,
- Meme sekresyonunun asiditesinin antibiyotiği etkisiz hale getirmesi,
- Meme lobunda antibiyotiğin proteince bağlanması,
- Antibiyotiğin hızlı bir şekilde yıkıma uğraması,
- Kombine edilen antibiyotiklerin birbirlerini inaktive etmesi,
- Kalsiyum gibi minerallerin bazı antibiyotiklerin etkisini antagonize etmesi gibi faktörler nedeniyle de şekillenebilir (38).

Pek çok enfeksiyöz hastalıkta olduğu gibi mastitislerde de klinik etkinliğin saptanması güçtür. Bunun nedeni ise, antibiyotiklere duyarlılık açısından, sürüler arasında, hatta sürü içerisindeki benzeri vakalarda dahi, hastalığın gelişimindeki fizyopatolojik farklılıklar nedeniyle, büyük varyasyonlar olmasıdır (26). Sağaltımın başarısı, enfeksiyonu oluşturan mikroorganizmaların tipi, enfeksiyon bölgesinin yeri, meme dokusunda fibröz bir doku olup olmaması (fibröz doku mevcudiyeti, etken ile verilen ilaç arasında bir engel oluşturur), memenin şişliği ve ödemin derecesi (şiddetli ödem meme içine ilacın yayılmasını engeller) ile ilacın ve taşıt maddesinin fizikokimyasal yapısı nedeniyle değişiklik göstermektedir. Bir antibiyotiğin farmakokinetik özelliklerinin anlaşılması, bu ve benzeri güçlüklerin aşılmasında önemlidir. Mastitis sağaltımında kullanılan antibiyotikler genellikle zayıf organik asit veya bazların tuzları ya da amfoterik özellikteki maddelerdir. Antibiyotiklerin yağda çözünürlük ve iyonizasyon dereceleri meme bezinin farklı dokularında ve bölümlerinde dağılım ve kalma sürelerini belirlemektedir. Kullanılan ilaçların, içinde eritildikleri taşıt maddeleri de önemlidir. Sulu ve yağlı süspansiyonlar meme içinde aynı çabuklukta yayılırlar. Oysa sulu

süspansiyonlar alveollerde, yağlı olanlar ise kanallarda daha fazla antibiyotik yoğunluğu sağlar. Bu nedenle sulu süspansiyonların memede daha kolay yayıldığı ve alveollerde yeteri kadar yoğunluk sağladığı, bu nedenle kronik streptokok ve stafilokok mastitislerinde kullanımlarının bir avantaj olacağı kanısı doğmuştur (26, 38).

Mastitis sağaltımında kullanılacak antibiyotiklerin ideal özellikleri şu şekilde sıralanmıştır;

- Minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) düşük olmalıdır,
- Antibiyotiğe karşı direnç (rezistans) şekillenmemelidir,
- Enjeksiyon bölgesinden yüksek biyolojik yararlanılabilme gücü olmalıdır,
- Serum proteinlerine düşük oranlarda bağlanmalıdır,
- Kan serumunda zayıf baz ya da iyonize olmamış şekilde kalabilmelidir,
- Membranları geçebilmesi için yeterli ölçüde yağda çözünebilmelidir,
- Yarılanma ömrü uzun olmalıdır,
- Meme dışındaki organlarda birikmemelidir,
- Sistemik veya lokal irkiltici özellikte olmamalıdır,
- Taşıyıcı maddelerinden kolaylıkla ayrılabilmelidir,
- Sütte birikmemeli ve sütle atılma süresi kısa olmalıdır.
- Kuru dönemde kullanılacak antibiyotikler ise ek olarak, meme içindeki aktivitesini üç hafta devam ettirebilmeli ve tek doz uygulama yeterli olabilmelidir (38).

Çoğunlukla meme bezinin lokal enfeksiyonu şeklinde görülen klinik mastitisler nadiren sistemik bir hal de alabilmektedir (21, 52). Sistemik mastitis sağaltımı için kullanılacak, iyi bir antibiyotik, kandan süte etkin yoğunluklarda geçebilmelidir. Başarılı bir meme sağaltımı için, etken maddenin süte ve buradan da memenin kanal epiteline geçmesi gereklidir. Bu şartlar sağlandığında MİK'e eşit ve yüksek etken madde konsantrasyonlarına erişilebilir (26). Parenteral ve İS kullanılan antibiyotikler, süte ve kana geçiş özelliklerine göre (Tablo-7'de) sınıflandırılmıştır.

(26) **Tablo-7** Antibiyotiklerin dağılım özelliklerine göre sınıflandırılması (Baştan, 2007)

İYİ DAĞILIM GÖSTERENLER	
Parenteral Uygulama	İS Uygulama
Eritromisin	Eritromisin
Tilozin	Tilozin
Spiramisin	Spiramisin
Linkomisin	Linkomisin
Florofenikol	Florofenikol
Tiamfenikol	Tiamfenikol
Enrofloksasin	Enrofloksasin
Norfloksasin	Norfloksasin
Penethamat	Penethamat
Rifampisin	Rifampisin
Trimethoprim	Trimethoprim

ORTA DERECEDE DAĞILIM GÖSTERENLER	
Parenteral Uygulama	İS Uygulama
Ampisilin	Oksitetrasiklin
Amoksisilin	Sülfadimidin
Sülfadoksin	Penisilin G
Sülfadimidin	Kloksasilin
Penisilin G	Sefalotin
Kloksasilin	Sefapirin
Sefalotin	Seftiofur
Sefapirin	Sefoperazon

ZAYIF DAĞILIM GÖSTERENLER	
Parenteral Uygulama	İS Uygulama
Sefaleksis	Dihidrostreptomisin
Seftiofur	Neomisin
Sefoperazon	Gentamisin
Vankomisin	Spektinomisin
Dihidrostreptomisin	Polimiksin B
Neomisin	Kolistin
Gentamisin	

Meme içi enfeksiyonların eliminasyonunda, antibiyotiklerin dağılım özelliklerine göre uygulama yapılmalıdır. Sağaltım yaklaşımları, genelde enfeksiyonun geçici klinik iyileşmesini sağlamakla birlikte, bilinçli ya da bilinçsiz olsun sahada kullanılan antibiyotiklere karşı dirençli bakteri suşlarının gelişimi de sağaltım için ayrı bir olumsuz faktördür (26).

Mastitis kontrolünde, hemen hemen tüm mastitis tiplerinde penisilin kullanılıyor olması da benzeri bir problemdir. Penisilin ile İS antibiyotik sağaltımı 1948'den bu yana devam etmektedir. Buna karşın, penisilin dirençli stafilokoklar ise her geçen gün artan bir problem olmakta, dolayısıyla diğer antibiyotiklerin kullanımı daha da gündeme gelmektedir (28).

Bununla birlikte, hafif mastitis olgularında oksitosin enjeksiyonu ile sık sağım (2-3 saat ara ile günde 6-8 kez) da bir sağaltım seçeneği olarak düşünülebilir. Bu şekilde, sütte antibiyotik kalıntısı ve ilaç masrafları nedeniyle şekillenecek ekonomik kayıp da önlenmiş olunur. Sık sağım oksitosin enjeksiyonundan sonra yapıldığında, memenin derin dokularındaki sütün boşaltılmasına da yardımcı olur. Sütün buralardan uzaklaştırılması aynı zamanda toksinlerin de atılmasını da sağlayacaktır. Hafif olgularda, sık sağım ile *Escherichia coli*'ye bağlı mastitislerde % 90, streptokoklardan kaynaklananlarda % 20 - 25 ve *Staphylococcus aureus*'a bağlı gelişenlerde ise, % 15 - 20 oranında iyileşme görülebilmektedir. Endotoksemi ile birlikte seyreden mastitislerde ise, antibiyotik kullanımı pek etkili olmayabilir. Antibiyotik kullanılacaksa, daha çok bakteriyostatik etkili olanlar tercih edilmelidir. Bakterisid etkili olanlar, bakterilerin ölümüne yol açarak, endotoksemik şok tablosunu daha da ağırlaştırmaktadır. Bu nedenlerle, koliform grubu bakterilerin oluşturduğu mastitislerde parenteral antibiyotik ile sık sağım uygulaması beraber yapılarak, bakteri ve endotoksinlerin memeden daha süratli atılmasına çalışılmalıdır. Toksik şok olgularında, parenteral antibiyotik im yoldan değil damar içi (intravenöz-iv) yoldan uygulanmalıdır. Bu vakalarda oksitetrasiklin, ampisilin sodyum ve sulfanamidler tercih edilebilirler. Parenteral sağaltıma ek olarak, ampisilin ve sefalosporinler İS verilmelidir. Bunlara ilaveten antibiyotik seçimi veteriner hekiminin deneyimi ve daha önce etkili bulunduğu antibiyotiklere göre de değişebilmektedir. Akut ve perakut mastitislerin sağaltımında destekleyici sağaltım da mutlaka yapılmalıdır. Koliform grubu bakteriler tarafından salgılanan toksinler birçok organın fonksiyonlarını etkileyerek şoka neden olmaktadır. Genel dolaşımın zayıflaması, kan doku perfüzyonunun bozulması ve sonuçta dehidrasyon şekillenmesi durumuyla karşı karşıya kalınır. İleri derece dehidrasyonda 600 kg inek için 40 - 60 lt sıvı gereklidir. Bu amaçla poli-iyonik dengeli elektrolit sıvılar ve steroidal - nonsteroidal antiinflamatuvarlar, bikarbonat, A, E ve B grubu vitaminler ile selenyum gibi iz elementler ağızdan (peros-po) veya iv yolla verilmelidir. Sıvı sağaltımının amacı; bakteri toksinlerini sistemik dolaşımdan uzaklaştırmaktır. Özellikle koliform mastitislerin oluşturduğu mastitislerde hipoglisemi ve hipokalsemi tabloları da mevcuttur. Kan glikoz düzeyinin düştüğü durumlarda kan dolaşımı da zayıfladığından, meme savunma sistemi yetersiz kalmakta ve bakterileri öldürücü etkileri ortadan kalkmaktadır. Bu amaçla % 20'lik kalsiyum (Ca) solüsyonundan 500 ml ve % 50'lik dekstroz çözeltisinden ise 500 ml iv verilmelidir. Ca, toksinlerin karaciğerde detoksifikasyonu işleminde de etkili olmaktadır. Endotoksemi ve ciddi septisemi ile seyreden vakalarda bikarbonat açığı da oluşacağından, 150 - 250 gram bikarbonat 3,5 - 5 lt sıvı içinde verilmelidir. Yangıya bağlı doku

yıkımlanması sonucu ortaya çıkan doku mediatörleri denen maddeler, akut bozukların başlıca sorumlusu olup, bunların yapımının engellenmesi zorunludur. Bu amaçla, fluniksın meglumin veya alternatif olarak deksametazon sodyum sülfat da kullanılabilir. Kortikosteroidler ise sadece perakut toksik mastitislerde kullanılmalıdır. Kortikosteroidlerin tekrarlayan uygulamalarının immunsupresör etki yaptığı da unutulmamalıdır. Kortikosteroidlerin İS uygulamaları ise, memedeki şişliğin ve ağrının azaltılmasına, antibiyotiklerin meme dokusuna daha iyi penetrasyonuna ve memedeki toksik içeriğin atılmasına yardımcı olurlar. Bu sağaltımlara ek olarak antihistaminikler ve diüretiklerin kullanılması da düşünülmelidir. Diüretikler verilirken, hayvanın dehidrasyon durumu ile gebe olup olmadığı değerlendirilmelidir (26). Diğer yardımcı uygulamalardan; protein yapısındaki döküntülerin, kan pıhtısı ile fibrinlerin yıkımlanması ve inceltilmesi için proteolitik enzimlerin İS kullanılması, antibiyotiklerin daha etkin olmasını sağlar. Bu amaçla; tripsin (50 miligram (mg) dozdan 3 gün süreyle), streptodornaz (500 internasyonel ünite (IU) dozdan) gibi meme dokusuna zarar vermeyen enzimler kullanılabilir. Bakteriyel endotoksinler yangısal prostaglandinlerin salgılanmasına neden olduklarından, toksemi ile seyreden olgularda fluniksın meglumin kullanımına antiprostaglandin sağaltımı etkisiyle de başvurulabilir. Sağaltıma ek olarak, A vitamini 2.500.000 IU dozunda kullanılarak epitelyum rejenerasyona yardımcı olabilir (38). Tüm bu sağaltımlara ek olarak, ineğin havadar bir ortama alınması, altına bol ve temiz altlık konulması, temiz su ile kolay sindirilebilir kaliteli kuru ot verilmesi, karbonhidrat bakımından zengin gıdalarla beslenmesi, taze rumen içerikleri veya po ya da parenteral rumen uyarıcı ilaçların verilmesi de yararlı olacaktır (26, 38). Sağaltıma cevap vermeyen meme lobları ise, sistematik sorunlar giderildikten sonra, kimyasal mastitis oluşturularak köreltiler. Bu amaçla, % 3'lük gümüş nitrat ($AgNO_3$) 30-60 ml, % 5'lik bakır sülfat ($CuSO_4$) 20 ml, 1/2000'lik Acriflavin 150 ml İS infüze edilebilir. Çok şiddetli lokal tepki şekillenir ise, düzelineye kadar meme sık sık sağılarak boşaltılmalıdır. Tepki şekillenmez ise, meme 10 - 14 gün sonra boşaltılıp, ikinci bir infüzyon gerekebilir (38).

2.7.1. Laktasyonda Antibiyotik Sağaltımı

İneklerde laktasyon döneminde gözlenen klinik mastitislerin sağaltımında çoğu zaman antibiyotikler kullanılmaktadır (51). Antibiyotik sağaltımı; antibiyotiklerin meme başı deliğinden meme içerisine infüzyonla lokal olarak uygulanması, antibiyotiklerin parenteral yolla sistemik olarak uygulanması ya da aynı anda lokal ve parenteral yolla uygulanmaları şeklinde yapılabilmektedir (38). Lokal sağaltım en sık uygulanan yöntemdir (38). Bununla birlikte, özellikle meme dokusunun derin bölgelerine yerleşen kronik mastitislerde ile

semptomlar şiddetli ise perakut-akut klinik mastitis olgularında, lokal sağaltıma ilaveten mutlaka parenteral antibiyotik uygulaması da yapılmalıdır (26, 38).

Laktasyon döneminde yapılan sağaltımının temel amacı; mastitisin klinik semptomlarını ortadan kaldırmak, meme lobunda bakteriyolojik iyileşme sağlamak ve ineği normal süt verimine döndürmektir (26). Sağaltım sonrasında iyileşme kriterleri olarak; klinik iyileşme; inekteki genel ve memedeki lokal semptomların ortadan kalkması, mikrobiyolojik iyileşme; etkenin memeden elimine edilmesi (üç hafta sonraki kültürlerde üreme olmaması), somatik iyileşme (nitel düzelme); meme lobu sütünün SHS'nin düşmesi, nicel iyileşme ise; süt veriminin normale dönmesi anlamına gelmektedir (38).

Laktasyonda yapılan antibiyotik sağaltımlarında, sağaltımı takiben antibiyotikten arınma sürecinde antibiyotik kalıntısı içeren sütün, tam bir arınma şekillenene kadar üretimde kullanılmaması gerekliliği vardır. Satılabilir kalitede süt üretmek, dolayısıyla da laktasyon döneminde yapılan antibiyotik sağaltımları sonrasında sütte antibiyotik kalıntılarında kaçınmak oldukça önemli bir noktadır (26).

Tekrar tekrar klinik mastitis geçiren, kronik mastitisli, uzun süre SHS'si yüksek olan, sağaltımlara cevap vermeyen inekler ve iki veya daha fazla meme lobunda *Staphylococcus aureus* izole edilmiş inekler mümkünse yetiştiricilikten çıkarılmalıdır (26, 38).

2.7.1.1. Laktasyonda Meme İçi Antibiyotik Sağaltımı

İS sağaltım yöntemi, şiddetli yangısal tepkimeler olmayan, memede aşırı şişkinlik veya fibrozis bulunmayan mastitislerde etkili bir yöntemdir (26, 38). Yöntem, laktasyon döneminde şekillenen klinik mastitis olgularının sağaltımında uzun zamandır kullanılmaktadır. İS uygulamanın avantajı, sistematik uygulamaya oranla daha az antibiyotik konsantrasyonuna ihtiyaç duyulmasıdır. Buna karşın yöntemin yeterli bakteriyolojik iyileşme sağlayamaması ise, bir dezavantaj olarak gösterilmektedir. İS antibiyotik sağaltımı neticesinde klinik iyileşme gösteren meme lobları, bakteri taşıyarak sürüde portör görevi yapabilmektedir (26).

İS sağaltımının mastitisin perakut - akut formlarında başarısızlığının nedenleri şu şekilde sıralanabilir;

- Lokal ödem ve kanal sistemi tıkanıklıkları nedeniyle antibiyotiğin memede dağılım güçlüğü,
- Laktasyondaki İS antibiyotik sağaltımlarında, antibiyotik uygulanmış memelerin de asgari sağım zamanlarında boşaltılması gerekliliği nedeniyle antibiyotiğin memede uzun süre kalamaması,

- Meme dokusunda gelişen fibrozis odakları,
- Bazı bakterilerin fagositler içinde yaşayabilmesi,
- Antibiyotiklere karşı gelişmiş direnç,
- Antibiyotiklerin meme dokusundaki bazı maddelerle birleşmesi veya inaktive olmaları,
- Antibiyotiklerin meme savunma sistemini zayıflatmaları (26, 38).

İS uygulanan bir antibiyotiğin geçirdiği farmakokinetik değişiklikler başlıca üç aşamada gerçekleşir. Etken maddenin serbest kalıp dağılma aşamasında, meme başından perfüzyonla verilen ilacın farmasötik şeklinin parçalanarak etken maddesinin ayrılıp, sütün sulu ve yağlı bölümleri arasında dağılma kinetiğini kapsar. Böylece ilacın etken maddesi, meme parenkimi ve kanal sistemleri ile süt içeriğinde aşırı derecede seyrelir. Laktasyondaki hayvanlarda meme içi perfüzyonunu izleyen sağım sırasında etken maddenin % 90 - 95'lik bölümü sütle atılır. Bu nedenle tek dozda verilen etken madde, enfeksiyon bölgesine yeterince ulaşmadan ve etki edemeden önemli oranda kayba uğrar. Emilme, dağılma ve atılma aşamalarında; serbest kalan etken madde süt kanallarında terapötik konsantrasyonlara ulaşır. Etken maddenin meme içinde dağılımı, is sağaltım yönünden önem taşır. Böylece etken madde pasif difüzyonla sütün sulu bölümünü oluşturan hidrofilik bölüme, buradan da yağ içeriği bakımından zengin olan lipofilik bölüme geçer. Genelde iyonize olmayan ilaçlar daha fazla oranda yağlarda çözünerek, daha hızlı bir şekilde kandan süte geçebilirler. Bu durumdaki ilaçlar, meme içine uygulandıklarında da meme dokusunca emilerek hızla süte geçebilir. Düşük düzeylerde de olsa antibiyotiklerin çoğu süt proteinlerine bağlanır. Proteinlere bağlanma oranı yükseldikçe, in vivo antibakteriyel etkinlik azalır. Ancak bu durumdaki bağlı ilaçlar bir dereceye kadar depo görevi yapabilir. Terapötik etki aşamasında ise; etki noktasına ulaşan ilaç molekülünün patojen mikroorganizmalarla etkileşime girerek onları tümüyle yok etmesi ya da üremelerini durdurması ile ilgili süreçtir. Son aşamada ise, ilaç rezidüleri, 48 - 96 saat arasında değişen sürelerde, çoğunlukla sür aracılığı ile memeden atılırlar (38).

İneklerde mastitis olgularında tek başına İS sağaltım, streptokokal ve bazı koliform etkenlere bağlı mastitislerde etkili olmaktadır. Streptokok ve bazı koliform etkenlerin İS yolla sağaltılabilmelerinin nedeni, bu bakterilerin alveoler ve kanal epitelyum hücrelerine zayıf tutunmalarıdır. Bununla birlikte özellikle stafilokoklara bağlı mastitis vakalarında sadece İS sağaltım yetersiz olmakta, sistematik uygulama ile birlikte uygulanması gerekliliği bulunmaktadır (26, 38).

Antibiyotik seçimi yaparken, memedeki etkene spesifik, dar spektrumlu olanların tercih edilmesi gereklidir. Ancak, saha koşullarında etken izolasyon ve identifikasyonundaki zorluklar nedeniyle daha çok geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmaktadır (26).

2.7.1.2. Laktasyonda Parenteral Antibiyotik Sağaltımı

Laktasyonda parenteral antibiyotik sağaltımı özellikle, meme dokusunun derin bölgelerine yerleşen kronik mastitislerde endikedir. Ayrıca perakut-akut klinik mastitis olgularında, semptomlar şiddetli ise İS uygulamaya ilaveten mutlaka parenteral antibiyotik uygulaması da yapılmalıdır. Şiddetli vakalarda memedeki ödem nedeniyle antibiyotiğin memede yeterince dağılamaması ve İS uygulamayı takip eden sağımda süt ile birlikte antibiyotiğin de memeden boşaltılması nedeniyle özellikle stafilokoklara bağlı mastitis vakalarında sadece İS sağaltım yetersiz kalmaktadır (26, 38). Yüksek süt verimi olan ineklerin meme ödemeine genetik duyarlılığı yüksektir (89). İn vitro duyarlılık testlerinde mastitis etkeni bakteriye etkinliği saptanan antibiyotik, İS kullanıldığında etkili olmuyorsa; antibiyotiğin etken ile yeterli konsantrasyonda ve sürede temas etmediği düşünülmelidir. Parenteral sağaltım, İS sağaltıma oranla enfeksiyon bölgesinde daha yüksek antibiyotik yoğunluğu sağlamaktadır (26).

Parenteral sağaltım amaçlı kullanılacak antibiyotikler şu özellikleri taşımalıdır;

- Olası etkenlere düşük MİK'lerde etkili olmalı,
- Yağda çözünebilmeli,
- Zayıf organik baz özelliğinde olmalı ve kanda iyonize olmadan kalabilmeli,
- Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanmalı,
- Yarı ömrü uzun olmalı (12 - 24 saat),
- Meme dışındaki dokularda birikim yapmamalı,
- Sindirim sistemine geçmemelidir (26).

Parenteral sağaltım amacıyla son yıllarda, makrolid grubu antibiyotikler, kloramfenikol derivatları, florokinolonlar, tetrasiklinler, sulfanamid-trimethoprim kombinasyonları ve bazı penisilin esterleri kullanılmaktadır (26).

2.7.2. Kuru Dönemde Antibiyotik Sağaltımı (Kuru Dönem Sağaltımı)

Kuru dönem, ineklerde laktasyonun sona ermesinden, bir sonraki laktasyona kadar geçen süredir. Sütçü ineklerde doğumla birlikte başlayan laktasyon 300 gün civarında sürmelidir. İzleyen laktasyonda maksimum bir verim için 55 - 60 günlük bir kuru dönem gereklidir. Kuru dönem sürecinde memeler involü olurlar, dinlenme ve rejenerasyon süreci

geçirirler. Bu dönem sırasında meme alveolleri süt salgısını durdururlar (26, 38). İneklerde kuru dönem süresi bir sonraki laktasyonda maksimum süt verimini etkilemesi yönünden önemlidir. Özellikle de sürü ortalaması düzeyindeki kuru dönem süresi 60 günden sapan sürülerde, sürünün ortalama süt verimi de düşmektedir (51).

İneklerin kuruya çıkartılmasında aralıklı sağım, tam olmayan sağım, birden bire süttten çıkarma gibi değişik yöntemler uygulanabilir (26, 38). Aralıklı sağım yönteminde normalde günde iki kez sağılan inekler sadece bir defa sağılmaya başlanır. Daha sonra sağım araları iki günde bire, üç günde bire indirilir ve inek kuruya çıkana kadar bu şekilde devam edilir. Bu arada düşük enerjili yemler verilerek süt yapımı da azaltılmaya çalışılır. Yöntem zaman alıcı olduğu gibi, yeterli sonuç da vermeyebilmektedir. Tam olmayan sağımla kuruya çıkarma yönteminin ise bazı sakıncaları vardır. Bu yöntem, memelerde enfeksiyon etkenleri bulunuyorsa akut mastitislerin ortaya çıkışına sebep olur. Daha garantili diğer bir yöntemde; inek belirlenen buzağılama tarihinden sekiz hafta kadar önce 4 - 5 gün süreyle günde tek sefer sağılır. Günde üç sağım yapılıyorsa; sağım sayısı önce ikiye, sonra da bire indirilir. Son sağımda meme iyice boşaltılır, meme başları alkolle dezenfekte edilir ve olduğu gibi bırakılır. Memeler, sonraki birkaç günde toplanan süt salgısı ile şişer ve gerilir ise de çoğu zaman bu durum memeye zarar vermez. Çok aşırı şişen ve hayvana rahatsızlık veren memeler bir kere daha boşaltılarak önceki işlem tekrar edilebilir. Memeler 8 - 10 gün içinde giderek düzeler, küçülerek kuruya çıkarlar. Bu yöntemde ineğin yemini ve suyunu da kısıtlamaya gerek yoktur (38).

Sütçü inekler kuru dönemde de mastitise duyarlıdırlar (17, 38, 115, 116). Hatta kuru dönem, memelerin yeni enfeksiyonlara karşı en duyarlı olduğu dönemdir. Özellikle aktif involüsyon ve kolostrogenesis sırasında memelerde enfeksiyon şekillenme ihtimali yüksektir. Buna sebep olarak; laktasyonun sonunda sağılmayarak memede bırakılan sütün iç basınçla memeyi girmesi, meme başlarının kısmi dilatasyonu ve süt sızıntısı sonucu mikroorganizmaların memeye rahatça invazyonları gösterilmektedir. Bu enfeksiyonlar çoğunlukla kuru dönem boyunca memede kalıp, laktasyonun başlangıcında klinik mastitislere sebep olurlar (26, 38). Bu nedenle mastitis kontrolünde kuru dönem de son derece önemlidir. Sağmal inekler kuruya çıkarılırken meme içerisine uzun süre etkili antibiyotikler uygulanarak yapılan kuru dönem sağaltımı, mastitis kontrol programının kritik bir parçasını oluşturmaktadır (17, 18, 38, 51, 115, 116).

Laktasyon dönemindeki antibiyotik sağaltımları subklinik mastitisler üzerine yeterince etkinlik gösterememekte, diğer tedbirler yokluğunda asla mastitis insidensini düşürücü yönde etkin olamamaktadır (18, 26). Yüksek hücre sayısına sahip ineklerdeki laktasyon sağaltımları

sonrasında, SHS yönüyle ancak geçici ve zayıf bir etki sağlanabilmekte, süt verimi yönüyle ise herhangi bir etki sağlanamamaktadır. SHS'si yüksek veya otomatik sağım sistemlerinde tespit edilmiş şüpheli tüm meme loblarını laktasyon döneminde antibiyotiklerle sağaltım girişimleri mastitis açısından kalıcı değişikliklere neden olmamakta, ancak aşırı antibiyotik tüketimi ve sütteki antibiyotik rezidüleri nedeniyle büyük bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Bununla birlikte, patojenlerde antibiyotiklere karşı şekillenen direncin gün ve gün artmasına hizmet etmektedir (18, 40). Dolayısıyla laktasyon dönemindeki subklinik mastitisli ineklerin etkin bir sağaltım için kuru döneme çıkmaları beklenmektedir veya erken kuruya çıkartılma yoluna gidilmektedir (26).

Kuru dönem antibiyotik sağaltımlarında amaç; bir önceki laktasyonda şekillenmiş mevcut subklinik enfeksiyonları sağaltmak ve kuru dönemde memeyi yeni enfeksiyonlardan korumaktır (17, 18, 38, 115, 116).

Kuru dönem sağaltımının avantajları şu şekilde sıralanabilir;

- Laktasyona kıyasla bu dönemde sağaltım şansı daha yüksek olmaktadır. Bu duruma, uygulanan antibiyotiklerin meme içerisinde daha uzun süre ve yüksek konsantrasyonda kalması sebep gösterilebilir. Hayvan sağılmadığı için memede daha yoğun bir antibiyotik düzeyi sağlamak mümkündür (26, 38).
- Kurudaki memelerde enfeksiyonların eliminasyon şansı daha yüksektir. Özellikle *Staphylococcus aureus*'a karşı daha etkili bir sağaltım şansı vardır. Burada etkenlerin yüksek yoğunlukta antibiyotiklerle daha uzun bir süre birlikte olmasının yanı sıra involü olan memelerde antibiyotiklerin dokulara daha etkili bir şekilde penetre olmalarını da göz önünde tutmak gerekir (26, 38).
- Kuru dönem sağaltımı sırasında, bir önceki laktasyonda yıkıma uğrayan dokular yeni laktasyon başlamadan önce rejenere olabilir (26, 38).
- Kuru dönemde süt sekresyonu olmadığı için, ilaç rezidüsü sorunu da yoktur. Bu yüzden antibiyotikler lokal olarak daha yüksek yoğunlukta kullanılabilirler. Laktasyon sırasındaki sağaltımlarda ise, süt, antibiyotik rezidülerinden dolayı belli bir süre kullanılamamaktadır (26, 38).
- Kuru dönem sağaltımıyla yeni bulaşmalardan % 85 oranında bir korunma sağlanabilmektedir (38).
- Kuru dönem sağaltımı, takip eden laktasyon dönemine girişte ortaya çıkacak olan klinik mastitislerin insidensini azaltır. İneklerin ortalama % 50'si kuru döneme girerken subklinik mastitis taşımaktadırlar (38). Kuru dönemde

koruyucu / sağaltıcı bir uygulama yapılmadığı takdirde, bu memelerin % 60'ında laktasyona girişte klinik mastitisler şekillenebilir (26).

- Kuru dönem sağaltımı tüm meme lobları için yılda en az bir kere sağaltım şansı anlamına gelmektedir (38).

Kuru dönem sağaltımında, özellikle *Streptococcus agalactiae* mastitislerinde olmak üzere, streptokoklarla mücadelede başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Stafilokok ve koliform mastitislerinde ise daha düşük düzeyde bir başarı sağlanmaktadır (115, 117). Bununla birlikte, stafilokoklara ve çevresel streptokoklara bağlı subklinik mastitislerin laktasyon dönemindeki sağaltım başarısı % 10'dan düşüktür. En iyimser koşullarda, bu oran % 40 - 50 civarındadır (26). Bu nedenle, bu grup bakteriler nedeniyle şekillenen subklinik mastitisler kuru dönemde sağaltılmalıdır. Yine, en önemli mastitis etkenlerinden olan *Staphylococcus aureus* nedeni mastitislerin de laktasyon döneminde sağaltımları oldukça zordur. Özellikle de bakteriyolojik iyileşme sağlanması güçtür. Bunların laktasyondaki sağaltım oranları % 50'nin altındadır. İn vitro koşullarda etkin bulunan, laktasyonda İS uygulanan bir antibiyotik, sütte yeterli antibiyotik konsantrasyonu oluşursa da, sağaltım için *Staphylococcus aureus*'un bulunduğu derin parenşim bölgesinde yeterli konsantrasyon sağlanamamaktadır. Bu nedenle *Staphylococcus aureus* mastitislerinde kuru dönemde daha etkin bir sağaltım yapılabilmektedir (26, 38).

Staphylococcus aureus mastitislerinde şu noktalara dikkat edilmelidir;

- Klinik mastitislerde sağaltım, laktasyon döneminde is ve parenteral birlikte yapılmalıdır.
- Laktasyon döneminde sağaltım zordur, o nedenle subklinik mastitislerde kuru dönem sağaltımı tercih edilmelidir
- Bir inekte iki veya daha fazla meme lobunda *Staphylococcus aureus* izole edilmiş ise, sağaltım uygulanmamalı ve kesime gönderilmelidir.
- Daha önce klinik mastitis geçiren, kronik mastitisli, uzun süre SHS'si yüksek olan ve kuru dönem sağaltımına cevap vermeyen inekler kesime sevk edilmelidir (26, 38).

Kuru dönem sağaltımında kullanılan antibiyotiklerin özellikleri şunlardır;

- Kuru dönem sağaltımı yapmadan önce her zaman bakteri izolasyonu ve bakteri duyarlılık testleri gerekmeyebilir. Bu testler penisilinaz üreten stafilokoklar açısından önemlidir. Bu nedenle kuru dönem sağaltımlarında penisilinaz üreten bakterilere etkili dar spektrumlu (kloksasilin, sefalosporinler) antibiyotikler tercih edilmelidir. Geniş spektrumlu antibiyotikler pek tercih edilmezler.

- Kuru dönem preparatları meme dokusunda irritasyon, sekretorik dokularda yıkım yapmamalıdır. Ayrıca düşük konsantrasyonda Gram-pozitif bakterilere karşı etkili olan penisilin - streptomisin kombinasyonları tercih edilmelidir.
- Antimikrobiyel etki çok uzun sürmeli, 6 - 7 hafta süresince terapötik etki gösteren preparatlar tercih edilmelidir. Bu amaçla antibiyotiklerin taşıt maddesi olarak bitkisel yağlar tercih edilmektedir (Aluminyum monostereat gibi).
- Bu preparatlar inek kuruya çıkartılırken memeye bir defa uygulanmalıdır. Tekrarlayan uygulamalar doğum sonrasında sütte antibiyotik kalıntısı bulunması açısından risk taşımaktadır.
- Kuru dönem sağaltımı uygulanan inekler uygulamadan bir ay sonrasına kadar kesilmemelidirler.
- İnek erken doğum yaparsa süt kullanılmamalıdır (26).

Mastitis mücadelesinde, kuru dönem sağaltımı ve TD'nin birlikte uygulandığı programlar, tek başına kuru dönem sağaltımı veya tek başına TD uygulanan programlara nazaran daha başarılı sonuçlar vermektedir (115). Streptokokların neden olduğu subklinik mastitislere karşı, sağım hijyenine dikkat edilmesi beraberinde, kuru dönem sağaltımı ve TD ile % 89 - 98 oranında başarı sağlanmaktadır (26). Özellikle, *Streptococcus agalactiae* mastitislerinin kontrolü ve önlenmesinde kuru dönem sağaltımı ile birlikte sağım sonrası TD uygulamalarıyla büyük başarılar elde edilmekte (10), koliform enfeksiyonlarında ise başarı sağlanamamaktadır (58). Kuru dönem sağaltımları ve TD uygulamaları neticesinde özellikle *Streptococcus agalactiae* ve *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarının kontrol altına alınabilmesi karşısında, bilhassa erken laktasyon döneminde karşılaşılan çevresel bakteriler nedeniyle şekillenen meme enfeksiyonları ön plana çıkmaya başlamış, problem bu yöne meyil etmiştir (58).

Sürüdeki tüm ineklerin bütün meme loblarına kuru dönem sağaltımı uygulanması bütün enfekte meme loblarına ulaşma şansı sağlamaktadır (38). Bununla birlikte sağaltımın bir diğer amacı ise memeleri kuru dönemde yeni enfeksiyonlardan da korumaktır. Bu nedenlerle özellikle mastitis problemlili sürülerde tüm sağmal inekler kuruya çıkarılırken kuru dönem sağaltımı yapılır (17, 26, 38, 115, 116). Laktasyonun ilk aylarında *Staphylococcus aureus* ve KNS enfeksiyonlarına sık rastlanır. Problemin yaygın olduğu özellikle de kontagiyöz özelliğe sahip (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*) bakterilerin saptandığı sürülerde, ayrıca sürü bazında memelerin % 15'i enfekte olan veya tank sütü SHS'si 400.000'den yüksek olan sürülerde tüm hayvanlara kuru dönem sağaltımı uygulanmalıdır (26).

Son zamanlarda özellikle Norveç'teki bazı araştırmacılar tüm ineklerin rutin kuru dönem sağaltımını sorgulamakta, sadece subklinik enfekte ineklerin sağaltımı şeklindeki seçici kuru dönem sağaltımını önermektedirler (17, 18, 116). Bu şekilde sağaltım maliyetlerinin azalması bir avantaj olarak düşünülse de, seçici kuru dönem sağaltımının uygulanabilmesi için enfekte memelerin önceden bakteriyolojik muayeneler ile, duyarlı memelerin özel yöntemler ile tespiti gereklidir (17, 38). Bu durum sağaltımın ekonomik avantajını ortadan kaldırmaktadır. (17).

Mastitis vakalarında bakteriyolojik muayene, kuru dönem sağaltım planı ve diğer sürü içi kontrol mekanizmaları için zorunlu kayıt anlamına gelmektedir (17). Bu tespitte klinik mastitis kayıtları, CMT sonuçları, SHS gibi yangı parametrelerine göre farklı kriterler de kullanılabilir (17, 38). Ancak son iki kritere göre yapılan uygulamalarda enfekte memelerin % 20 - 40'ına ulaşılamayacağı göz önünde tutulmalıdır (38). Seçici kuru dönem sağaltımının diğer bir dezavantajı ise; yalnızca enfekte meme loblarının sağaltıldığı sürülerde yeni enfeksiyonlar açısından büyük bir risk ortaya çıkmasıdır. Kuru dönem sağaltımı memeleri kuru dönemde yeni enfeksiyonlardan da korumaktadır (17, 26, 38, 115, 116).

İS antibiyotik uygulaması şeklinde yapılan rutin kuru dönem sağaltımına alternatif olarak, sistematik antibiyotik uygulamaları ile kuru dönem sağaltımı da gündeme gelmiş, ön çalışmalarında iyi etkinlikler sağlanmış ancak, geniş saha çalışmalarında sistematik uygulamaların İS antibiyotik uygulamalarından daha iyi sonuçlar vermediği ortaya konulmuştur (18).

Kuru dönem sağaltımının birçok avantajı bulunmaktadır. Ancak, mastitis kontrol programlarında yalnızca bu uygulama ile başarılı olmak mümkün değildir. Kuru dönem sağaltımının yanı sıra, sağım hijyeni ve tekniğine özen gösterilmez, sağım sonrası TD uygulamaları yapılmaz ise, bir çok meme bölümünde yer alan etkenler reenfeksiyon oluşturabilirler (38).

Hayvanlarda antibiyotik kullanımını kısıtlama ihtiyacı karşısında, kuru dönemdeki meme içi enfeksiyonların önlenmesi amacıyla antibiyotik sağaltımına alternatif yeni uygulamalar da gündeme gelmiştir (116). Kuru dönemde yeni meme içi enfeksiyonların şekillenmesinde meme başı kanalı açıklığı büyük bir öneme sahiptir. Kuru dönemde, meme başı kanalında doğal bir keratin plak şekillenmesi ile kapanma olmakta, bu ise her zaman ideal şekilde gerçekleşmeyebilmektedir. İdeal kapalı meme loblarında yeni meme içi enfeksiyon şekillenme ihtimali 1,8 kat daha düşük bulunmuştur. Dışarıdan film bariyeri oluşturan, bu şekilde meme başı uç kısmını kapatan ticari preparatlar (DryFlex[®], Stronghold[®]) bir çok ülkede bu amaçla kullanılmaktadırlar. (51). Son yıllarda yine bu amaçla, inekler

kuruya çıkarılırken meme başı içerisine sıkılan, içeriden kapayıcı meme başı tıkayıcıları da kullanılmaya başlanmıştır (17, 51). Parafin yapılı bizmut subnitrat bazlı meme başı tıkayıcılarında streptokoklar tarafından oluşturulan çevresel mastitislere karşı kuru dönem antibiyotik sağaltımına benzer bir etkinlik saptanmıştır (17).

Nonantibiyotik diğer bir antibakteriyel madde lacticin 3147 ise *Lactococcus lactis* tarafından üretilen geniş spektrumlu bir bakteriyosindir. Deneysel modellerde lacticin 3142 içeren meme başı tıkayıcıların diğerlerine göre belirgin derecede daha koruyucu olduğu ortaya konulmuştur (116). Ticari meme başı tıkayıcı ürünler henüz yeterince yaygınlaşmamıştır. Etkinliklerini ve kuru dönem yönetiminde güvenilirliklerini test etmek için çok daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (17). Öte yandan, kuru dönemde nonantibiyotik formülasyonların kullanılması, antibiyotiklere bağımlılığı önemli düzeyde azaltmaktadır. Bu anlamda, sublinik mastitisli enfekte ineklerin kuru dönemde uzun süre etkili antibiyotiklerle sağaltılması, enfekte olmayan inek ve meme bezlerinin ise normal veya lacticin 3142 içeren meme başı tıkayıcıları kullanarak yeni enfeksiyonlardan korunması şeklinde bir yaklaşım da uygulanabilir (116). Yeni Zelanda'da kuruya alma esnasında yalnızca SHS'si 150.000/ml'nin altında olan meme loblarına meme başı tıkayıcıları uygulanmaktadır (51).

2.8. Mastitiste Antibiyotik Harici Sağaltım Yaklaşımları

1980'li yıllarda, immunmodülatör ve terapötik etkileri göz önünde tutularak, mastitis sağaltımında sitokinlerden faydalanılabileceği gündeme gelmiştir. Bu anlamda, deneysel *Escherichia coli* modellerinde ve saptanmış *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarında rekombinant interferon- γ ile pozitif etkiler saptanmış, interleukin-1 β ve tümör nekrozu faktörü-alfa (TNF- α)'nın bazı antibiyotikleri in vitro olarak potansiyelize ettikleri saptanmış, diğer sitokinlerde ise benzeri pozitif etkiler gözlenmemiştir. Sitokinlerin dezavantajları; yan etkileri, etki sürelerinin kısalığı ve etkinliklerinin yalnızca koruyucu yönde olmasıdır (18).

Nisin ve lizostafin gibi antibakteriyel proteinler ise; Gram-pozitif etkenler nedeniyle şekillenen mastitislerde nontoksik maddeler olarak etki göstermektedirler. Lizostafin - murinlerde (fare opossum) -deneysel *Staphylococcus aureus* mastitislerinde, faydalı koruyucu etkiler göstermiştir. Yine sütün bir glikoproteini olan laktoferrin ise, tek başına veya antibiyotiklerle kombine edildiğinde, özellikle Gram-negatif mastitis patojenlerine karşı in-vitro antibakteriyel etkinlik göstermektedir. Bu maddelerin etkinliklerinin antibiyotikler ile birlikte kullanıldıklarında ortaya çıkması ise, nonantibiyotik sağaltım yaklaşımları olma özelliğine aykırıdır (18).

Probiyotik bir bakteri olan *Lactococcus lactis*'in, subklinik mastitislerde sağaltım amacıyla kullanılması yan etkiler beraberinde başarılı sonuçlar doğurmamış, immunmodülatör *Propionibacter acnes* parenteral enjeksiyonlar sonrasında kronik *Staphylococcus aureus* mastitislerinde hiçbir etki göstermemiştir. Çin'de ilaç yapımında kullanılan, immunmodülatör etkili bir çeşit kök olan *ginseng* kronik *Staphylococcus aureus* mastitisli ineklerde kullanılmış, bu maddenin kandaki fagositer hücrelerde bazı etkileri ortaya konulmuştur. Ancak, *ginseng*'in hayvanlarda sağaltım amaçlı kullanılabilişliliği tartışma konusudur (18).

Ozon terapi ise; Japonya'da Ogata ve Nagahata tarafından (42) akut klinik mastitislerde denenmiştir. Umut verici sonuçlar alınan ozon terapi, sütte kalıntı bulunmaması nedeniyle mastitis sağaltımında tamamıyla yeni bir yaklaşım olarak görülmektedir. Bu anlamda uygulanabilişliliğın ve gerçek etkilerin ortaya konulması açısından yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (18).

Dr Wiliam Frederick Koch tarafından peroksit'e benzer bir oksijenasyon maddesi olarak glyoxilide ile im yoldan uygulanmış ve Koch Sağaltımı adını almış bir mastitis tedavi yöntemi de vardır. Etkinliğı çok sayıdaki Michigan süt üreticisi tarafından da doğrulanan bu tedavi yöntemi ile British Columbia sütçü işletmelerinde oldukça iyi sonuçlar alınmıştır (35).

2.9. Oksidatif Sağaltım Yöntemleri ve Hidrojen Peroksit

2.9.1. Oksidatif Sağaltım Yöntemleri

Oksijenasyonun insanlarda ve hayvanlarda sağlık için esansiyel olduğı kabul görmüş bir gerçektir. Bu anlamda oksidatif sağaltım yöntemleri de, birçok farklı alanda kullanımları her geçen gün artarak yaygınlaşmış yöntemler halini almıştır (35).

Hiperoksijenasyon amaçlı oksidatif sağaltım yöntemleri genel olarak doğal ve nontoksik yöntemler olarak tanınmakta ve oksimedikal terapi (oxymedicine), oksidatif terapi, biyo-oksidatif terapi veya oksidoloji isimleriyle bilinmektedir. Bu sağaltım yöntemlerinde hiperoksijenasyon ajanı olarak çoğunlukla H_2O_2 (35) ile diğeri yaygın ajanlar; germanium sesquioxide ve ozon kullanılmaktadır (118).

Birçok hastalık vücuttaki oksijen eksikliğı nedeniyle şekillenmektedir. Oksijen düşük seviyelere indiğı zaman tam olarak metabolize edilemeyen bileşiklerin oluşması nedeniyle vücutta toksin birikimi şekillenir (118). Yaralardaki bakteriler oksijen tüketerek, doku gelişimi bozulan hasarlı dokulardaki oksijen düzeyini sıfır noktasına kadar düşürürler. İyileşmeyen, büyüyen yaraların, ülser ve apselerin şekillenmesi ve ağrı ve şişkinliğe neden olan yangıların ortaya çıkması bu durumla ilişkili bakteriyel enfeksiyon sonuçlarıdır (33).

Patojen mikroorganizmalar düşük oksijen düzeyinde de hızlıca üreyebilir ve ciddi hastalıklara neden olabilirler. Oksidatif sağaltım yöntemleri ile arttırılan oksijen düzeyi mikroorganizmadan çok hasta için gereklidir. Hiperoksijenasyon ajanları oksijen düzeyini normal seviyelere yükselterek sistemdeki debrisin uzaklaştırılmasına yardımcı olur. Oluşan serbest radikaller toksinleri yıkımlar ve tam metabolize olmamış veya oksidize maddeleri karbon dioksit ve suya dönüştürerek hücrelerdeki ve kan dolaşımındaki toksinleri uzaklaştırır. (118). Oluşan serbest radikaller vücut tarafından aynı zamanda birçok ciddi hastalıkla ilişkili bakteri, virüs, mantar, maya ve bir kısım parazitleri öldürmede de kullanılmaktadır (118, 119).

Oksijen seviyesi düşük olduğu zaman biriken hidrojenin, oksijen gereken fonksiyonları azaltan etkileri nedeniyle anabolik asidoz durumu ortaya çıkar. Anabolik ürünlerin artışı organ ve dokularda konjesyona neden olur. Oksidatif sağaltım yöntemleri ile elde edilen yeterli oksijen düzeyi sağlık için gerekli pH düzeyinin oluşturulması ile ilişkili vital enerjiyi de sağlamaktadır (118).

2.9.2. Hidrojen Peroksit

H_2O_2 , kimyasal olarak ilave oksijen molekülü içeren su olarak bilinmektedir. Doğada özellikle yağmur ve kar suyunda, taze meyve ve sebzelerde bulunmaktadır (120). Katalitik ortamlarda su ve oksijene dönüşmektedir. Vücutta da, hücrelerdeki katalaz enzimi ile, zararsız oksijen ve suya dönüştürülmektedir (14, 20, 119, 121). Mastitisli sütlerde mevcut yangı nedeniyle katalaz enzimi aktivitesinde artış şekillenmektedir (122). Mastitisli sütlerdeki katalaz miktarı artışından yola çıkarak; katalaz ve H_2O_2 arasındaki ilişki prensibiyle, süte H_2O_2 ilavesi neticesinde oluşan oksijen miktarı saptanarak katalaz aktivitesinin tayini gerçekleştirilebilmektedir (20).

H_2O_2 , vücutta ise; hemen hemen tüm hücrelerde doğal olarak üretilen (119, 120, 123), membran transportunda, hormonal mekanizmalarda, termogeneziste, immun sistemin regülasyonu ve stimülasyonunda, enerji üretiminin regülasyonunda, ve benzeri birçok önemli metabolik fonksiyonda görev alan, yaşam için esansiyel bir metabolittir (119). Yüksek düzeylerde kolostrumda olmak üzere anne sütünde dahi bulunmaktadır (120). H_2O_2 'nin oksijen düzeyini arttırıcı etkisi oksijen üretmesinin yanı sıra, oksidatif enzimleri uyarmasıyla da ilişkilidir (119).

H_2O_2 'nin iyi bir jermisid aktiviteye sahip hazır stabil formülasyonların oluşturulması ise kullanımını hızlı bir şekilde dikkat çekici hale getirmiştir (33).

İçme sularının dezenfeksiyonunda da kullanılan H_2O_2 mikroorganizmaları yine oksijen molekülü ve suya dönüştüğü reaksiyon ile inaktive etmektedir (124).

H₂O₂'nin % 1,5 – 3 'lük solüsyonları yüzey dezenfektanı olarak ve/veya yara temizliğinde medikal sahada yaygın olarak kullanılmaktadır (118).

Beşeri hekimlikte H₂O₂ ile oksidatif sağaltım yönteminde, oksidatif detoksifikasyon, hipoksik dokuların oksijenizasyonu ve immun sistemin stimülasyonu amacıyla farklı birçok hastalıkta iv infüzyonlar şeklinde yapılmış olan tedavilerde; perivasküler, cerebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklarda, aritmilerde, amfizemde, astımda, kanserde, multiple sclerozis vakalarında, romatizmal artritiste, parkinsonda, migrende, baş ağrısında, allerji ve ağrılarda özel faydalar sağlanmıştır (125, 126). Benzer şekilde spesifik streptokoklar tarafından meydana getirilen mental rahatsızlıkların da H₂O₂ ile sağaltılabildiği bildirilmiştir. Neoplazmalardaki aerobik respirasyon düzeyinin normal seviyelerin altında olduğu ve kanser hücrelerinin hipoksik şartlarda daha iyi gelişim gösterdiği varsayımıyla, kanser sağaltımında da po ve/veya iv yollardan H₂O₂ solüsyonları uygulanmıştır. Po uygulanmasının arthrit ve sindirim sistemi tümörlerinin yıkılmasında olduğu kadar, vücuttaki oksijen düzeyini arttırarak genel iyileşme ve sağlığın sürdürülmesi anlamında da faydalı olduğu bildirilmiştir. Beşeri hekimlikte yine diş kanallarının irrigasyonunda ve bazı gingivitis formlarının sağaltımında da H₂O₂·den yaygın bir şekilde faydalanılmaktadır (118).

Yine faydalarından ötürü yüz ve cilt temizliğinde, detoks ve yenilenme amacıyla vücut banyolarında, sağlık için ayak banyolarında H₂O₂·den yararlanılmaktadır (118, 119). Gıdaların H₂O₂ ile yıkandıktan sonra yenmesi şeklinde genel tavsiyeler de mevcuttur (118). Benzer şekilde H₂O₂'den sebze ve meyvelerin tazeliğinin daha uzun süre korunması için, raf ömrünü arttırmada da yararlanılmaktadır. Yine mutfak dezenfeksiyonunda, ev veya bahçe bitkilerinin sulanmasında ve insektisid sprey olarak da kullanılmaktadır. H₂O₂·den ağız sağlığı ve diş temizliğinde de yararlanılmaktadır (119). H₂O₂'nin süt ve çiğ süt kaymağı için koruyucu olarak etkin kullanımını bildiren kaynaklar da mevcuttur (119, 127).

Sağaltımlarda ve uygulamalarda H₂O₂'nin % 30 - % 35'lik mevcut solüsyonları tercih edilmiş, kullanılan solüsyonlar bu konsantrasyonun dilüsyonu ile elde edilmiştir (118, 119).

Günümüzde geleneksel ve modern hekimlikte kullanılan, bakteriyel enfeksiyonlardaki etkinliği ispatlanmış bal'ın bu etkileri de öncelikle içeriğindeki antibakteriyel ajan H₂O₂ ile ilişkilendirilmiştir (33, 128).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. İnekler

Çalışma materyali, Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Araştırma Uygulama Merkezi sığırcılık ünitesi çiftliği ile süt sığırı yetiştiriciliği yapan özel bir çiftlikteki sağmal inekler içerisinde oluşturuldu. Çiftliklerde tekrarlanan sürü taramalarında tespit edilen mastitisli inekler içerisinde, çalışma kriterlerine uygun bulunanların, kriterlere uygun meme lobları çalışmaya alındı.

Tekrarlanan sürü taramalarında tespit edilen mastitisli ineklerden; önceki 6 haftalık süreç içerisinde mastitis veya herhangi bir hastalık nedeniyle medikal sağaltım uygulanmış inekler, sistematik generalize hastalık bulgusu gözlenen inekler ve doğum sonrası 2 haftalık süreç veya 6 aylıktan ileri gebelik süreci içerisindeki inekler çalışmaya alınmadı. Diğer ineklerde ise; günlük takriben 3 litreden daha az süt alınan atrofik meme lobları ile iyileşme sürecindeki, meme ve/veya meme başına ilişkin operatif sağaltım uygulanmış meme lobları çalışmaya alınmadı. Bu tespitler; muayenelere, gözlemlere ve işletme kayıtlarıyla kontrol edilmiş anamnez bilgilerine göre yapıldı.

Çalışma materyali; Aralık 2007 - Ağustos 2009 arası dönemde, süreç içerisinde sayısı değişen takriben 100 adet sağmal inekten her bir ineğin tekrarlanan sürü taramalarında birden çok kez taranmasıyla temin edilmiş oldu. Bu süreçte, Holştayn ırkı 34 ineğe ait 100 adet subklinik mastitisli meme lobu çalışmaya alındı.

3.1.2. Ekipman

3.1.2.1. Teşhis Ekipmanları

3.1.2.1.1. California Mastitis Test Kiti

CMT; siyah renkli CMT küreği ve CMT ayıracı kullanarak yapıldı. CMT ayıracı; renk indikatörü bromkresol purpur (Lot:121825, Merck®), steril deionize su (Lot: DS2.290508, Bome®), noniyonik (% 2,5) ve anyonik (% >17,5) aktif madde içeren deterjan (By-prox, Bp®) ile hazırlandı. Ayıraç; 50 ml 1/300'lük bromkresol purpur solüsyonu, 900 ml deionize su ve 100 ml deterjan karışımı olarak formüle edildi. Ayıracın pH'si NaOH ilavesi ile 6.8'e ayarlandı. Hazırlanan ayıraç taze olarak kullanıldı.

3.1.2.1.2. Kondüktivmetre

Sütlerin EI'si kondüktivmetre cihazı (Eisai Co., Ltd. Tokyo Japan, Lot: A66580) ile ölçüldü.

3.1.2.1.3. pH Test Stribi

Sütlerde pH tespiti, pH indikatörü test stribi (Lot: 1.09535.0001, Merck®) ile yapıldı.

3.1.2.1.4. Süt Numune Tüpleri

Süt numuneleri somatik hücre sayımı için 15 ml'lik mavi kapaklı plastik tüplere alındı.

Süt numuneleri mikrobiyolojik muayene için 20 ml'lik plastik kapaklı steril cam tüplere alındı. Cam tüpler kuru sterilizatörde 120°C'de 2 saat tutularak sterilize edildi.

3.1.2.1.5. Mikroskop

Sütlerde somatik hücre sayımında trinoküler mikroskop (CX41-32C02, Olympus®) kullanıldı.

3.1.2.1.6. Tespit ve Boyama Solüsyonları

Preperatların yağlarının giderilmesi ve tespiti için; AXG solüsyonu kullanıldı.

Preperat hücre boyama solüsyonu olarak Giemsa'nın solüsyonu (Azur eosin metilen blue, Lot: 1.09204.0500, Merck®) kullanıldı.

3.1.2.1.7. Mikrobiyolojik Besi Yerleri

Sütlerdeki mikroorganizmaların üretilmesinde; koyun kanlı agar besiyeri ve eozin metilen blue (EMB) agar besiyeri kullanıldı.

3.1.2.1.8. Mikrobiyolojik Analiz Cihazı ve Kitler

Besi yerlerinde üretilen mikroorganizmaların identifikasyonunda Phoenix 100 model analiz cihazı (Becton Dickinson®, Sparks, USA), BBL CRYSTAL (Becton Dickinson®, Sparks, USA) Gram-pozitif ID sistem ve Enteric/Nonfermenter ID sistem kitleri kullanılarak kendi bilgisayar programında değerlendirildi.

3.1.2.2. Sağaltım Ekipmanları

3.1.2.2.1. Meme Sondaları

İS sağaltım uygulamaları, farklı ebatlardaki metal meme infüzyon sondaları ve steril serum infüzyon setleri (serum seti, Lot:20071008, Tms[®]) kullanılarak yapıldı.

İS uygulamayı takiben, memeler uygun ebatlardaki metal meme boşaltma sondaları ile boşaltıldı.

3.1.2.2.2. Sağaltımda Kullanılan Solüsyonlar

3.1.2.2.2.1. Hidrojen Peroksit Solüsyonu

Tedavi grubu vakalarında İS sağaltımda kullanılan H₂O₂ solüsyonu; % 35'lik temel H₂O₂ solüsyonunun (Lot:1.08600.2500, Merck[®]) steril deionize suyla (Lot: DS2.290508, Bome[®]) dilüsyonu ile elde edildi.

Sağaltım solüsyonunun hazırlanması

% 35'lik temel H₂O₂ solüsyonu, steril otomatik mikropipet ile formülle* hesaplanmış hacimde çekildi. Takiben, cam şişeler içerisindeki, 1000 ml hacimli hazır steril deionize suya ilave edildi. Bu işlem; steril pembe kanül (1,20x38 mm) aracılığıyla, şişenin plastik kapağından içeriye (mikropipetten şişeye) enjeksiyon şeklinde yapıldı.

*Formül:

$$[H \times 1000] = [K \times (35 - H)]$$

H: Hazırlanacak H₂O₂ solüsyonu konsantrasyonu (%).

K: Kullanılan temel H₂O₂ solüsyonu miktarı (ml).

Örneğin: % 0,05'lik konsantrasyonda H₂O₂ solüsyonu hazırlamak için;

1000 ml'lik hazır steril deionize su içeren cam şişelere 1430 µl % 35'lik temel H₂O₂ solüsyonu enjekte edildi.

$$[H \times 1000] = [K \times (35 - H)]$$

$$[0,05 \times 1000] = [K \times (35 - 0,05)]$$

$$[50] = [K \times (34,95)]$$

$$K = 50 / 34,95$$

$$K = 1,43061 \text{ ml} = 1430 \text{ mikrolitre } (\mu\text{l})$$

Sağaltım solüsyonu hazırlanırken steriliteye azami dikkat edildi. Solüsyon direkt güneş ışığı ve ısıdan korunarak birkaç saat içerisinde kullanıldı.

3.1.2.2.2. Sodyum Klorür Solüsyonu

Kontrol grubu vakalarında sağaltımda; hazır % 0,9'luk izotonik sodyum klorür (NaCl) solüsyonu (Polifleks, Polifarma®) kullanıldı.

3.1.2.2.3. Oksitosin Solüsyonu

İS uygulamayı takiben, memelerin tam boşaltılabilmesi için oksitosin hormonu (Oksitosin, Vetaş®) kullanıldı.

3.1.2.2.4. Antiseptikler

İS solüsyon uygulamaları öncesinde meme başlarının dezenfeksiyonu amacıyla alkollü (% 70'lik etil alkol) tek kullanımlık ıslak mendiller kullanıldı.

Memelerden mikrobiyolojik muayene için süt numunesi alma işlemi öncesinde, meme başlarının dezenfeksiyonu amacıyla alkollü tek kullanımlık ıslak mendiller kullanıldı.

Meme sondalarının dezenfeksiyonu amacıyla % 35'lik H₂O₂ solüsyonu (Lot:1.08600.2500, Merck®) kullanıldı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Sağaltım Yöntemi

3.2.1.1. Tedavi Grubu

Tedavi grubu vakalarında her bir meme lobunun sağaltımında 1 lt hacimde % 0,05'lik H₂O₂ solüsyonu kullanıldı. Cam şişelerdeki H₂O₂ solüsyonu, serum setine adapte edilmiş metal meme infüzyon sondası aracılığıyla meme başı deliğinden İS infüze edildi (Şekil-1, Şekil-2). Takiben, meme lobuna masaj (meme palpasyonu muayenesinde olduğu tarzda) uygulanarak solüsyonun meme içerisinde mümkün mertebe dağılımı sağlandı. Birkaç dakikalık masajın ardından azami 5 dakika beklendikten sonra, ilgili meme başı deliğine uygulanan metal meme boşaltma sondası ile meme içerisindeki solüsyon tamamen boşaltıldı (Şekil-2). Bu işlemi kolaylaştırmak amacıyla; memeyi boşaltma işlemi öncesinde 20 IU oksitosin ineğe karınaltı venasından (vena subcutanea abdominalis) enjekte edildi. Solüsyonun ve beraberinde oksitosin enjeksiyonuyla indirilen sütün tamamen boşalmasının ardından sonda çıkarıldı ve memenin tam olarak boşalıp boşalmadığı el ile yapılan sağım ile kontrol edildi. Gerek varsa boşaltma işlemi el ile yapılan sağım ile tamamlandı.

Tüm bu işlemler her bir vaka için 24 saat aralıklarla iki kez; sağaltım günleri olan **0. günde** ve **1. günde** uygulandı.

3.2.1.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubu vakalarının sağaltımında aynı hacimde % 0,9'luk izotonik NaCl solüsyonu kullanıldı. Tedavi grubu ile tamamen aynı sağaltım yöntemi uygulandı.



Şekil-1 Aynı anda tüm meme loblarına İS sağaltım solüsyonu infüzyonu



Şekil-2 Aynı anda İS sağaltım solüsyonu infüzyonu ve infüzyon sonrası boşaltma

3.2.2. Muayeneler

3.2.2.1. Klinik SistematiK Genel Muayene

Tekrarlanan mastitis taramalarında SCT’de klinik mastitis saptanan inekler özel meme muayenelerine ve klinik sistematiK genel muayenelere tabi tutuldu. Bu inekler, çalışmadan ayrı olarak ele alındı.

Çalışmaya alınan subklinik mastitisli inekler ise, çalışma ve takip surecinde iştah ve genel durumlarının bozulması halinde daha ayrıntılı sistematiK muayenelere ve hematolojik muayenelere tabi tutuldu.

3.2.2.2. Özel Meme Muayenesi

3.2.2.2.1. İnspeksiyon

Muayenede özellikle memelere ve meme başlarına ilişkin yaralanmalar, lezyonlar, kızarıklık ve şişkinlik tarzı akut yangısal semptomlar, dış bakıda memelerdeki şekil değişiklikleri şeklinde gözlenebilen kronik bağ doku oluşumları, meme abseleri, fizyolojik veya patolojik meme demi tabloları, atrofik veya körelmiş memeler ve meme başları ile eklenti meme başları tespit edildi. Bunlardan; zel meme muayenelerinin takibinde yapılan SCT muayenesinde klinik mastitis teşhisi konanlar çalışma grupları içerisinde değerlendirilerek çalışmadan ayrı olarak ele alındı. Diğerleri ise, özel meme muayenelerinin takibinde CMT muayenesine tabi tutularak subklinik mastitis yönüyle değerlendirildi.

Subklinik mastitis teşhisiyle çalışmaya alınan meme lobları da, gerek sağaltım gerekse takip surelerinde benzer bulgular yönüyle daimi takip edildi.

3.2.2.2.2. Palpasyon

Tekrarlanan mastitis taramalarında ve subklinik mastitis teşhisiyle çalışmaya alınan meme loblarının sağaltım ve takip surelerinde, memelerin palpasyon muayeneleri özellikle sağımlar sonrasında, gerginliği azalmış boş meme loblarına uygulandı. Sağımda sütü boşalmış, gerginliği azalmış meme loblarında akut veya kronik yangısal tabloların daha net bir biçimde saptanabilmesi hedefi gözetildi. Palpasyon muayenesi; her iki el de kullanılarak, parmaklar ve avuç ileriyle memelerin mümkün mertebe her yönden derin dokularının hissedilmesi şeklinde yapıldı. Bu muayenede ağrılı akut yangısal ödem ve şişkinlikler, fizyolojik ve patolojik ödem tabloları, yaygın veya kordonumsu tarzda hissedilen ağrısız kronik bağ doku oluşumları ve özellikle derin dokulardaki absemsi sert yumrular tespit edilmeye çalışıldı. Memelerin palpasyonu sırasında meme başları da baş ve işaret parmakları arasında, uç kısımlarından meme loblarına kadar boylu boyunca palpe edildi. Bu muayenede

meme başı uç kısmındaki, meme başı kanalındaki ve meme başı sinusundaki sertleşmeler, kitle varlığı şeklindeki daralma ve tıkanmalar, gevşeklikler ve meme başı dokularındaki ağrı, şişkinlik ve ödem tarzı yangısal bulgular tespit edilmeye çalışıldı ve meme başlarının sağılabilirlik muayenesi yapıldı.

3.2.2.3. Sütün Klinik Muayenesi

Sütün klinik muayenesi SCT ile; siyah renkli CMT küreği kullanılarak yapıldı. Meme başlarının sağılabilirlik kontrolü beraberinde birkaç sağım süt kürek dışına sağılarak, meme bezi sinüsünde toplanmış olan kalıntı süt uzaklaştırıldı. Takiben her bir meme başından, CMT küreğinin meme loblarına/başlarına karşılık gelen bölmelerine ayrı ayrı birkaç ml süt sağıldı. CMT küreğinin ayrı bölmelerindeki her bir meme lobu sütünün rengi, kıvamı ve içeriği ve kokusu değerlendirildi. Sütün, flakonlu, pıhtılı, kanlı, irinli, sulu veya yoğun kıvamlı halleri yani; gözle saptanabilir normal görünüşünden farklı her türlü bozukluğu klinik mastitis olarak kabul edildi.

3.2.2.4. California Mastitis Testi (CMT)

Mastitis taramalarında SCT’de klinik bir bozukluk saptanmayan meme loblarının sütleri CMT muayenesine tabi tutuldu. Test değerlendirmesinde CMT (+1), (+2) ve (+3) skoru saptanan meme lobları bu ön değerlendirmeyeyle subklinik mastitisli meme lobları olarak kabul edildi. Takiben ilgili meme loblarından mikrobiyolojik muayene ve somatik hücre sayımı için süt numuneleri alındı. Dohoo ve Meek (8)’in bildirimlerine göre; meme lobunun enfekte olup olmadığının ayrılma eşiği 250.000 hücre / ml süt kabul edilerek, SHS > 250.000 hücre/ml süt olan meme lobları ertesi gün (**0. gün**) ilk meme içi sağaltım uygulanmak üzere çalışmaya dahil edildi.

CMT; sağaltım amaçlı ilk meme içi uygulama günü (**0. gün**) ve 24 saat sonraki ikinci meme içi uygulama gününde (**1. gün**) uygulamalar öncesinde tekrarlandı. Sağaltım sonrası takip sürecinde ise **2., 3., 7., 14.** ve **21.** günlerde tekrarlandı.

3.2.2.5. Direkt Mikroskopik Somatik Hücre Sayımı Yöntemi (DMHSY)

Sağaltım öncesinde SHS saptanarak çalışmaya dahil edilmiş meme loblarından, sağaltım sonrası takip sürecinde de **3., 7., 14.** ve **21.** günlerde hücre sayımı için tekrar süt numuneleri alındı. Hücre sayımı için süt numuneleri sağımlar sonrasında alındı ve taze sütlerde birkaç saat içerisinde sayım yapıldı. SHS saptanmasında DMHSY kullanıldı.

Süt örnekleri çalkalayıcı kullanarak 1 dakika süreyle karıştırıldı. Bu işlemle homojenize edilmiş süt örnekleri 0.01 ml pipetle alınarak, lam üzerindeki 1 cm²'lik alana yayıldı ve ısıtıcı tablada kurutuldu. Kuruyan preparatlar tespit için AXG solüsyonu ile yedi dakika muamele edildi. Kurutuldu ve takiben Giemsa'nın boyama solüsyonu ile 15 dakika boyama yapıldı. Boyanın fazlası hafif akan musluk suyunda giderildi. Boyanmış preparatlar tekrar kurumaya bırakıldı. Somatik hücre sayımı ışık mikroskopunda immersiyon objektifi kullanarak yapıldı. Sayım sırasında çekirdekli ve yarısından fazlası sahada gözlenebilen hücreler değerlendirildi. Sayımda 20 saha kontrol edilip, mikroskop sahasına düşen ortalama hücre sayısı belirlendi ve ÇF ile çarpılarak sütün 1 ml'sindeki hücre sayısı hesaplandı.

İmmersiyon objektifinde görülen sahanın çapı mikrometre lamı (0.1 - 0.01 ml) ile ölçülerek sayımda kullanılan mikroskop sahasının alanı πr^2 formülü ile hesaplandı. Bir cm²'lik alana yayılarak hazırlanan diada MF bulundu. ÇF; " MF / 0.01 " formülüyle hesaplandı (34, 38, 45).

3.2.2.6. Sütlerde Mikrobiyolojik Muayene

Mikrobiyolojik değerlendirmede; Gonzalez ve arkadaşları (58) ile Abaineh ve Sintayehu (129)'nun bildirdiği gibi; tekrarlanan numunelerde aynı patojenin üremesi, memede bir enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edildi. Daha önceden enfekte bir meme lobunda (**7. günde**) farklı bir patojenin izole edilmesi; meme içi yeni bulaşma, patojenin (**14. günde**) tekrar üremesi ise yeni bir enfeksiyon kabul edildi.

Kontaminasyonu değerlendirmede, Mason (130)'un bildirdiği üzere; karışık koloni üremesi olan numunelerden, ikiden fazla farklı mikroorganizma kolonisi üreyen numuneler kontaminasyon kabul edildi.

Bu amaçla; çalışmaya dahil edilen meme loblarının sütleri sağaltımdan bir gün öncesinde ve **0. günde** sağaltım öncesinde 24 saat aralıklarla iki kez, sağaltım sonrasında ise; **7. ve 14. günlerde** iki kez mikrobiyolojik açıdan muayene edildi.

Süt numuneleri mikrobiyolojik muayene için 20 ml'lik plastik kapaklı steril cam tüplere alındı. Numune alma işlemi öncesinde, memelerin akan suyla yıkanmasından sonra ıslak meme başları tek kullanımlık kağıt havlular ile kurulandı. Takiben meme başları alkollü tek kullanımlık ıslak mendiller ile dezenfekte edildi. Ardından birkaç sağım süt dışarıya sağıldı. Kontaminasyonu önleyebilmek amacıyla meme başları ve tüpler yatay pozisyonda tutularak, tüpler meme başlarından azami uzaklıkta iken tek sağım süt tüpler içerisine alındı. Sterilite açısından tereddüt veren durumlarda numune alımı tekrarlandı. Alınan numuneler bekletilmeden birkaç saat içerisinde mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı.

Mikrobiyolojik analizler; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarında yapıldı.

3.2.2.7. Sütlerde Elektriksel İletkenlik (Eİ) Tayini

Sütlerin Eİ'si kondüktivmetre cihazı (Eisai Co., Ltd. Tokyo Japan, Lot: A66580) ile ölçüldü.

Eİ tayini; sağaltım amaçlı ilk meme içi uygulama günü (**0. gün**) ve 24 saat sonraki ikinci meme içi uygulama gününde (**1. gün**) uygulamalar öncesinde yapıldı. Sağaltım sonrası takip sürecinde ise **2., 3., 7., 14.** ve **21.** günlerde tekrarlandı. Eİ tayini son sağımda alınan taze sütlerde yapıldı.

3.2.2.8. Sütlerde pH Tayini

Sütlerde pH tespiti; sağaltım amaçlı ilk meme içi uygulama günü (**0. gün**) ve 24 saat sonraki ikinci meme içi uygulama gününde (**1. gün**) uygulamalar öncesinde, sağaltım sonrası takip sürecinde ise **2., 3., 7., 14.** ve **21.** günlerde, pH indikatörü test stribi (Lot: 1.09535.0001, Merck) kullanarak yapıldı. pH tespiti son sağımda alınan taze sütlerde yapıldı.

3.2.3. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel çalışmalar, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler “ SPSS 13.0 ” ve “ STATISTICA 7.0 ” programları ile yapıldı. Sürekli değişkenlere ait ortalama \pm standart hata değerleri verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar, bu tip sürekli değişkenler için normallik varsayımı sağlanmadığından Mann Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası farklılığı ise, Pearson Kikare ve Fisher'in Kesin Kikaresi testleri ile değerlendirildi. Ayrıca değişkenlerin ardışık günlerde yapılmış ölçümleri arasında bu değişken setleri için Kanonik Korelasyon Analizi ile ilişkinin belirlenmesine çalışıldı. Sonuçlar [(p<0.05) ve (p<0.001)] olduğunda anlamlı kabul edilerek yorumlama bu şekilde yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışma programına uygun tedavi grupları oluşturulan ve programa uygun eksiksiz numuneleri alınabilen 88 meme lobuna ait sağaltım prosedürleri çalışma bulgularını oluşturacak şekilde değerlendirmeye alındı.

4.1. Sağaltım Öncesi Bulgularına İlişkin Analizler

Çalışma materyalinin % 56,8'i (50/88) tedavi grubu vakalarından, % 43,2'si (38/88) kontrol grubu vakalarından oluşmaktadır.

4.1.1. Sağaltım Öncesi CMT Skoru Bulguları

Sağaltım öncesinde, tedavi grubundaki vakaların % 32'sinde (16/50) CMT (+1), % 48'inde (24/50) CMT (+2), % 20'sinde (10/50) CMT (+3) skoru, kontrol grubundaki vakaların % 44,7'sinde (17/38) CMT (+1), % 50'sinde (19/38) CMT (+2), % 5,3'ünde (2/38) CMT (+3) skoru saptandı (Tablo-8).

Tablo-8 Vakaların (0. gün) CMT skoruna göre sayısal dağılımı

	CMT						Toplam	
	(+1)		(+2)		(+3)			
	n	%	n	%	n	%	n	%
TEDAVİ GRUBU	16	32	24	48	10	20	50	56,8
KONTROL GRUBU	17	44,7	19	50	2	5,3	38	43,2
Toplam	33	37,5	43	48,9	12	13,6	88	100,0

4.1.2. Sağaltım Öncesi Enfeksiyon Varlığına İlişkin Bulgular

Çalışma materyalinin % 61,4'ü (54/88) enfekte vakalardan oluşmaktadır. Bu oran tedavi / kontrol gruplarına göre sırasıyla; % 60 (30/50) ve % 63,2 (24/38)'dir. CMT skoruna göre sınıflandırılmış enfekte vaka oranları; CMT (+1) vakalar için % 57,6 (19/33), CMT (+2) vakalar için % 62,8 (27/43), CMT (+3) vakalar için % 66,7 (8/12) bulunmuştur. Bu oran tedavi / kontrol gruplarına göre sırasıyla; CMT (+1) vakalar için % 50 (8/16) / % 64,7 (11/17), CMT (+2) vakalar için % 66,7 (16/24) / % 57,9 (11/19), CMT (+3) vakalar için % 60 (6/10) / % 100 (2/2)'dür. (Tablo-9).

Tablo-9 Vakaların (0. gün) enfeksiyon varlığına göre sayısal dağılımı

CMT	TEDAVİ GRUBU				KONTROL GRUBU				Toplam Enfekte	
	Enfekte		Nonenfekte		Enfekte		Nonenfekte			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
(+1)	8	50	8	50	11	64,7	6	35,3	19	57,6
(+2)	16	66,7	8	33,3	11	57,9	8	42,1	27	62,8
(+3)	6	60	4	40	2	100	-	0	8	66,7
Toplam	30	60	20	40	24	63,2	14	36,8	54	61,4

4.1.3. Sağaltım Öncesi SHS Bulguları

CMT skoruna göre sınıflandırılmış sağaltım öncesi SHS ortalamaları tedavi / kontrol gruplarına göre sırasıyla; CMT (+1) vakalar için $754.250 \pm 58687 / 577.118 \pm 74737$ CMT (+2) vakalar için $1.346.021 \pm 97106 / 1.319.895 \pm 245919$ CMT (+3) vakalar için $4.839.000 \pm 1449834 / 5.997.500 \pm 4397500$ bulundu (Tablo-10).

Tablo-10 Vakaların (0. gün) SHS ortalamalarına göre sayısal dağılımı

CMT	TEDAVİ GRUBU			KONTROL GRUBU		
	Ortalama SHS (hücre/ml süt)	Standart Hata	n	Ortalama SHS (hücre/ml süt)	Standart Hata	n
(+1)	754.250	± 58687	16	577.118	± 74737	17
(+2)	1.346.021	± 97106	24	1.319.895	± 245919	19
(+3)	4.839.000	± 1449834	10	5.997.500	± 4397500	2

4.1.4. Sağaltım Öncesi Eİ Bulguları

CMT skoruna göre sınıflandırılmış sağaltım öncesi Eİ ortalamaları tedavi / kontrol gruplarına göre sırasıyla; CMT (+1) vakalar için $3,71 \pm 0,16 / 4,17 \pm 0,11$ CMT (+2) vakalar için $4,11 \pm 0,12 / 3,99 \pm 0,20$ CMT (+3) vakalar için $4,39 \pm 0,20 / 5,65 \pm 1,55$ bulundu (Tablo-11).

Tablo-11 Vakaların (0. gün) Eİ ortalamalarına göre sayısal dağılımı

CMT	TEDAVİ GRUBU			KONTROL GRUBU		
	Ortalama Eİ (mS/cm)	Standart Hata	n	Ortalama Eİ (mS/cm)	Standart Hata	n
(+1)	3,71	± 0,16	16	4,17	± 0,11	17
(+2)	4,11	± 0,12	24	3,99	± 0,20	19
(+3)	4,39	± 0,20	10	5,65	± 1,55	2

4.1.5. Sağaltım Öncesi pH Bulguları

CMT skoruna göre sınıflandırılmış sağaltım öncesi pH ortalamaları tedavi / kontrol grubuna göre sırasıyla; CMT (+1) vakalar için $6,84 \pm 0,08$ / $6,65 \pm 0,06$ CMT (+2) vakalar için $6,92 \pm 0,07$ / $6,58 \pm 0,04$ CMT (+3) vakalar için $6,90 \pm 0,10$ / $7,00 \pm 0,00$ bulundu (Tablo-12).

Tablo-12 Vakaların (0. gün) pH ortalamalarına göre sayısal dağılımı

CMT	TEDAVİ GRUBU			KONTROL GRUBU		
	Ortalama pH	Standart Hata	n	Ortalama pH	Standart Hata	n
(+1)	6,84	± 0,08	16	6,65	± 0,06	17
(+2)	6,92	± 0,07	24	6,58	± 0,04	19
(+3)	6,90	± 0,10	10	7,00	± 0,00	2

4.2. Sağaltım ve Takip Süreci Bulgularına İlişkin Analizler

4.2.1. CMT Skoru Bulguları

Tedavi ve kontrol grubu vakalarının **0., 1., 2., 3., 7., 14. ve 21.** günler için CMT skorlarına göre sayısal dağılımları aşağıda gösterilmiştir (Tablo-13).

Tablo-13 Vakaların günlere göre CMT skoru yönüyle sayısal dağılımı

GÜN	TEDAVİ GRUBU				KONTROL GRUBU			
	CMT				CMT			
	Negatif	(+1)	(+2)	(+3)	Negatif	(+1)	(+2)	(+3)
0.	-	16	24	10	-	17	19	2
1.	-	-	5	45	-	1	9	28
2.	-	-	5	45	-	2	17	19
3.	-	-	9	41	-	8	21	9
7.	1	11	13	25	4	14	11	9
14.	9	16	9	16	4	15	9	10
21.	14	16	10	10	3	14	13	8

Tedavi ve kontrol grubu vakaları günlere göre CMT skoru yönüyle karşılaştırıldığında; **0. gün için** grupların CMT (+1), (+2), (+3) vakaları arasındaki sayısal fark istatistiki olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$).

1. gün için grupların CMT (+1) ve (+2) vakaları arasındaki, CMT (+1) ve (+3) vakaları arasındaki, CMT (+2) ve (+3) vakaları arasındaki sayısal farklar istatistiki olarak anlamsız bulundu [her biri için ($p > 0,05$)].

14. gün için ve **21. gün için** grupların CMT (**negatif**), (+1), (+2), (+3) vakaları arasındaki sayısal farklar istatistiki olarak anlamsız bulundu [($p > 0,05$), ($p > 0,05$)].

2. gün için grupların CMT (+1) ve (+2) vakaları arasındaki sayısal fark ve grupların CMT (+1) ve (+3) vakaları arasındaki sayısal fark istatistiki olarak anlamsız bulundu [($p > 0,05$), ($p > 0,05$)]. Grupların CMT (+2) ve (+3) vakaları arasındaki sayısal fark ise istatistiki olarak yüksek derecede anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

3. gün için grupların CMT (+1) ve (+2) vakaları arasındaki sayısal fark istatistiki olarak anlamsız bulundu ($p > 0,05$). Grupların CMT (+1) ve (+3) vakaları arasındaki sayısal fark ve grupların CMT (+2) ve (+3) vakaları arasındaki sayısal fark ise istatistiki olarak yüksek derecede anlamlı bulundu [($p < 0,001$), ($p < 0,001$)].

7. gün için grupların CMT (**negatif**) ve (+1) vakaları arasındaki sayısal fark, CMT (**negatif**) ve (+2) vakaları arasındaki sayısal fark, CMT (+1) ve (+2) vakaları arasındaki sayısal fark ve CMT (+2) ve (+3) vakaları arasındaki sayısal fark istatistiki olarak anlamsız bulundu [her biri için ($p > 0,05$)]. Grupların CMT (**negatif**) ve (+3) vakaları arasındaki

sayısal fark ve grupların CMT (+1) ve (+3) vakaları arasındaki sayısal fark ise istatistiki olarak anlamlı bulundu [(p = 0,03), (p = 0,04)].

4.2.2. Eİ Bulguları

Tedavi ve kontrol grubu vakalarının 0., 1., 2., 3., 7., 14. ve 21. günler için Eİ ortalamaları aşağıda gösterilmiştir (Tablo-14).

Tablo-14 Grupların günlere göre Eİ ortalamaları ve standart hataları (mS/cm)

GRUP	0. gün	1. gün	2. gün	3. gün	7. gün	14. gün	21. gün
TEDAVİ	4,04	5,52	5,61	5,90	5,35	4,66	4,40
	±0,09	±0,14	±0,15	±0,24	±0,22	±0,20	±0,22
KONTROL	4,16	4,31	4,48	4,57	4,31	4,19	4,33
	±0,14	±0,09	±0,10	±0,17	±0,10	±0,11	±0,12

Tedavi ve kontrol grubu vakaları 0., 1., 2., 3., 7., 14. ve 21. günler için bireysel olarak Eİ yönüyle karşılaştırıldığında; gruplar arası Eİ farklılıkları 1., 2., 3. ve 7. günlerde istatistiki olarak anlamlı bulundu [1. 2. 3. günler için (p < 0,001), 7. gün için (p = 0,03)].

4.2.3. pH Bulguları

Tedavi ve kontrol grubu vakalarının 0., 1., 2., 3., 7., 14. ve 21. günler için pH ortalamaları aşağıda gösterilmiştir (Tablo-15).

Tablo-15 Grupların günlere göre pH ortalamaları ve standart hataları

Grup	0. gün	1. gün	2. gün	3. gün	7. gün	14. gün	21. gün
TEDAVİ	6,89	7,19	7,26	7,18	6,99	6,97	6,86
	±0,04	±0,05	±0,06	±0,05	±0,06	±0,06	±0,05
KONTROL	6,63	6,89	6,91	6,86	6,76	6,84	6,99
	±0,04	±0,05	±0,03	±0,05	±0,05	±0,05	±0,04

Tedavi grubu ve kontrol grubu 0., 1., 2., 3., 7., 14. ve 21. günler için bireysel olarak pH açısından karşılaştırıldığında; gruplar arası pH farklılıkları 0., 1., 2., 3., 7. ve 21. günlerde istatistiki olarak anlamlı bulundu [0. 1. 2. 3. günler için (p < 0,001), 7. ve 21. günler için sırasıyla (p = 0,012) ve (p = 0,025)].

4.2.4. Mikrobiyolojik Bulgular

Tedavi ve kontrol grubu vakaları mikrobiyolojik değerlendirme için; Tablo-16'ya göre sınıflandırıldı.

Tablo-16 Mikrobiyolojik sınıflandırma ve mikrobiyolojik iyileşme kriterleri

<i>Sınıf</i>	<i>Açıklama</i>	<i>Mikrobiyolojik İyileşme</i>
<i>A</i>	<i>Sağaltım öncesinde enfekte, sonrasında aynı etken ile enfekte vakalar</i>	<i>negatif</i>
<i>B</i>	<i>Sağaltım öncesinde enfekte, sonrasında farklı etken ile enfekte vakalar (yeni enfeksiyon)</i>	<i>pozitif</i>
<i>C</i>	<i>Sağaltım öncesinde enfekte, sonrasında nonenfekte vakalar</i>	<i>pozitif</i>
<i>D</i>	<i>Sağaltım öncesinde ve sonrasında nonenfekte vakalar</i>	<i>değerlendirilmedi</i>
<i>E</i>	<i>Sağaltım öncesinde nonenfekte, sonrasında enfekte vakalar (yeni enfeksiyon)</i>	<i>değerlendirilmedi</i>

Sağaltım öncesinde ve sonrasında nonenfekte vaka yüzdesi toplamda % 22,7 (20/88), tedavi / kontrol grupları için ise sırasıyla % 24 (12/50) / % 21 (8/38) bulundu. Sağaltım öncesinde enfekte, sonrasında aynı etken ile enfekte vaka yüzdesi toplamda % 25 (22/88), tedavi / kontrol grupları için ise sırasıyla % 20 (10/50) / % 31,6 (12/38) bulundu. Sağaltım öncesinde enfekte, sonrasında farklı etken ile enfekte vaka yüzdesi toplamda % 5,7 (5/88), tedavi / kontrol grupları için ise sırasıyla % 8 (4/50) / % 2,6 (1/38) bulundu. Sağaltım öncesinde enfekte, sonrasında nonenfekte vaka yüzdesi toplamda % 30,7 (27/88), tedavi / kontrol grupları için ise sırasıyla % 32 (16/50) / % 29 (11/38) bulundu. Sağaltım öncesinde nonenfekte, sonrasında enfekte vaka yüzdesi toplamda % 15,9 (14/88), tedavi / kontrol grupları için ise sırasıyla % 16 (8/50) / % 15,8 (6/38) bulundu (Tablo-17).

Tablo-17 Mikrobiyolojik sınıflandırmaya göre vaka dağılımı

Mikrobiyolojik Sınıflandırma	TEDAVİ GRUBU		KONTROL GRUBU		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
A	10	20	12	31,6	22	25
B	4	8	1	2,6	5	5,7
C	16	32	11	29	27	30,7
D	12	24	8	21	20	22,7
E	8	16	6	15,8	14	15,9
Toplam (n)	50	100	38	100	88	100

Tedavi ve kontrol grubu vakaları mikrobiyolojik iyileşme açısından Tablo-16'ya göre sınıflandırıldığında;

Mikrobiyolojik iyileşme pozitif vaka yüzdesi tedavi / kontrol grupları için ise sırasıyla % 66,7 (20/30) / % 50 (12/24) bulundu (Tablo-18).

Tablo-18 Gruplar için mikrobiyolojik iyileşme oranları

	TEDAVİ GRUBU		KONTROL GRUBU	
	n	Mikrobiyolojik iyileşme oranı (%)	n	Mikrobiyolojik iyileşme oranı (%)
<i>Sağaltım öncesinde enfekte vakalar "A+B+C"</i>	30		24	
<i>Sağaltım öncesinde enfekte, sonrasında nonenfekte vakalar "C"</i>	16	53,3 (16/30)	11	45,8 (11/24)
<i>Sağaltım öncesinde enfekte, sonrasında farklı etken ile enfekte vakalar "B"</i>	4	13,3 (4/30)	1	4,2 (1/24)
<i>Mikrobiyolojik iyileşme pozitif vakalar "B+C"</i>	20	66,7 (20/30)	12	50 (12/24)

Tedavi ve kontrol grubu vakaları sağaltım sonrası yeni enfeksiyon açısından Tablo-16'ya göre sınıflandırıldığında;

Sağaltım öncesinde nonenfekte vakalardaki yeni enfeksiyon yüzdesi tedavi / kontrol grupları için ise sırasıyla % 40 (8/20) / % 42,9 (6/14) bulunmuştur. Sağaltım öncesinde enfekte vakalardaki yeni enfeksiyon yüzdesi tedavi / kontrol grupları için ise sırasıyla % 13,3 (4/30) / % 4,2 (1/24) bulundu (Tablo-19).

Tablo-19 Gruplar için yeni enfeksiyon oranları

	TEDAVİ GRUBU		KONTROL GRUBU	
	<i>n</i>	<i>Yeni enfeksiyon oranı (%)</i>	<i>n</i>	<i>Yeni enfeksiyon oranı (%)</i>
<i>Sağaltım öncesinde nonenfekte vakalar (D+E)</i>	20	40 (8/20)	14	42,9 (6/14)
<i>Sağaltım öncesinde nonenfekte, sonrasında enfekte vakalar (E)</i>	8		6	
<i>Sağaltım öncesinde enfekte vakalar (A+B+C)</i>	30	13,3 (4/30)	24	4,2 (1/24)
<i>Sağaltım öncesinde enfekte, sonrasında farklı etken ile enfekte vakalar (B)</i>	4		1	

Tedavi ve kontrol grubu için bakteriyel etkenlere göre enfekte vaka ve iyileşme pozitif vaka sayıları aşağıda gösterilmiştir (Tablo-20).

Tablo-20 Etken spesifik enfekte vaka ve mikrobiyolojik iyileşme pozitif vaka sayıları

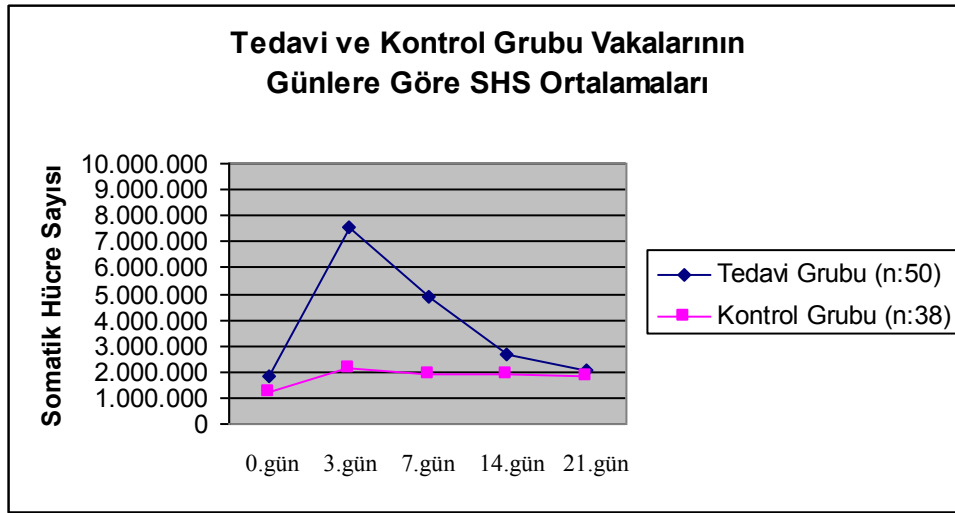
SAĞALTIM ÖNCESİ ÜREYEN MİKROORGANİZMA	TEDAVİ GRUBU (n)		KONTROL GRUBU (n)		Toplam Enfekte Vaka
	Enfekte Vaka	İyileşme Pozitif Vaka	Enfekte Vaka	İyileşme Pozitif Vaka	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4	4	10	4	14
<i>Corynebacterium matruchottii</i>	4	4	4	2	8
<i>Staphylococcus chromogenes</i>	2	2	1	1	3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1	2	1	3
<i>Lactococcus lactis ssp lactis</i>	3	-	-	-	3
<i>Bacillus pumilus</i>	1	1	1	1	2
<i>Streptococcus uberis</i>	1	-	1	-	2
<i>Streptococcus uberis</i> ve <i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	-	1	-	2
<i>Corynebacterium bovis</i>	2	2	-	-	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	-	-	-	2
<i>Staphylococcus sciuri</i>	1	1	-	-	1
<i>Corynebacterium urealyticum</i>	1	1	-	-	1
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	1	1	-	-	1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ve <i>Bacillus pumilus</i>	1	1	-	-	1
<i>Lactococcus lactis ssp lactis</i> ve <i>Staphylococcus warneri</i>	1	1	-	-	1
<i>Streptococcus uberis</i> ve <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	1	-	-	1
<i>Staphylococcus warneri</i>	-	-	1	1	1
<i>Aerococcus viridans</i>	-	-	1	1	1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ve <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	-	-	1	1	1
<i>Streptococcus dysgalactiae ssp dysgalactiae</i>	1	-	-	-	1
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	1	-	-	-	1
<i>Staphylococcus hyicus</i>	1	-	-	-	1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ve <i>Corynebacterium matruchottii</i>	-	-	1	-	1
Toplam	30	20	24	12	54

4.2.5. SHS Bulguları

Tedavi ve kontrol grubu vakalarının **0., 1., 2., 3., 7., 14. ve 21.** günler için SHS ortalamaları aşağıda gösterilmiştir (Tablo-21, Şekil-3).

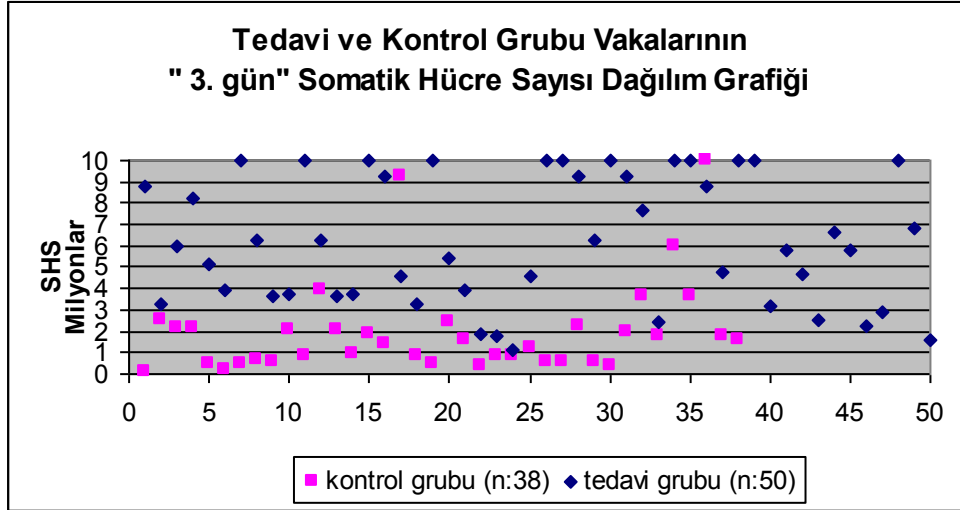
Tablo-21 Grupların günlere göre SHS ortalamaları ve standart hataları

GRUP	Ortalama SHS (hücre/ml süt)				
	0. gün	3. gün	7. gün	14. gün	21. gün
Tedavi	1.855.250 ±355.631	7.534.510 ±909.857	4.861.160 ±881.317	2.662.680 ±490.990	2.073.500 ±561.019
Kontrol	1.233.789 ±284417	2.122.513 ±470.066	1.897.237 ±357.920	1.912.263 ±371.631	1.817.000 ±382.886

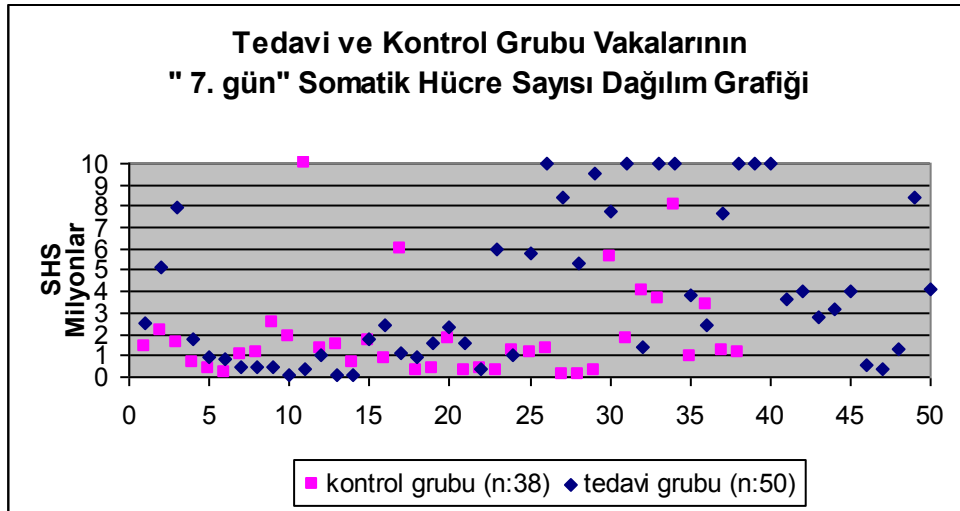


Şekil-3 Grupların günlere göre SHS ortalamaları grafiği

Tedavi ve kontrol grubu vakaları **0., 1., 2., 3., 7., 14. ve 21.** günler için SHS yönüyle karşılaştırıldığında; sağaltım öncesinde enfekte vakalar (*A,B,C*) için gruplar arası somatik hücre sayısı farklılıkları **3. ve 7. günlerde** istatistiki olarak anlamlı bulundu [sırasıyla ($p < 0,001$) ve ($p = 0,008$)]. Sağaltım öncesinde nonenfekte vakalar (*D,E*) için gruplar arası somatik hücre sayısı farklılıkları **3. günde** istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Şekil-4, Şekil-5).



Şekil-4 Tedavi ve kontrol grubu vakalarının (3.gün) SHS dağılım grafiği



Şekil-5 Tedavi ve kontrol grubu vakalarının (7.gün) SHS dağılım grafiği

Tedavi ve kontrol grubu vakaları arasında somatik iyileşme açısından **0. gün ile 14. gün** karşılaştırması yapıldığında; 14. günde tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 48 / % 47,4 somatik iyileşme saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiki olarak anlamsız bulundu ($p > 0,05$).

Tedavi ve kontrol grubu vakaları arasında somatik iyileşme açısından **0. gün ile 21. gün** karşılaştırması yapıldığında; 21. günde tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 74 / % 34 somatik iyileşme saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiki olarak yüksek derecede anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

Tedavi ve kontrol grubu vakaları arasında somatik iyileşme açısından **0. gün ile 21. gün** karşılaştırması yalnızca, sağaltım öncesinde nonenfekte (*D,E*) vakalar

arasında yapıldığında; tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 75 / % 42,9 somatik iyileşme saptandı. İki alt grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamsız bulundu ($p > 0,05$).

Karşılaştırma yalnızca, sağaltım öncesinde ve sonrasında nonenfekte (*D*) vakalar arasında yapıldığında; tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 66,7 / % 25 somatik iyileşme olarak saptanan fark istatistiki olarak anlamsız bulundu ($p > 0,05$). Karşılaştırma yalnızca, sağaltım öncesinde nonenfekte, sonrasında yeni etken enfekte (*E*) vakalar arasında yapıldığında; tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 87,5 / % 66,7 somatik iyileşme olarak saptanan fark istatistiki olarak anlamsız bulundu ($p > 0,05$).

Tedavi ve kontrol grubu vakaları arasında somatik iyileşme açısından

0. gün ile 21. gün karşılaştırması yalnızca, sağaltım öncesinde enfekte (*A,B,C*) vakalar arasında yapıldığında; tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 73,3 / % 29,2 somatik iyileşme saptandı. İki alt grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p = 0,001$).

Karşılaştırma yalnızca, tedavi öncesinde enfekte, sonrasında ise farklı etken ile enfekte ve nonenfekte (*B,C*) vakalar arasında yapıldığında; tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 75 / % 25 somatik iyileşme saptandı. İki alt grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p = 0,008$). Karşılaştırma yalnızca, tedavi öncesinde enfekte, sonrasında nonenfekte (*C*) vakalar arasında yapıldığında; tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 81,3 / % 27,3 olarak saptanan fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p = 0,008$).

Karşılaştırma yalnızca, sağaltım öncesinde enfekte, sonrasında aynı etken ile enfekte (*A*) vakalar arasında yapıldığında; tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 70 / % 33,3 olarak saptanan fark istatistiki olarak anlamsız bulundu ($p > 0,05$). Karşılaştırma yalnızca, tedavi öncesinde enfekte, sonrasında farklı etken enfekte (*B*) vakalar için veri yetersizliği nedeniyle yapılamadı.

Somatik iyileşme açısından **0. gün ile 21. gün** karşılaştırması sağaltım öncesinde $300.000 \leq SHS < 900.000$ olan vakalar arasında yapıldığında; 21. günde tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 86,7 / % 16,7 somatik iyileşme saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiki olarak yüksek derecede anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Karşılaştırma yalnızca, sağaltım öncesinde enfekte (*A,B,C*) vakalar arasında yapıldığında tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 85,7 / % 9,1 somatik iyileşme saptandı. İki alt grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p = 0,002$). Karşılaştırma yalnızca, sağaltım öncesinde nonenfekte (*D,E*) vakalar arasında yapıldığında tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 87,5 / % 28,6 somatik iyileşme saptandı. İki alt grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p = 0,035$). Karşılaştırma yalnızca, sağaltım öncesinde enfekte, sonrasında ise farklı etken ile enfekte ve nonenfekte (*B,C*) vakalar arasında yapıldı. Tedavi grubunda % 83,3 kontrol

grubunda ise % 50 somatik iyileşme saptandı. İki alt grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p = 0,024$).

Somatik iyileşme açısından **0. gün ile 21. gün** karşılaştırması sağaltım öncesinde SHS ≥ 900.000 olan vakalar arasında yapıldığında; 21. günde tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 68,6 / % 52,9 somatik iyileşme saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiki olarak anlamsız bulundu ($p > 0,05$). Karşılaştırma yalnızca, tedavi öncesinde enfekte olan (A,B,C) vakalar arasında yapıldığında tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 69,6 / % 54,5 somatik iyileşme saptandı. İki alt grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamsız bulundu ($p > 0,05$). Karşılaştırma yalnızca, tedavi öncesinde enfekte, sonrasında ise farklı etken ile enfekte ve nonenfekte (B,C) vakalar arasında yapıldığında; tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 71,4 / % 42,9 somatik iyileşme saptandı. İki alt grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamsız bulundu ($p > 0,05$). Karşılaştırma yalnızca, tedavi öncesinde nonenfekte (D,E) vakalar arasında yapıldığında; tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 66,7 / % 57,1 somatik iyileşme saptandı. İki alt grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamsız bulundu ($p > 0,05$).

4.2.6. SCT Bulguları

Tedavi ve kontrol grubu vakalarının **0., 1., 2., 3., 7., 14. ve 21.** günler için SCT bulguları aşağıda kategorize edilmiştir (Tablo-22).

Tablo-22 Tedavi ve kontrol grubu vakaları için günlere göre SCT bulguları

	TEDAVİ GRUBU (n)				KONTROL GRUBU (n)			
	T	P	PK	B	T	P	PK	B
0. gün	50	-	-	-	38	-	-	-
1. gün	35	15	-	-	38	-	-	-
2. gün	29	21	-	-	38	-	-	-
3. gün	8	41	1	-	38	-	-	-
7. gün	31	14	4	1	37	-	-	1
14. gün	46	-	-	4	38	-	-	-
21. gün	45	-	-	5	38	-	-	-

T	Temiz süt	→	negatif	} Klinik Mastitis Değerlendirmesi
P	Yalnızca ön sağımda pıhtı içeren süt	→	negatif	
PK	Yalnızca ön sağımda pıhtı içeren hafif pembemsi süt	→	negatif	
B	Ön sağımda ve devamında bozuk süt	→	pozitif	

Tedavi ve kontrol grubu vakaları **0., 1., 2., 3., 7., 14.** ve **21.** günler için sütün klinik görünümü açısından karşılaştırıldığında;

1. gün için tedavi grubunun 35 vakasında temiz süt ve 15 vakasında ön sağımda pıhtı içeren süt görülmesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arası fark istatistiki olarak yüksek derecede anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

2. gün için tedavi grubunun 29 vakasında temiz süt ve 21 vakasında ön sağımda pıhtı içeren süt görülmesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arası fark istatistiki olarak yüksek derecede anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

3. gün için tedavi grubunun 8 vakasında temiz süt, 42 vakasında ön sağımda problemlı süt (41 vaka pıhtı içeren süt ve 1 vaka pıhtı içeren hafif pembemsi süt) görülmesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arası fark istatistiki olarak yüksek derecede anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

7. gün için tedavi grubunun 31 vakasında temiz süt, 18 vakasında ön sağımda problemlı süt (14 vaka pıhtı içeren süt ve 4 vaka pıhtı içeren hafif pembemsi süt), 1 vakasında sağımda bozuk süt görülmesi; kontrol grubunun 37 temiz süt vakası ve 1 adet sağımda bozuk süt vakası ile karşılaştırıldığında fark istatistiki olarak yüksek derecede anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

4.2.7. Bulguların İlişkilendirilmesi

Çalışma materyali için günlere göre CMT, SHS, Eİ, pH bulguları ayrı ayrı aralarındaki ikili ilişkiler yönüyle incelendiğinde (kanonik korelasyon analizi);

CMT ve SHS bulguları arasındaki ilişkide; hem tedavi grubu bulgularına göre, hem de kontrol grubu bulgularına göre iki parametre arasında yüksek derecede anlamlı düzeyde bir ilişki saptandı [($p < 0,001$), ($p < 0,001$)].

CMT ~ SHS ilişkisi tedavi ve kontrol gruplarına göre sırasıyla; % 28,6 ve % 34,7 bulundu. SHS ~ CMT ilişkisi ise gruplar için sırasıyla; % 35,5 ve % 45,4 bulundu. Tedavi ve kontrol grupları için bu iki parametre yönüyle kanonik korelasyonlar sırasıyla; 0,77938 ve 0,81915 bulundu (Tablo-23).

Tablo-23 CMT ve SHS arasındaki ikili ilişki

Parametreler	TEDAVİ GRUBU		
	kanonik korelasyon	p değeri	ilişki düzeyi (%)
CMT	0,77938	0,00001	28,6
SHS			35,5
Parametreler	KONTROL GRUBU		
	kanonik korelasyon	p değeri	ilişki düzeyi (%)
CMT	0,81915	0,00002	34,7
SHS			45,4

CMT ve Eİ bulguları arasındaki ilişkide; tedavi grubu bulgularına göre iki parametre arasında yüksek derecede anlamlı düzeyde bir ilişki saptandı ($p < 0,001$). Kontrol grubu bulgularına göre iki parametre arasındaki ilişki anlamsız bulundu ($p > 0,05$).

CMT ~ Eİ ilişkisi tedavi ve kontrol gruplarına göre sırasıyla; % 39,8 ve % 29,2 bulundu. Eİ ~ CMT ilişkisi ise gruplar için sırasıyla; % 44,6 ve % 28,4 bulundu. Tedavi ve kontrol grupları için bu iki parametre yönüyle kanonik korelasyonlar sırasıyla; 0,91453 ve 0,79608 bulundu (Tablo-24).

Tablo-24 CMT ve Eİ arasındaki ikili ilişki

Parametreler	TEDAVİ GRUBU		
	kanonik korelasyon	p değeri	ilişki düzeyi (%)
CMT	0,91453	0,0000	39,8
Eİ			44,6
Parametreler	KONTROL GRUBU		
	kanonik korelasyon	p değeri	ilişki düzeyi (%)
CMT	0,79608	0,07401	29,2
Eİ			28,4

CMT ve pH bulguları arasındaki ilişkide; tedavi grubu bulgularına göre iki parametre arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptandı ($p = 0,00189$). Kontrol grubu bulgularına göre iki parametre arasındaki ilişki anlamsız bulundu ($p > 0,05$).

CMT ~ pH ilişkisi tedavi ve kontrol gruplarına göre sırasıyla; % 28 ve % 29,6 bulundu. pH ~ CMT ilişkisi ise gruplar için sırasıyla; % 28 ve % 15,8 bulundu. Tedavi ve kontrol grupları için bu iki parametre yönüyle kanonik korelasyonlar sırasıyla; 0,76936 ve 0,74934 bulundu (Tablo-25).

Tablo-25 CMT ve pH arasındaki ikili ilişki

Parametreler	TEDAVİ GRUBU		
	kanonik korelasyon	p değeri	ilişki düzeyi (%)
CMT	0,76936	0,00189	28
pH			28
Parametreler	KONTROL GRUBU		
	kanonik korelasyon	p değeri	ilişki düzeyi (%)
CMT	0,74934	0,23173	29,6
pH			15,8

Eİ ve pH bulguları arasındaki ilişkide; hem tedavi grubu bulgularına göre, hem de kontrol grubu bulgularına göre iki parametre arasında yüksek derecede anlamlı düzeyde bir ilişki saptandı [($p < 0,001$), ($p < 0,001$)].

Eİ ~ pH ilişkisi tedavi ve kontrol gruplarına göre sırasıyla; % 44,1 ve % 47 bulundu. pH ~ Eİ ilişkisi ise gruplar için sırasıyla; % 36,5 ve % 32,6 bulundu. Tedavi ve kontrol grupları için bu iki parametre yönüyle kanonik korelasyonlar sırasıyla; 0,87874 ve 0,94121 bulundu (Tablo-26).

Tablo-26 Eİ ve pH arasındaki ikili ilişki

Parametreler	TEDAVİ GRUBU		
	kanonik korelasyon	p değeri	ilişki düzeyi (%)
Eİ	0,87874	0,0000	44,1
pH			36,5
Parametreler	KONTROL GRUBU		
	kanonik korelasyon	p değeri	ilişki düzeyi (%)
Eİ	0,94121	0,0000	47
pH			32,6

SHS ve Eİ bulguları arasındaki ilişkide; hem tedavi grubu bulgularına göre, hem de kontrol grubu bulgularına göre iki parametre arasında yüksek derecede anlamlı düzeyde bir ilişki saptandı [($p < 0,001$), ($p < 0,001$)].

SHS ~ Eİ ilişkisi tedavi ve kontrol gruplarına göre sırasıyla; % 32 ve % 43,2 bulundu. Eİ ~ SHS ilişkisi ise gruplar için sırasıyla; % 29,5 ve % 39,1 bulundu. Tedavi ve kontrol grupları için bu iki parametre yönüyle kanonik korelasyonlar sırasıyla; 0,85797 ve 0,85115 bulundu (Tablo-27).

Tablo-27 SHS ve Eİ arasındaki ikili ilişki

Parametreler	TEDAVİ GRUBU		
	kanonik korelasyon	p değeri	ilişki düzeyi (%)
SHS	0,85797	0,0000	32
Eİ			29,5
Parametreler	KONTROL GRUBU		
	kanonik korelasyon	p değeri	ilişki düzeyi (%)
SHS	0,85115	0,00001	43,2
Eİ			39,1

SHS ve pH bulguları arasındaki ilişkide; hem tedavi grubu bulgularına göre, hem de kontrol grubu bulgularına göre iki parametre arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptandı [sırasıyla ($p = 0,00335$) ve ($p = 0,00365$)].

SHS ~ pH ilişkisi tedavi ve kontrol gruplarına göre sırasıyla; % 20,1 ve % 41,4 bulundu. pH ~ SHS ilişkisi ise gruplar için sırasıyla; % 21,2 ve % 20,6 bulundu. Tedavi ve kontrol grupları için bu iki parametre yönüyle kanonik korelasyonlar sırasıyla; 0,74559 ve 0,82220 bulundu (Tablo-28).

Tablo-28 SHS ve pH arasındaki ikili ilişki

Parametreler	TEDAVİ GRUBU		
	kanonik korelasyon	p değeri	ilişki düzeyi (%)
SHS	0,74559	0,00335	20,1
pH			21,2
Parametreler	KONTROL GRUBU		
	kanonik korelasyon	p değeri	ilişki düzeyi (%)
SHS	0,82220	0,00365	41,4
pH			20,6

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. Sağaltım Öncesi Bulgularının Değerlendirilmesi

5.1.1. CMT Skoru Yönüyle Değerlendirme

Sağaltım öncesinde (0. gün), tedavi grubundaki vakaların % 32'sinde (16/50) CMT (+1), % 48'inde (24/50) CMT (+2), % 20'sinde (10/50) CMT (+3) skoru, kontrol grubundaki vakaların % 44,7'sinde (17/38) CMT (+1), % 50'sinde (19/38) CMT (+2), % 5,3'ünde (2/38) CMT (+3) skoru saptandı (Tablo-8). Tedavi ve kontrol grubu vakaları CMT skoru yönüyle karşılaştırıldığında, grupların CMT (+1), (+2), (+3) vakaları arasındaki sayısal fark istatistiki olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$). Gruplar, CMT skoru yönüyle denk gruplar kabul edildi.

5.1.2. CMT Skoru Eşliğinde SHS Bulgularının Değerlendirilmesi

CMT skoruna göre sınıflandırılmış sağaltım öncesi SHS ortalamaları tedavi / kontrol gruplarına göre sırasıyla; CMT (+1) vakalar için $754.250 \pm 58687 / 577.118 \pm 74737$ CMT (+2) vakalar için $1.346.021 \pm 97106 / 1.319.895 \pm 245919$ CMT (+3) vakalar için $4.839.000 \pm 1449834 / 5.997.500 \pm 4397500$ bulundu (Tablo-10).

CMT skoruna göre sınıflandırılmış SHS ortalamaları, İşcan (45) (Tablo-3) ve Philpot ve Nickerson (109)'un bildirdiği değerler (Tablo-4) ile uyumlu bulundu. DMHSY ile; yöntemde bildirdiğimiz biçimde sütteki SHS'nin güvenilir şekilde tespit edilebileceği görüşüne varıldı.

5.1.3. CMT Skoru Eşliğinde Enfeksiyon Varlığının Değerlendirilmesi

Çalışma materyalinin % 61,4'ü (54/88) enfekte vakalardan oluşmaktadır. CMT skoruna göre sınıflandırılmış enfeksiyon oranları ise; CMT (+1) vakalar için % 57,6 (19/33), CMT (+2) vakalar için % 62,8 (27/43), CMT (+3) vakalar için % 66,7 (8/12)'dir (Tablo-9).

Sordillo ve arkadaşları (61) ile Shuster ve arkadaşları (108), meme içi bakteriyel enfeksiyonlarda sütteki SHS'nin birkaç saat içinde ml'de 1 milyona ulaşabildiğini, bu nedenle mevcut ya da enfeksiyonun erken aşamasında ortaya çıkmış olan nötrofil aktivitesinin, meme içi enfeksiyonun tespitinde çok önemli rol oynadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda da sağaltım öncesi bulgularına göre; CMT skoru arttıkça, enfeksiyon oranının da arttığı görülmektedir.

5.1.4. CMT Skoru Eşliğinde Eİ Bulgularının Değerlendirilmesi

CMT skoruna göre sınıflandırılmış sağaltım öncesi Eİ ortalamaları tedavi / kontrol gruplarına göre sırasıyla; CMT (+1) vakalar için $3,71 \pm 0,16 / 4,17 \pm 0,11$ CMT (+2) vakalar için $4,11 \pm 0,12 / 3,99 \pm 0,20$ CMT (+3) vakalar için $4,39 \pm 0,20 / 5,65 \pm 1,55$ bulundu (Tablo-11).

5.1.5. CMT Skoru Eşliğinde pH Bulgularının Değerlendirilmesi

CMT skoruna göre sınıflandırılmış sağaltım öncesi pH ortalamaları tedavi / kontrol grubuna göre sırasıyla; CMT (+1) vakalar için $6,84 \pm 0,08 / 6,65 \pm 0,06$ CMT (+2) vakalar için $6,92 \pm 0,07 / 6,58 \pm 0,04$ CMT (+3) vakalar için $6,90 \pm 0,10 / 7,00 \pm 0,00$ bulundu (Tablo-12).

5.2. Sağaltım Etkinliğinin Değerlendirilmesi

5.2.1. CMT Skorundaki Değişikliklerin Yorumlanması

Tedavi ve kontrol grubu vakalarının **0., 1., 2., 3., 7., 14. ve 21.** günler için CMT skorlarına göre sayısal dağılımları Tablo-13'te gösterilmiştir.

Tedavi ve kontrol grubu vakaları günlere göre CMT skoru yönüyle karşılaştırıldığında; **1. gün için** grupların CMT (+1) ve (+2) vakaları arasındaki, CMT (+1) ve (+3) vakaları arasındaki, CMT (+2) ve (+3) vakaları arasındaki sayısal farklar istatistiki olarak anlamsız bulundu [her biri için ($p > 0,05$)]. **14. gün için** ve **21. gün için** grupların CMT (**negatif**), (+1), (+2), (+3) vakaları arasındaki sayısal farklar istatistiki olarak anlamsız bulundu [($p > 0,05$), ($p > 0,05$)]. **2. gün için** grupların CMT (+1) ve (+2) vakaları arasındaki sayısal fark ve grupların CMT (+1) ve (+3) vakaları arasındaki sayısal fark istatistiki olarak anlamsız bulundu [($p > 0,05$), ($p > 0,05$)]. Grupların CMT (+2) ve (+3) vakaları arasındaki sayısal fark ise istatistiki olarak yüksek derecede anlamlı bulundu ($p < 0,001$). **3. gün için** grupların CMT (+1) ve (+2) vakaları arasındaki sayısal fark istatistiki olarak anlamsız bulundu ($p > 0,05$). Grupların CMT (+1) ve (+3) vakaları arasındaki sayısal fark ve grupların CMT (+2) ve (+3) vakaları arasındaki sayısal fark ise istatistiki olarak yüksek derecede anlamlı bulundu [($p < 0,001$), ($p < 0,001$)]. **7. gün için** grupların CMT (**negatif**) ve (+1) vakaları arasındaki sayısal fark, CMT (**negatif**) ve (+2) vakaları arasındaki sayısal fark, CMT (+1) ve (+2) vakaları arasındaki sayısal fark ve CMT (+2) ve (+3) vakaları arasındaki sayısal fark istatistiki olarak anlamsız bulundu [her biri için ($p > 0,05$)]. Grupların CMT (**negatif**) ve (+3) vakaları arasındaki sayısal fark ve grupların CMT (+1) ve (+3) vakaları arasındaki sayısal fark ise istatistiki olarak anlamlı bulundu [($p = 0,03$), ($p = 0,04$)].

Tablo-13 ve istatistiki sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde; iki grup vakalarında da ilk sağaltımı takiben 1. gün CMT skorunda belirgin artışlar şekillendiği tespit edildi. CMT skoru yönüyle gruplar arası farkın 1. gün için anlamsız bulunması, H₂O₂ ve NaCl uygulamalarının ilk aşamada, SHS'yi arttırıcı yönde benzer düzeyde etkinlik gösterdiği şeklinde yorumlandı. İkinci, 3. ve 7. günlerde gruplar arasında CMT skoruyla sınıflandırılmış bazı vakalarda farkın anlamlı bulunuşu ise; uygulamaların SHS arttırıcı etkinliğinin ortaya çıkardığı yüksek CMT skorlarının kontrol grubunda daha hızlı, tedavi grubunda ise daha ılımlı bir şekilde gerilemesi ile ilişkilendirildi.

5.2.2. Eİ Değişikliklerinin Yorumlanması

Tedavi ve kontrol grubu vakalarının **0., 1., 2., 3., 7., 14. ve 21.** günler için Eİ ortalamaları Tablo-14'te gösterilmiştir. Tedavi ve kontrol grubu vakaları bu günler için bireysel olarak Eİ yönüyle karşılaştırıldığında; gruplar arası Eİ farklılıkları **1., 2., 3. ve 7.** günlerde istatistiki olarak anlamlı bulundu [1. 2. 3. günler için ($p < 0,001$), 7. gün için ($p = 0,03$)].

Tablo 14'te görüldüğü üzere; tedavi grubunda 1. 2. 3. günlerde yükselme eğiliminde bir seyirle Eİ artışı şekillendiği (sırasıyla; 5,52 - 5,61 - 5,90 mS/cm), 7. günde 5,35 mS/cm olduğu, 7. günden itibaren ise azalan bir seyirle sağaltım öncesi düzeylere doğru gerileme gösterdiği tespit edildi. Tedavi grubundaki Eİ artışı, bildirildiği üzere (26, 38, 39, 45, 59); meme dokusundaki geçirgenliğin artmasına bağlı olarak sütteki Na⁺ ve Cl⁻ miktarının artışı biçiminde yorumlandı. Kontrol grubunda ise İS NaCl uygulamasına karşı benzeri değişimlerin şekillenmediği görüldü.

5.2.3. pH Değişikliklerinin Yorumlanması

Tedavi ve kontrol grubu vakalarının **0., 1., 2., 3., 7., 14. ve 21.** günler için pH ortalamaları Tablo-15'te gösterilmiştir. Tedavi grubu ve kontrol grubu bu günler için bireysel olarak pH açısından karşılaştırıldığında; gruplar arası pH farklılıkları **0., 1., 2., 3., 7., ve 21.** günlerde istatistiki olarak anlamlı bulundu [0. 1. 2. 3. günler için ($p < 0,001$), 7. ve 21. günler için sırasıyla ($p = 0,012$) ve ($p = 0,025$)].

Tablo-15'te görüldüğü üzere; tedavi grubunda bilhassa 1. 2. 3. günlerde pH artışı şekillendiği (ortalama pH > 7,0) tespit edildi. pH artışı, bildirildiği üzere (26, 45, 59); kandan süte alkali tuzların geçmesi biçiminde yorumlandı.

5.2.4. Mikrobiyolojik Değerlendirme

Mikrobiyolojik numunelerde bir veya kimi numunelerde en fazla iki koloni üremesi olduğundan, bu durum Mason (130)'un bildirdiği üzere kontaminasyon olmadığı şeklinde kabul edilerek, tüm sonuçlar mikrobiyolojik değerlendirmeye alındı. Yöntemde bildirdiğimiz azami tedbirler ile numune alma işleminin gereğince kontaminasyon olmaksızın sağlanabileceği görüşüne varıldı.

Mikrobiyolojik değerlendirmede, Gonzalez ve arkadaşları (58) ile Abaineh ve Sintayehu (129)'nun bildirdiği gibi; tekrarlanan numunelerde aynı patojenin üremesi memede bir enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edildi. Daha önceden enfekte bir meme lobunda (7. günde) farklı bir patojenin izole edilmesi; meme içi yeni bulaşma, patojenin (14. günde) tekrar üremesi ise yeni bir enfeksiyon kabul edildi. Tedavi ve kontrol grubu vakaları bu prensiple oluşturduğumuz Tablo-16'ya göre sınıflandırıldığında; sağaltım öncesinde ve sonrasında nonenfekte vaka yüzdesi toplamda % 22,7 (20/88), tedavi / kontrol grupları için ise sırasıyla % 24 (12/50) / % 21,1 (8/38) bulundu. Sağaltım öncesinde enfekte, sonrasında aynı etken ile enfekte vaka yüzdesi toplamda % 25 (22/88), tedavi / kontrol grupları için ise sırasıyla % 20 (10/50) / % 31,6 (12/38) bulundu. Sağaltım öncesinde enfekte, sonrasında farklı etken ile enfekte vaka yüzdesi toplamda % 5,7 (5/88), tedavi / kontrol grupları için ise sırasıyla % 8 (4/50) / % 2,6 (1/38) bulundu. Sağaltım öncesinde enfekte, sonrasında nonenfekte vaka yüzdesi toplamda % 30,7 (27/88), tedavi / kontrol grupları için ise sırasıyla % 32 (16/50) / % 28,95 (11/38) bulundu. Sağaltım öncesinde nonenfekte, sonrasında enfekte vaka yüzdesi toplamda % 15,9 (14/88), tedavi / kontrol grupları için ise sırasıyla % 16, (8/50) / % 15,8 (6/38) bulundu (Tablo-17).

5.2.4.1. Mikrobiyolojik İyileşme Oranları

Tedavi ve kontrol grubu vakaları mikrobiyolojik iyileşme açısından Tablo-16'ya göre sınıflandırıldığında; mikrobiyolojik iyileşme pozitif vaka yüzdesi tedavi / kontrol grupları için sırasıyla % 66,7 (20/30) / % 50 (12/24) bulundu (Tablo-18).

Tedavi ve kontrol grubu için bakteriyel etkenlere göre enfekte vaka ve iyileşme pozitif vaka sayıları Tablo-20'de gösterilmiştir. Tablo-20 incelendiğinde; tedavi grubunda, KNS enfekte meme loblarında (11/12 oranda) ve *Corynebacterium* spp enfekte meme loblarının tamamında (8/8) mikrobiyolojik iyileşme (pozitif) tespit edildi. Bu oranlar kontrol grubu için ise sırasıyla (8/16) ve (2/4) bulundu. Kontrol grubunda, KNS ve *Corynebacterium* spp birlikte enfekte bir meme lobunda da mikrobiyolojik iyileşme (negatif) tespit edildi. Tedavi grubunda KNS enfekte ancak, mikrobiyolojik iyileşme negatif tek meme lobunun aynı

zamanda *Streptococcus uberis* ile de enfekte meme lobu olduğu tespit edildi. İlâveten hem tedavi, hem kontrol grubunda *Bacillus pumilus* enfekte birer meme lobunda mikrobiyolojik iyileşme şekillendiği, kontrol grubunda *Aerococcus viridans* enfekte bir meme lobunda mikrobiyolojik iyileşme şekillendiği tespit edildi.

Zecconi ve Piccinini (4); 74.651 meme lobunu kapsayan bir araştırmada, enfekte meme loblarından en yüksek payla (% 33) KNS'ler ürettiğini bildirmiştir. Çalışmamızda ise, KNS enfekte meme lobu oranı; tüm meme lobların göre % 33 (29/88), enfekte meme loblarına göre ise % 53,7 (29/54) bulundu.

5.2.4.2. Yeni Enfeksiyon Oranları

Tedavi ve kontrol grubu vakaları sağaltım sonrası yeni enfeksiyon açısından Tablo-16'ya göre sınıflandırıldığında; sağaltım öncesinde nonenfekte vakalardaki yeni enfeksiyon yüzdesi tedavi / kontrol grupları için ise sırasıyla % 40 (8/20) / % 42,9 (6/14) bulundu. Sağaltım öncesinde enfekte vakalardaki yeni enfeksiyon yüzdesi tedavi / kontrol grupları için ise sırasıyla % 13,3 (4/30) / % 4,2 (1/24) bulundu (Tablo-19).

Tedavi grubunda nonenfekte vakalardaki yeni enfeksiyon yüzdesinin kontrol grubundan düşük olmasına karşın, enfekte vakalardaki yeni enfeksiyon yüzdesinin kontrol grubundan yüksek olması, mikrobiyolojik iyileşme oranının kontrol grubundan yüksek olması ile birlikte değerlendirildiğinde; Harmon (59), Rışvanlı (46) ile Hazıroğlu ve Milli'nin (44) bildirdikleri akla gelmektedir. Harmon (59); meme bezinin genellikle subklinik ve ılımlı mastitislere neden olan, bu nedenle basit mastitis etkenleri olarak bilinen etkenlerinin yüksek derecede nadir olarak klinik mastitislere neden olduğunu, Rışvanlı (46) ise; bu etkenlerin sebep olduğu enfeksiyonlar neticesinde kazanılan bağışıklığın, önemli mastitis patojenlerinin oluşturacağı enfeksiyonlara karşı direnci geliştirdiğini bildirilmişlerdir. Hazıroğlu ve Milli (44)'de *Corynebacterium bovis*'in, KNS'lerin ve tam karakterize edilememiş mikroaerofilik ve anaerobik mikroorganizmaların, meme bezinin normal ekolojisini oluşturduğunu, bu floranın zaman zaman diğer mikroorganizmalar nedeniyle bozulabildiğini bildirmiştir.

5.2.5. Somatik Hücre Sayısının Değerlendirilmesi

Tedavi ve kontrol grubu vakalarının **0., 1., 2., 3., 7., 14. ve 21.** günler için SHS ortalamaları Tablo-21'de gösterilmiştir.

Tedavi ve kontrol grubu vakaları bu günler için SHS yönüyle bireysel olarak karşılaştırıldığında; sağaltım öncesinde enfekte vakalar (A,B,C) için gruplar arası somatik hücre sayısı farklılıkları **3. ve 7. günlerde** istatistiki olarak anlamlı bulundu [sırasıyla

($p < 0,001$), ($p = 0,008$)]. Sağaltım öncesinde nonenfekte vakalar (*D,E*) için gruplar arası somatik hücre sayısı farklılıkları **3. günde** istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Tedavi grubu vakalarının 3. ve 7. günlerdeki artmış somatik hücre sayıları, H₂O₂ sağaltımının etkinliği; meme loblarında uyarılmış yangının (PNL kemotaksisi) bir göstergesi kabul edildi. İkinci gün saptanamayan, 3. günden itibaren saptanabilen istatistiki fark; H₂O₂ sağaltımının 24-48 saat içerisinde enfekte veya nonenfekte meme loblarında SHS'yi arttırıcı yönde bir nonspesifik immun uyarım (PNL kemotaksisi) yaptığı şeklinde yorumlandı. On dördüncü günde gruplar arasında SHS yönüyle istatistiki bir fark bulunmayışı ($p > 0,05$); H₂O₂ sağaltımının SHS üzerine bu etkinliğinin sağaltımı takiben azami on üç gün sürdüğü şeklinde yorumlandı.

Tedavi ve kontrol grubu vakaları arasında somatik iyileşme açısından

0. gün ile 14. gün karşılaştırması yapıldığında; 14. günde tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 48 / % 47,4 somatik iyileşme saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiki olarak anlamsız bulundu ($p > 0,05$). Tedavi ve kontrol grubu vakaları arasında somatik iyileşme açısından **0. gün ile 21. gün** karşılaştırması yapıldığında; 21. günde tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 74 / % 34 somatik iyileşme saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiki olarak yüksek derecede anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Bu veriler; H₂O₂ sağaltımının somatik iyileşme yönündeki etkinliğinin, son uygulamayı takip eden 13. günden 20. güne kadar geçen süreç içerisinde ortaya çıkmış olduğu şeklinde yorumlandı.

Tedavi ve kontrol grubu vakaları arasında somatik iyileşme açısından

0. gün ile 21. gün karşılaştırması yalnızca, sağaltım öncesinde nonenfekte (*D,E*) vakalar arasında yapıldığında; tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 75 / % 42,9 somatik iyileşme saptandı. İki alt grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamsız bulundu ($p > 0,05$). Karşılaştırma yalnızca, sağaltım öncesinde ve sonrasında nonenfekte (*D*) vakalar arasında ve sağaltım öncesinde nonenfekte, sonrasında yeni etken enfekte (*E*) vakalar arasında ayrı ayrı yapıldığında; tedavi ve kontrol grupları arasında saptanan farklar istatistiki olarak anlamsız bulundu [($p > 0,05$), ($p > 0,05$)]. Tedavi ve kontrol grubu vakaları arasında somatik iyileşme açısından **0. gün ile 21. gün** karşılaştırması yalnızca, sağaltım öncesinde enfekte (*A,B,C*) vakalar arasında yapıldığında; tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 73,3 / % 29,2 somatik iyileşme saptandı. İki alt grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p = 0,001$).

Yirmi birinci günde gruplar arasında somatik iyileşme açısından hem enfekte, hem de nonenfekte vakalarda tedavi grubunun üstünlüğü şeklinde saptanmış olan farkın, istatistiki olarak yalnızca sağaltım öncesinde enfekte vakalar yönünden anlamlı olması; enfekte meme loblarındaki pozitif mikrobiyolojik iyileşmenin bir göstergesi olarak yorumlandı.

Karşılaştırma yalnızca, sağaltım öncesinde enfekte, sonrasında nonenfekte (C) vakalar arasında yapıldığında; tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 81,3 / % 27,3 olarak saptanan fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p = 0,008$). Karşılaştırma yalnızca, sağaltım öncesinde enfekte, sonrasında ise farklı etken ile enfekte ve nonenfekte (B,C) vakalar arasında yapıldığında; tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 75 / % 25 somatik iyileşme saptandı. İki alt grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p = 0,008$). Karşılaştırma yalnızca, tedavi öncesinde enfekte, sonrasında farklı etken enfekte (B) vakalar için veri yetersizliği nedeniyle yapılamadı. Karşılaştırma yalnızca, sağaltım öncesinde enfekte, sonrasında aynı etken ile enfekte (A) vakalar arasında yapıldığında; tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 70 / % 33,3 olarak saptanan fark, tedavi grubunda sağaltım öncesi ve sonrası farkın daha büyük olması yönünde bir eğilime sahip olmasına karşın, istatistiki olarak anlamsız bulundu ($p > 0,05$). Bu veriler; özellikle de sağaltım öncesinde enfekte, sonrasında aynı etken ile enfekte vakalar arasındaki somatik iyileşme farkının istatistiki olarak anlamsız bulunması, somatik iyileşmeyi enfekte meme loblarındaki pozitif mikrobiyolojik iyileşmeye bağladığımız yorumumuzu destekleyen veriler olarak kabul edildi.

Somatik iyileşme açısından **0. gün ile 21. gün** karşılaştırması sağaltım öncesinde $300.000 \leq SHS < 900.000$ olan vakalar arasında yapıldığında, tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 86,7 / % 16,7 somatik iyileşme saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiki olarak yüksek derecede anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Karşılaştırma sağaltım öncesinde $300.000 \leq SHS < 900.000$ olan vakalar içerisinde yalnızca, sağaltım öncesinde enfekte (A,B,C) vakalar arasında yapıldığında tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 85,7 / % 9,1 somatik iyileşme saptandı. İki alt grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p = 0,002$). Karşılaştırması sağaltım öncesinde $300.000 \leq SHS < 900.000$ olan vakalar içerisinde yalnızca, sağaltım öncesinde nonenfekte (D,E) vakalar arasında yapıldığında tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 87,5 / % 28,6 somatik iyileşme saptandı. İki alt grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p = 0,035$). Karşılaştırma sağaltım öncesinde $SHS \geq 900.000$ olan vakalar arasında yapıldığında, tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 68,6 / % 52,9 somatik iyileşme saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiki olarak anlamsız bulundu ($p > 0,05$). Karşılaştırma sağaltım öncesinde $SHS \geq 900.000$ olan vakalar içerisinde yalnızca, sağaltım öncesinde enfekte olan (A,B,C) vakalar arasında yapıldığında tedavi / kontrol gruplarında sırasıyla % 69,6 / % 54,5 somatik iyileşme saptandı. İki alt grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamsız bulundu ($p > 0,05$). Karşılaştırma sağaltım öncesinde $SHS \geq 900.000$ olan vakalar içerisinde yalnızca, tedavi öncesinde nonenfekte (D,E) vakalar arasında yapıldığında; tedavi / kontrol gruplarında

sırasıyla % 66,7 / % 57,1 somatik iyileşme saptandı. İki alt grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamsız bulundu ($p > 0,05$).

Bu veriler; H_2O_2 ile sağaltım dozu ve süresinin somatik iyileşme yönündeki etkinliğinin bilhassa $300.000 \leq SHS < 900.000$ olan meme loblarında ortaya çıktığı şeklinde yorumlandı.

5.2.6. Sütün Nitelik Açısından Değerlendirilmesi

Tedavi ve kontrol grubu vakaları **0., 1., 2., 3., 7., 14.** ve **21.** günler için, SCT bulgusu farklılıklarına göre Tablo-22’de kategorize edilerek, gruplar sütün klinik görünümü açısından karşılaştırıldı. **1. gün için** tedavi grubunun 35 vakasında temiz süt ve 15 vakasında ön sağımda pıhtı içeren süt görülmesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arası fark istatistiki olarak yüksek derecede anlamlı ($p < 0,001$), **2. gün için** tedavi grubunun 29 vakasında temiz süt ve 21 vakasında ön sağımda pıhtı içeren süt görülmesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arası fark istatistiki olarak yüksek derecede anlamlı ($p < 0,001$), **3. gün için** tedavi grubunun 8 vakasında temiz süt, 42 vakasında ön sağımda pıhtı içeren süt (41 vaka pıhtı içeren süt ve 1 vaka pıhtı içeren hafif pembemsi süt) görülmesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arası fark istatistiki olarak yüksek derecede anlamlı ($p < 0,001$), **7. gün için** tedavi grubunun 31 vakasında temiz süt, 18 vakasında ön sağımda pıhtı içeren süt (14 vaka pıhtı içeren süt ve 4 vaka pıhtı içeren hafif pembemsi süt), 1 vakasında sağımda bozuk süt görülmesi; kontrol grubunun 37 temiz süt vakası ve 1 adet sağımda bozuk süt vakası ile karşılaştırıldığında fark istatistiki olarak yüksek derecede anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

Ogata ve Nagahata (42) İS ozon sağaltımında karakteristik bir bulgu olarak sütte pıhtı şekillendiğini bildirmiştir. Subklinik mastitis çalışmamızda ise; sütteki pıhtının yalnızca ön sağımda SCT’deki varlığı İS H_2O_2 sağaltımının fizyolojik sınırdaki karakteristik bir bulgusu, ön sağım haricinde alınan sütteki varlığı ise klinik mastitis olarak kabul edildi.

Ogata ve Nagahata (42) İS sağaltımından 12-24 saat sonra sütte aşırı miktarda pıhtı artışı gözlemlendiğini, uygulama sonucu bazı vakalarda hafif hipodermik ödem şekillendiğini, yine bazı vakalarda uygulamadan sonraki sağımda süt miktarının azalması şeklinde bulgular gözlemlendiğini, bunların haricinde meme bezinde ve meme başında herhangi bir yan etki şekillenmediğini bildirmiştir. Çalışmamızda da sütte pıhtı varlığı beraberinde bazı vakalarda uygulama sonrasında ilk birkaç günde hafif hipodermik ödem ve yine bazı vakalarda uygulamadan sonraki birkaç sağımda süt miktarında azalma gözlemlendi. Ancak, ödem ve süt miktarı yönüyle kantitatif bir değerlendirme yapılmadı.

Ogata ve Nagahata (42) ozon sağaltımında sütte pıhtı şekillendiren mekanizmanın tam olarak bilinmediğini, ancak; PNL fonksiyonundaki artış, aktif oksijen etkisiyle *respiratory burst* aktivitesindeki artış veya meme bezi aktivitesinin hızlanması ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Çalışmamızda H₂O₂ sağaltımını takiben saptanan SHS'artışı; uyarılmış nonspesifik immün yanıt olarak PNL fonksiyonlarındaki artış (kemotaksis ve oksidatif aktivite artışı), Eİ artışı; meme dokusundaki geçirgenliğin artması biçiminde yorumlandı.

5.3. Bulguların Birbirleriyle İlişkilerinin Değerlendirilmesi

5.3.1. CMT ve SHS Bulgularının İlişkilendirilmesi

CMT ve SHS bulguları arasındaki ilişkide; hem tedavi grubu bulgularına göre, hem de kontrol grubu bulgularına göre iki parametre arasında yüksek derecede anlamlı düzeyde bir ilişki saptandı [(p < 0,001), (p < 0,001)].

CMT ~ SHS ilişkisi tedavi ve kontrol gruplarına göre sırasıyla; % 28,6 ve % 34,7 bulundu. SHS ~ CMT ilişkisi ise gruplar için sırasıyla; % 35,5 ve % 45,4 bulundu. Tedavi ve kontrol grupları için bu iki parametre yönüyle kanonik korelasyonlar sırasıyla; 0,77938 ve 0,81915 bulundu (Tablo-23).

CMT ve SHS bulgularının birbirlerini belirleyici düzeyde ilişkilendirilebilir bulgular oluşu, aynı zamanda çalışmamız için güvenilir bulgular oldukları şeklinde yorumlandı. Zira, araştırmalar (38, 108) CMT reaksiyonlarının sütteki SHS ile büyük lde ilişkili olduğunu, testin büyük lde güvenilir bulgular verdiğini bildirmektedir.

5.3.2. CMT ve Eİ Bulgularının İlişkilendirilmesi

CMT ve Eİ bulguları arasındaki ilişkide; tedavi grubu bulgularına göre iki parametre arasında yüksek derecede anlamlı düzeyde bir ilişki saptandı (p < 0,001). Kontrol grubu bulgularına göre iki parametre arasındaki ilişki anlamsız bulundu (p > 0,05).

Tedavi grubu için CMT ~ Eİ ilişkisi % 39,8 bulundu. Eİ ~ CMT ilişkisi ise % 44,6 bulundu. İki parametre yönüyle kanonik korelasyon 0,91453 bulundu (Tablo-24).

Bu durum; H₂O₂'nin meme lobundaki etkinliği nedeniyle ortaya çıkan Eİ değişimlerinin CMT değişimlerinde de olduğu tarzda belirgin olmasına, NaCl'nin meme lobundaki etkinliği nedeniyle ortaya çıkan Eİ değişimlerinin ise CMT değişimleriyle ilişkilendirilebilir düzeyde olmamasına bağlandı.

5.3.3. CMT ve pH Bulgularının İlişkilendirilmesi

CMT ve pH bulguları arasındaki ilişkide; tedavi grubu bulgularına göre iki parametre arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptandı ($p = 0,00189$). Kontrol grubu bulgularına göre iki parametre arasındaki ilişki anlamsız bulundu ($p > 0,05$).

Tedavi grubu için CMT ~ pH ilişkisi % 28 bulundu. pH ~ CMT ilişkisi de % 28 bulundu. İki parametre yönüyle kanonik korelasyon 0,76936 bulundu (Tablo-25).

Tedavi grubu bulgularına göre iki parametre arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmasına ve kontrol grubu bulgularına göre iki parametre arasındaki ilişkinin anlamsız bulunmasına karşın, Eİ ve pH bulguları arasındaki ilişkide (Tablo-26) ve SHS ve pH bulguları arasındaki ilişkide (Tablo-28) hem tedavi grubu bulgularına göre, hem de kontrol grubu bulgularına göre iki parametre arasında yüksek derecede anlamlı düzeyde bir ilişki saptanması [$(p < 0,001)$, $(p < 0,001)$]; H_2O_2 'nin meme lobundaki etkinliği nedeniyle ortaya çıkan pH değişimlerinin belirgin olduğu şeklinde, NaCl'nin meme lobundaki etkinliği nedeniyle ortaya çıkan pH değişimlerinin ise ancak kantitatif değerlendirmelerle (Eİ, SHS) saptanabilir / ilişkilendirilebilir düzeyde olduğu şeklinde yorumlandı.

5.3.4. Eİ ve pH Bulgularının İlişkilendirilmesi

Eİ ve pH bulguları arasındaki ilişkide; hem tedavi grubu bulgularına göre, hem de kontrol grubu bulgularına göre iki parametre arasında yüksek derecede anlamlı düzeyde bir ilişki saptandı [$(p < 0,001)$, $(p < 0,001)$].

Eİ ~ pH ilişkisi tedavi ve kontrol gruplarına göre sırasıyla; % 44,1 ve % 47 bulundu. pH ~ Eİ ilişkisi ise gruplar için sırasıyla; % 36,5 ve % 32,6 bulundu. Tedavi ve kontrol grupları için bu iki parametre yönüyle kanonik korelasyonlar sırasıyla; 0,87874 ve 0,94121 bulundu (Tablo-26).

Tedavi grubu için, Eİ ve pH bulgularının birbirlerini belirleyici düzeyde ilişkilendirilebilir bulgular oluşu; H_2O_2 sağaltımı neticesinde meme dokusundaki geçirgenliğin artması nedeniyle, kandan süte alkali tuzların geçmesine bağlı olarak süt pH'sinin ve benzer şekilde sütteki Na^+ ve Cl^- miktarının artışına bağlı olarak Eİ'nin belirgin değişimler göstermemesine bağlandı.

Kontrol grubu için, Eİ ve pH bulgularının birbirlerini belirleyici düzeyde ilişkilendirilebilir bulgular oluşu ise; NaCl sağaltımı neticesinde hem Eİ hem de pH değişimlerinin bu derece belirgin olmamasına; meme dokusunda bu derece bir geçirgenliğin şekillenmemesine bağlandı.

5.3.5. SHS ve Eİ Bulgularının İlişkilendirilmesi

SHS ve Eİ bulguları arasındaki ilişkide; hem tedavi grubu bulgularına göre, hem de kontrol grubu bulgularına göre iki parametre arasında yüksek derecede anlamlı düzeyde bir ilişki saptandı [$(p < 0,001)$, $(p < 0,001)$].

SHS ~ Eİ ilişkisi tedavi ve kontrol gruplarına göre sırasıyla; % 32 ve % 43,2 bulundu. Eİ ~ SHS ilişkisi ise gruplar için sırasıyla; % 29,5 ve % 39,1 bulundu. Tedavi ve kontrol grupları için bu iki parametre yönüyle kanonik korelasyonlar sırasıyla; 0,85797 ve 0,85115 bulundu (Tablo-27).

Kontrol grubu bulgularına göre CMT ve Eİ bulguları arasındaki ilişkinin anlamsız bulunmasına karşın ($p > 0,05$), SHS ve Eİ bulguları arasında yüksek derecede anlamlı düzeyde bir ilişki saptanması ($p < 0,001$); NaCl'nin meme lobundaki etkinliği nedeniyle ortaya çıkan Eİ değişimlerinin ancak kantitatif bir değerlendirmeyle (SHS) saptanabilir / ilişkilendirilebilir düzeyde olduğu şeklinde yorumlandı.

5.3.6. SHS ve pH Bulgularının İlişkilendirilmesi

SHS ve pH bulguları arasındaki ilişkide; hem tedavi grubu bulgularına göre, hem de kontrol grubu bulgularına göre iki parametre arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptandı [sırasıyla ($p = 0,00335$) ve ($p = 0,00365$)].

SHS ~ pH ilişkisi tedavi ve kontrol gruplarına göre sırasıyla; % 20,1 ve % 41,4 bulundu. pH ~ SHS ilişkisi ise gruplar için sırasıyla; % 21,2 ve % 20,6 bulundu. Tedavi ve kontrol grupları için bu iki parametre yönüyle kanonik korelasyonlar sırasıyla; 0,74559 ve 0,82220 bulundu (Tablo-28).

Tedavi grubu için, SHS ve pH bulgularının birbirlerini belirleyici düzeyde ilişkilendirilebilir bulgular oluşu; H₂O₂ sağaltımı neticesinde uyarılmış nonspesifik immün yanıt olarak PNL kemotaksisi nedeniyle SHS artışı şekillenmesi beraberinde, kandan süte alkali tuzların geçmesi nedeniyle pH artışı da şekillendiği biçiminde yorumlandı.

Kontrol grubu bulgularına göre CMT ve pH bulguları arasındaki ilişkinin anlamsız bulunmasına karşın ($p > 0,05$), SHS ve pH bulguları arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptanması ($p < 0,001$); NaCl'nin meme lobundaki etkinliği nedeniyle ortaya çıkan pH değişimlerinin ancak kantitatif değerlendirmeyle (SHS) saptanabilir / ilişkilendirilebilir düzeyde olduğu şeklinde yorumlandı.

5.4. Sağaltım Üzerine Son Değerlendirmeler

H₂O₂'nin mikrobiyolojik etkinliği; bilhassa günümüzde subklinik mastitislerde sık karşılaşılan KNS ve *Corynebacterium* spp enfeksiyonlarındaki yüksek pozitif mikrobiyolojik iyileşme oranı önemlidir. Öte yandan, halen birçok sütçü işletmede, sağmal ineklerin periyodik olarak mikrobiyolojik açıdan incelenmemesi, H₂O₂'nin subklinik mastitis sağaltımında pratikte kullanılabilirliğini olumsuz etkilemektedir.

H₂O₂'nin SCT'de saptadığımız karakteristik etkileri beraberinde, sağaltımla birlikte SHS'nin yaklaşık iki hafta süreyle yüksek seviyelerde seyretmesi karşısında; rezidü içermeyen sütün bu süreçte atılmaksızın süt ürünleri üretiminde değerlendirilmesi yanı sıra, buzağı beslenmesinde de kullanılması şeklinde alternatif yaklaşımlar sergilenebilir.

Mikrobiyel direnç geliştirmeyen, sütte rezidü şekillendirmeyen, oldukça ekonomik olarak temin edilebilir ve kolaylıkla İS sağaltımında kullanılabilir H₂O₂'nin, klinik mastitislerde; özellikle *Corynebacterium* spp ve diğer patojenler ile enfekte klinik mastitis vakalarındaki sağaltıcı etkinliğinin de araştırılması gereklidir. Bu hususta; memede ve/veya sütte SCT'de klinik bir bozukluk saptanan meme lobları, mikrobiyolojik süt numunesi alma işleminin akabinde İS H₂O₂ sağaltımına tabi tutulabilirler. Sağaltım etkinliğinin; klinik ve mikrobiyolojik iyileşmenin saptanması, sağaltım sonrasında memedeki ve/veya sütte SCT'deki değişikliklerin değerlendirilmesiyle ve sağaltım sonrasında sütteki etken varlığının değerlendirilmesiyle mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. GUTTERBOCK WM, EENENNAAM ALV, ANDERSON RJ, GARDNER LA, CULLOR JS, HOLMBERG CA. Efficacy of intramammary antibiotic therapy for treatment of clinical mastitis caused by environmental pathogens. *Journal of Dairy Science*, 76 : page 3437-3444, 1993.
2. YALÇIN C. Cost of mastitis in Scottish dairy herds with low and high subclinical mastitis problems. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 24: page 465-472, 2000.
3. TSENKOVA R, ATANASSOVA S, KAWANO S, TOYODA K. Somatic cell count determination in cow's milk by near-infrared spectroscopy: A new diagnostic tool. *Journal of Animal Science*, 79: page 2550-2557, 2001.
4. ZECCONI A, PICCININI R. Intramammary infections: epidemiology and diagnosis. Editors: KASKE M, SCHOLZ H, HÖLTERSINKEN. XXII. World Buiatrics Congress, Hannover-Germany, page 334-345, 18-23 August 2002.
5. SEEGER H, FOURICHON C, BEAUDEAU F. Production effects related to mastitis and mastitis economics in dairy cattle herds. *Veterinary Research*, 34: page 475-491, 2003.
6. HOSPIDO A, SONESSON U. The environmental impact of mastitis: a cause study of dairy herds. *Science of the Total Environment*, 343: page 71-82, 2005.
7. NATZKE RP. Elements of mastitis control. *Journal of Dairy Science*, 64: page 1431-1442, 1981.
8. DOHOO IR, MEEK AH. Somatic cell counts in bovine milk. *The Canadian Veterinary Journal*, 23: page 119-125, 1982.
9. KIRK JH, GRAVES FD, TYLER J. Recent progress in treatment and control of mastitis in cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 204 (8): page 1152-1158, 1994.
10. KEEFE GP. *Streptococcus agalactiae* mastitis: a review. *The Canadian Veterinary Journal*, 38: page 429-437, 1997.
11. BARBER MR, YANG TJ. Chemotactic activities in nonmastitic and mastitic mammary secretions: presence of interleukin-8 in mastitic but not nonmastitic secretions. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, Jan: page 82-86, 1998.
12. RUPP R, BOICHARD D. Genetic parameters for clinical mastitis, somatic cell score, production, udder type traits, and milking ease in first lactation Holsteins. *Journal of Dairy Science*, 82: page 2198-2204, 1999.
13. IOLLET C, RAINARD P, POUTREL B. Differential induction of complement fragment C5a and inflammatory cytokines during intramammary infections with *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, Mar: page 161-167, 2000.
14. SMITH KL, WEISS WP, HOGAN JS. Role of nutrition in mammary immunity and mastitis control. *Proceedings of the Congreso Nacional de Medicina Veterinaria*, 25-27 Octubre, 2000.

15. SARGEANT JM, LESLIE K E, SHIRLEY JE, PULKRABENK BJ, LIM GH. Sensivity and specificity of somatic cell count and California mastitis test for identifying intramammary infection in early lactation. *Journal of Dairy Science*, 84: page 2018-2024, 2001.
16. HAMANN J. Milk quality and udder health in relation to modern milking technique. Editors: KASKE M, SCHOLZ H, HÖLTERSHINKEN. XXII. World Buiatrics Congress, Hannover-Germany, page 334-345, 18-23 August 2002.
17. PYÖRÄLÄ S. New strategies to prevent mastitis. *Reproduction in Domestic Animals*, 37: page 211-216, 2002.
18. PYÖRÄLÄ S. Trends and advances in mastitis therapy. Editors: KASKE M, SCHOLZ H, HÖLTERSHINKEN. XXII. World Buiatrics Congress, Hannover-Germany, page 360-368, 18-23 August, 2002.
19. HOLTENIUS K, WALLER KP, ESSÉN-GUSTAVSSON B, HOLTENIUS P, SANDGREN CH. Metabolic parameters and blood leukocyte profiles in cows from herds with high or low mastitis incidence. *The Veterinary Journal*, 168: page 65-73, 2004.
20. LETH S, KROOK M, HORNSTEN EG. A feasibility study of the use of a SIRE biosensor in the monitoring of H₂O₂ added milk samples. A possible new technology for early detection of mastitis. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 5: page 515-522, 2004.
21. HILLERTON JE, BERRY EA. Treating mastitis in the cow-a tradition or an archaism. *Journal of Applied Microbiology*, 98: page 1250-1255, 2005.
22. ŞİMŞEK H, AKSAKAL M. Subklinik mastitisli ineklerde kan ve sütte lipid peroksidasyon ve bazı antioksidanlar üzerine E vitamininin etkisi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 52: sayfa 71-76, 2005.
23. AI-QUMBER M, TAGG JR. Commensal bacilli inhibitory to mastitis pathogens isolated from the udder microbiota of healthy cows. *Journal of Applied Microbiology*, Feb: 1-9, 2006.
24. ANAYA-LOPER JL, CONTRERAS-GUZMAN OE, CARABEZ TREJO A, BAÍZABAL-AGUIRRE VM, LOPEZ-MEZA JE, VALDEZ-ALARCON JJ, OCHOA-ZARZOSA A. Invasive potential of bacterial isolates associated with subclinical bovine mastitis. *Research in Veterinary Science*, Apr: page 1-4, 2006.
25. MUKHERJEE R. Assesment of reactive oxygen species and phagocytosis of milk leukocytes by alfa-tocopherol and enrofloxacin in bovine mastitis. *Veterinarski Arhiv*, 76 (1): page 1-9, 2006.
26. BAŞTAN A. İneklerde meme hastalıkları, 2. baskı, Hatiboğlu Yayınevi, Ankara, sayfa 33-83, 2007.
27. ERSKINE RJ, WALKER RD, BOLIN CA, BARTLETT PC, WHITE DG. Trends in antibacterial susceptibility of mastitis pathogens during a seven-year period. *Journal of Dairy Science*, 85: page 1111-1118, 2002.
28. BISHOP JR, BODINE AB, JANZEN JJ. Sensitivities to antibiotics and seasonal occurrence of mastitis pathogens. *Journal of Dairy Science*, 63: page 1134-1137, 1980.

29. RAJALA-SCHULTZ PJ, SMITH KL, HOGAN JS, LOVE BC. Antimicrobial susceptibility of mastitis pathogens from first lactation and older cows. *Veterinary Microbiology*, 102: page 33-42, 2004.
30. HILLS AW. Mastitis, the non-antibiotic approach to control. *Journal of Applied Bacteriology Symposium Supplement*, page 93-103, 1986.
31. MATHEW AG, BECKMANN MA, SAXTON AM. A comparison of antibiotic resistance in bacteria isolated from swine herds in which antibiotics were used or excluded. *Journal of Swine Health and Production*. 9 (3): page 125–129, 2001.
32. PODPECAN O, PENGOV A, HRASTNIK U. Treatment of subclinical staphylococcal mastitis. *Slovenian Veterinary Research*, 41 (1): page 31-34, 2004.
33. AI-JABRI AA. Honey, milk and antibiotics. *African Journal of Biotechnology*, 4 (13): 1580-1587, 2005.
34. KESKİN A. Bursa bölgesindeki süt sığırları işletmelerinde mastitise karşı hipramastivac ile aşılamamanın profilaktik etkisi. *Doktora tezi*, Bursa, 2005.
35. DUVAL J. Treating mastitis without antibiotics. *Copyright Ecological Agriculture Projects*, page 1-29, 1997.
36. HAAS Y, BARKEMA HW, VEERKAMP RF. Genetic parameters of pathogen-specific incidence of clinical mastitis in dairy cows. *Animal Science*, 74: page 233-242, 2002.
37. AL-NAZAWI MH. Resistance and residues of antibacterial in dairy farm and dairy production in Al-Hassa region, Saudi Arabia. *Journal of Medical Sciences*, 6 (2): page 198-202, 2006.
38. ALAÇAM E. Meme Hastalıkları. Editörler: ALAÇAM E, ŞAHAL E. *Sığırlar hastalıkları*, 1. Baskı, Medisan Yayın Serisi No:31, Ankara, sayfa 389-420, 1997.
39. ATASEVER S, ERDEM H. Süt sığırlarında mastitis ile sütün elektriksel iletkenliği arasındaki ilişkiler. *OMÜ. Ziraat Fakültesi Dergisi*, 23 (2): sayfa 131-136, 2008.
40. SANDGREN CH, WALLER KP, EMANUELSON U. Therapeutic effects of systemic or intramammary antimicrobial treatment of bovine subclinical mastitis during lactation. *The veterinary journal*, 175: page 108-117, 2008.
41. OLIVER SP, GILLESPIE BE, HEADRICK SJ, MOOREHEAD H, LUNN P, DOWLEN HH, JOHNSON DL, LAMAR K C, CHESTER ST, MOSELEY WM. Efficacy of extended ceftiofur intramammary therapy for treatment of subclinical mastitis in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 87: page 2393-2400, 2004.
42. OGATA A, NAGAHATA H. Intramammary application of ozone therapy to acute clinical mastitis in dairy cows. *The Journal of Veterinary Medical Science* 62 (7): page 681-686, 2000.
43. BATU A. Hayvanlarda meme hastalıkları ve mastitis, Kuşak Ofset, İstanbul, sayfa 6-103, 1991.
44. HAZIROĞLU R, MİLLİ ÜH. *Veteriner Patoloji*, Cilt 2, 4. baskı, Medisan Yayın Serisi, Ankara, sayfa 542-550, 2001.
45. İŞCAN D. Mastitiste somatik hücre sayımı yöntemleri ve somatik hücre sayısının önemi. *Veterinarium*, Cilt: 4, Sayı: 2 Temmuz-Aralık sayfa 47-56, 1993.

46. RİŞVANLI A. Elazığ bölgesi süt ineklerinde klinik ve subklinik mastitislerin dağılımı, mastitislere sebep olan mikroorganizmaların izolasyonu ve antibiyotiklere duyarlılıkları üzerine çalışma. Doktora Tezi, Elazığ, 2001.
47. BRADLEY AJ. Bovine mastitis: an evolving disease. *The Veterinary Journal*, 164, page 116-128, 2002.
48. AI-MAJALI AM, JAWABREH S. Period prevalence and etiology of subclinical mastitis in Awassi sheep in southern Jordan. *Small Ruminant Research*, 47: page 243-248, 2003.
49. JONES GM, BAILEY TL. Understanding the basics of mastitis. *Journal of Dairy Science*, page 404-233, 1998.
50. HANSEN PJ, SOTO P, NATZKE RP. Mastitis and fertility in cattle-possible involvement of inflammation or immun activation in embryonic mortality. *American Journal of Reproductive Immunology*, 51: page 294-301, 2004.
51. LESLIE KE, DINGWELL T. Mastitis control: where are we and where are we going. Editors: KASKE M, SCHOLZ H, HÖLTERSINKEN. XXII. World Buiatrics Congress, Hannover-Germany, page 370-382, 18-23 August 2002.
52. SHPIGEL NY, WINKLER M, ZIV G, SARAN A. Clinical, bacteriological and epidemiological aspects of clinical mastitis in Israeli dairy herds. *Preventive Veterinary Medicine*, 35: page 1-9, 1998.
53. DJABRI B, BAREILLE N, BEAUDEAU F, SEEGER H. Quarter milk somatic cell count in infected dairy cows: a meta-analysis. *Veterinary Research*, 33: page 335-357, 2002.
54. SHANKS RD, BERGER PJ, FREEMAN AE, KELLEY DH, DICKINSON FN. Projecting Health Cost from Research Herds. *Journal of Dairy Science*, 65: page 644-652, 1982.
55. BRADLEY AJ. Immunization against E coli mastitis - a cost benefit analysis. *Proceedings of The British Mastitis Conference*, Garstang, page 93, 2001.
56. NASH DL, ROGERS GW, COOPER JB, HARGROVE GL, KEOWN JF, HANSEN LB. Heritability of clinical mastitis incidence and relationships with sire transmitting abilities for somatic cell score, udder type traits, productive life, and protein yield. *Journal of Dairy Science*, 83: page 2350-2360, 2000.
57. SCHRICK FN, HOCKETT ME, SAXTON AM, LEWIS MJ, DOWLEN HH, S P. Influence of subclinical mastitis during early lactation on reproductive parameters. *Journal of Dairy Science*, 84: page 1407-1412, 2001.
58. GONZALEZ RN, JASPER DE, KRONLUND NC, FARVER TB, CULLOR JS, BUSHNELL RB, DELLINGER JD. Clinical mastitis in two california dairy herds participating in contagious mastitis control programs. *Journal of Dairy Science*, 73: page 648-660, 1990.
59. HARMON RJ. Physiology of mastitis and factors affecting somatic cell counts. *Journal of Dairy Science*, 77: page 2103-2112, 1994.
60. SHOOK GE. Selection for disease resistance. *Journal of Dairy Science*, 72: page 1349-1362, 1989.
61. SORDILLO LM, SHAFER-WEAVER K, DEROSA D. Immunobiology of the mammary gland. *Journal of Dairy Science*, 80 : page 1851-1865, 1997.

62. ARDA M, MİNBAŞ A, LELOĞLU N, AYDIN N, KAHRAMAN M, AKAY Ö, ILGAZ A, İZGÜR M, DİKER KS. Özel mikrobiyoloji, 4. baskı, Medisan Yayın Serisi No: 26, Ankara, sayfa 31-45 ve 275, 1997.
63. DİKER KS. İmmunoloji. 1. Baskı, Medisan Yayın Serisi No:37, Ankara, sayfa 22-175, 1998.
64. TODHUNTER DA, SMITH KL, HOGAN JS. Environmental streptococcal Intramammary infections of the bovine mammary gland. Journal of Dairy Science, 78: page 2366-2374, 1995.
65. SEYREK-İNTAŞ K. Meme hastalıkları ders notu. Uludağ Üniversitesi Basım Evi, Bursa, sayfa 57-86, 1997.
66. PYÖRÄLÄ S, TAPONEN S. Coagulase-negative-staphylococci-emerging mastitis pathogens. Veterinary Microbiology, 134: page 201, 2009.
67. THORBERG BM, DANIELSSON –THAM ML, EMANUELSON U, WALLER KP. Bovine subclinical mastitis caused by different types of coagulase-negative staphylococci. Journal of Dairy Science, 92: page 4962-4970, 2009.
68. HADİMLİ HH, ERGANİŞ O. Mastitis ve bağışıklık. Veterinarium, 13(1): sayfa 37-42, 2002.
69. WELLENBERG GJ, WAN DER POEL WHM, VAN OIRSCHOT JT. Viral infections and bovine mastitis. Veterinary microbiology, 88 (1): page 27-45, 2002.
70. SCHUKKEN YH, KREMER DJ. Monitoring udder health: objectives, materials and methods. Editors: BRAND A, NOORDHUIZEN JP, SCHUKKEN YH, Herd Health Management, Wageningen Pers, Third reprint, Netherlands, page 351-370, 2001.
71. BAŞTAN A. Meme hastalıkları, 1. baskı, Medisan Yayınevi, Ankara, sayfa 27-82, 2003.
72. MEHRZAD J, DOSOGNE H, MEYER E, HEYNEMAN R, BURVENICH C. Respiratory burst activity of blood and milk neutrophils in dairy cows during different stages of lactation. Journal of Dairy Research, 68: page 399-415, 2001.
73. DOSOGNE H, VANGROENWEGHE F, BARRIO B, RAINARD P, BURVENICH C. Decreased number and bactericidal activity against *Staphylococcus aureus* of the resident cells in milk of dairy cows during early lactation. Journal of Dairy Research, 68: page 539-549, 2001.
74. PAAPE M, MEHRZAD J, ZHAO X, DETILLEUX J, BURVENICH C. Defense of the bovine mammary gland by polymorphnuclear neutrophil leukocytes. Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia, 7 (2): page 109-121, 2002.
75. DETILLEUX JC, KOEHLER KJ, FREEMAN AE, KEHRLI ME, KELLEY DH. Immunological parameters of periparturient Holstein cattle: genetic variation. Journal of Dairy Science, 77: page 2640-2650, 1994.
76. BURVENICH C, PAAPE MJ, HILL AW, MILLER RH, HEYNEMAN R, KREMER WD, BRAND A. Role of the neutrophil leucocyte in the local and systemic reactions during experimentally induced *E. coli* mastitis in cows immediately after calving. The Veretinary Quarterly, 16 (11): page 45-50, 1994.
77. KEHRLI M E Jr, NONNECKE BJ, ROTH JA. Alterations in bovine neutrophil function during the periparturient period. Amerivan Journal of Veterinary Research, 50 (2): page 207-214, 1989.

78. FILIPP D, ALIZADEH-KHIAVI K, RICHARDSON C, PALMA A, PAREDES N, TAKEUCHI O, AKIRA S, JULIUS M. Soluble CD14 enriched in colostrum and milk induces B cell growth and differentiation. *Proceedings of The National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, 98 (2): page 603-608, 2001.
79. MEHRZAD J, DOSOGNE H, MEYER E, BURVENICH C. Local and systemic effects of endotoxin mastitis on the chemiluminescence of milk and blood neutrophils in dairy cows. *Veterinary Research*, 32: page 131–144, 2001.
80. MEHRZAD J, DOSOGNE H, VANGROENWEGHE F, BURVENICH C. A comparative study of bovine blood and milk neutrophil functions with luminol-dependent chemiluminescence. *Luminescence*, 16: page 343-356, 2001.
81. SANDGREN CH, NORDLINGK, BJÖRK I. Isolation and phagocytic properties of neutrophils and other phagocytes from nonmastitic bovine milk. *Journal of Dairy Science*, 74: page 2965-2975, 1991.
82. DULIN AM, PAAPE MJ, NICKERSON SC. Comparison of phagocytosis and chemiluminescence by blood and mammary gland neutrophils from multiparous and nulliparous cows. *American Journal of Veterinary Research*, 49 (2): page 172-177, 1988.
83. SMITS E, BURVENICH C, GUIDRY AJ, HEYNEMAN R, MASSART-LEEN A. Diapedesis across mammary epithelium reduces phagocytic and oxydative burst of bovine neutrophils. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 68 (2): page 169-176, 1999.
84. OLIVER SP, MITCHELL BA. Prevalence of mastitis pathogens in herds participating in a mastitis control program. *Journal of Dairy Science*, 67: page 2436-2440, 1984.
85. NICKERSON SC, OWENS WE, BODDIE RL. Mastitis in dairy herds: initial studies on prevalence and control. *Journal of Dairy Science*, 78: page 1607-1618, 1995.
86. BARKEMA HW, SCHUKKEN YH, LAM TJGM, BEIBOER ML, BENEDICTUS G, BRAND A. Management practivecs associated with low, medium and high somatic cell counts in bulk milk. *Journal of Dairy Science*, 81: page 1917-1927, 1998.
87. EMANUELSON U, DANELL B, PHILIPSSON J. Genetic parameters for clinical mastitis, somatic cell counts and milk production estimated by multiple–trait restriected maximum likelihood. *Journal of Dairy Science*, 71: page 467-476, 1988.
88. FLEISCHER P, METZNER M, BEYERBACH M. The relationship between milk yield and the incidence of some disease in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 84: page 2025-2035, 2001.
89. DROP TE VAN, DEKKERS JCM, MARTIN SW, NOORDHUIZEN JPTM. Genetic parameters of health disorders and relationships with 305 - day milk yield and conformation traits of registered Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 81: page 2264-2270, 1998.
90. RASMUSSEN MD, FRIMER ES, GALTON DM, PETERSSON LG. The influence of premilking teat preparation and attachment delay on milk yield and milking performance. *Journal of Dairy Science*, 75: page 2131-2141, 1992.
91. KLUNGEL GH, SLAGHUIS BA, HOGVEEN H. The effect of the introduction of automatic milking systems on milk quality. *Journal of Dairy Science*, 83: page 1998-2003, 2000.

92. SMITH KL, HARRISON JH, HANCOCK DD, TODHUNTER DA, CONRAD HR. Effect of vitamin E selenium supplementation on incidence of clinical mastitis and duration of clinical symptoms. *Journal of Dairy Science*, 67: page 1293-1300, 1984.
93. MORSE D, DeLORENZO MA, WILCOX C J, COLLIER RJ, NATZKE RP, BRAY DR. Climatic Effects on Occurrence of Clinical Mastitis. *Journal of Dairy Science*, 71: page 848-853, 1988.
94. SORDILLO LM, STREICHER KL. Mammary gland immunity and mastitis susceptibility. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 7(2): page 135-146, 2002.
95. RYŠÁNEK D, BABÁK V, SLÁDEK Z, TOMAN M. Variations among unbred heifers in the activities of polymorphonuclear leucocytes from the mammary gland and blood. *Journal of Veterinary Medical Science*, 48: page 31-41, 2001.
96. CLIFFORD DP, REPINE JE. Hydrogen peroxide mediated killing of bacteria. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 49 (3): page 143-149, 1982.
97. MILLER JK, BRZEZINSKASLEBODZINSKA E, MADSEN FC. Oxidative stress, antioxidants, and animal function. *Journal of Dairy Science*, 76: page 2812-2823, 1993.
98. CAPUCO AV, PAAPE MJ, NICKERSON SC. In vitro study of polymorphonuclear leukocyte damage to mammary tissues of lactating cows. *American Journal of Veterinary Research*, 47 (3): page 663-668, 1986.
99. SAVILL J. Recognition and phagocytosis of cells undergoing apoptosis. *British Medical Bulletin*, 53 (3): page 491-508, 1997.
100. PAAPE MJ, WERGIN WP. The leukocyte as a defense mechanism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 170 (10 Pt 2): page 1214-1223, 1977.
101. VAN OOSTVELDT K, PAAPE MJ, BURVENICH C. Apoptosis of bovine neutrophils following diapedesis through a monolayer of endothelial and mammary epithelial cells. *Journal of Dairy Science*, 85: page 139-147, 2002.
102. VANDEPUTTE-VAN MESSOM G, BURVENICH C, ROETS E, DEVRIESE L, HAESBROUCK F. Effects of *Staphylococcus aureus* mastitis after endotoxin application on milk yield and composition during subsequent lactation of guinea-pigs. *Zentralbl Veterinarmed B.*, 42 (2) : page 118-126, 1995.
103. GUNNE H, TENHAGEN BA, KUTZER P, FORDERUNG D, HEUWIESER W. Do lactoferrin, lysozyme and the lactoperoxidase-thiocyanate-hydrogen peroxide-system cause negative microbiological results in mastitis secretions? *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, 109 (7): page 300-305, 2002.
104. BENKERROUM N, MEKKAOUI M, BENNANI N, HIDANE K. Antimicrobial activity of camel's milk against pathogenic strains of *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes*. *Society of Dairy Technology*, 57 (1): page 39-43, 2004.
105. ERHARDT G, MEYER F, SENFT B. Growth inhibition of *Staphylococcus aureus* after experimental infection of the udder by high and low concentration of lactoferrin and lysozyme in milk. *Acta Microbiologica Polonica*, 30 (3): page 239- 246, 1981.
106. NICKERSON SC. Immune mechanisms of the bovine udder: an overview. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 187 (1): 41-45, 1985.

107. CONCHA C. Cell types and their immunological functions in bovine mammary tissues and secretions-a review of the literature. *Nordisk Veterinaermedicin*, 38 (5): page 257-272, 1986.
108. SHUSTER DE, LEE EK, KEHRLI ME Jr. Bacterial growth, inflammatory cytokine production, and neutrophil recruitment during coliform mastitis in cows within ten days after calving, compared with cows at midlactation. *American Journal of Veterinary Research*, 57 (11) : page 1569-1575, 1996.
109. PHILPOT WN, NICKERSON SC. Winning the fight against mastitis (Mastitis ile mücadelede başarı). Çeviren: BİLGİN H, ÖZ H, KESENKAŞ H, KAYA İ. 1. baskı, Medya Grafik Tanıtım ve Baskı Hizmetleri Ticaret Ltd. Şti., İzmir, sayfa 38-44, 2007.
110. Gıda Mevzuatı, Seri No II, Cilt 11/2. Türk gıda kodeksi; çiğ süt ve ısıtılmış sütün içme sütleri tebliği, Tebliğ no. 2000/6, Lebib Yalkın Yayınları Basım İşleri A.Ş., İstanbul, sayfa 1549-1560, 2000.
111. DOSOGNE H, VANGROENWEGHE F, MEHRZAD J, MASSART-LEËN AM, BURVENICH C. Differential leukocyte count method for bovine low somatic cell count milk. *Journal of Dairy Science*, 86: page 828-834, 2003.
112. HILLERTON JE, WALTON AW. Identification of subclinical mastitis with a hand-held electrical conductivitymeter. *The Veterinary Record*, 128: page 513-515, 1991.
113. SURIYASATHAPORN W, SCHUKKEN YH, NIELEN M, BRAND A. Low Somatic Cell Count: a risk factor for subsequent clinical mastitis in a dairy herd. *Journal of Dairy Science*, 83: page 1248-1255, 2000.
114. BARKEMA HW, SCHUKKEN YH, LAM TJGM, BEIBOER ML, WILMINK H, BENEDICTUS G, BRAND A. Incidence of clinical mastitis in dairy herds grouped in three categories by bulk milk somatic cell counts. *Journal of Dairy Science*, 81: page 411-419, 1998.
115. FUNK DA, FREEMAN AE, BERGER PJ. Environmental and physiological factors affecting mastitis at drying off and postcalving. *Journal of Dairy Science*, page 65: 1258-1268, 1982.
116. RYAN MP, FLYNN J, HILL C, ROSS RP, MEANEY WJ. The natural food grade inhibitor, lactacin 3147, reduced the incidence of mastitis after experimental challenge with *Streptococcus dysgalactiae* in nonlactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 82: page 2108-2114, 1999.
117. BRADLEY AJ, GREEN MJ. An investigation of the impact of intramammary antibiotic dry cow therapy on clinical coliform mastitis. *Journal of Dairy Science*, 84: page 1632-1639, 2001.
118. AMERICAN CANCER SOCIETY. No author listed. Questionable methods of cancer management: hydrogen peroxide and other 'hyperoxygenation' therapies. *CA A Cancer Journal for Clinicians*, 43: 47-56, 1993.
119. FARR C, JOSEPHS G. Hydrogen peroxide therapy supplement to the art of getting well, *Proceedings of The Arthritis Trust of The America (ATA)*, page 1-7, 1992.
120. PELTON L, OVERHOLSER L. Hydrogen peroxide, *Alternatives in cancer therapy*. Fireside, New York, page 111-121, 1994.

121. VETRANO AM, HECK DE, MARIANO TM, MISHIN V, LASKIN D L, LASKIN JD. Characterization of the oxidase activity in mammalian catalase. *Journal of Biological Chemistry*, 280 (42): page 35372-35381, 2005.
122. PYÖRÄLÄ S. Indicators of inflammation in the diagnosis of mastitis. *Veterinary Research*, 34: page 565-578, 2003.
123. SUVORAVA T, LAUER N, KUMPF S, JACOB R, MEYER W, KOJDA G. Endogenous vascular hydrogen peroxide regulates arteriolar tension in vivo. *Circulation*, 112: page 2487-2495, 2005.
124. ALKAN U, TEKSOY A, ATEŞLİ A. Hümik madde içeren yüzeysel suların uv/H₂O₂ ile dezenfeksiyonu. *Ekoloji*, 64: 21-28, 2007.
125. FARR CH. A protocol and guidelines for safe iv administration of hydrogen peroxide. International Bioxidative Medicine Foundation, Dallas, Texas, 1987.
126. FARR CH. Physiological and biochemical responses to intravenous hydrogen peroxide in man. *Journal of Advanced Medical-Surgical Nursing*, 1: 113-129, 1988.
127. ÖZER B, KIRIM B, ATAMER M. Effect of hydrogen peroxide treatment on the quality of raw cream. *International Journal of Dairy Technology*, 53 (3): page 83-86, 2000.
128. ALLEN K L, MOLAN PC. The sensitivity of mastitis-causing bacteria to the antibacterial activity of honey. *New Zealand Journal of Agricultural Research*, 40 (4): 537-540, 1997.
129. ABANEH D, SINTAYEHU A. Treatment trial of subclinical mastitis with the herb *persicaria senegalense* (polygonaceae). *Tropical Animal Health and Production*, 33: 511-519, 2001.
130. MASON C. Basic mastitis bacteriology: untangling the pathogens. *Irish Veterinary Journal*, 59 (8): page 453-459, 2006.

TEŞEKKÜR

Öğrenimim sürecinde büyük bir titizlik ve sabırla, başta tez çalışmam olmak üzere her konuda karşılığı ödenemez katkılarından dolayı hocam, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Kamil SEYREK-İNTAŞ'a, mikrobiyolojik çalışmalarımızı yürüten hocam sayın Doç. Dr. Cüneyt ÖZAKIN'a ve özveriyle emektar sayın Sıdıka ASICI'ya, istatistiksel değerlendirmelerimizde yardımlarını esirgemeyen hocam sayın Yrd. Doç Dr. Bülent EDİZ'e ve değerli akademisyen arkadaşım Araştırma Görevlisi sayın Ender ÇARKUNGÖZ'e, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Rabia Gözde ÖZALP'e ve her zaman olduğu gibi, tezimin her aşamasında bilfiil yanımda olan meslektaşım, değerli eşim sayın Dr. Gülsüm Ülke ÇALIŞKAN'a içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

Kastamonu 1980 doğumluyum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Kastamonu'da tamamladım. 1998 yılında Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ne girmeye hak kazandım. 2003 yılı Haziran ayında yüksek lisans öğrenimimi tamamlayıp, 2004 yılı Şubat ayında U. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner-Doğum ve Jinekoloji doktora programına başladım. 2005 yılı Aralık ayında araştırma görevlisi kadrosuna atandım. 2010 yılı Kasım ayında Tarım ve Köyişleri Bakanlığı'nda göreve başladım. Doktora öğrenimim sürecinde 9 yurt dışı bilimsel makale ve 7 yurt içi, 9 yurt dışı tebliğ olmak üzere, toplam 25 bilimsel çalışmada yer aldım. Biri TÜBİTAK-Alman DFG, ikisi U. Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen, üç araştırma projesinde görev aldım.

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADNC	Antikor Bağımlı Nötrofil Sitotoksitesisi
ADT	Antibiyotik Duyarlılık Testi
AgNO ₃	Gümüş Nitrat
AXG	Tespit Solüsyonu (52 ml saf alkol, 44 ml ksilol, 4 ml glasiyal asetik asit içeren solüsyon)
BHV1	Bovine herpes virüs-1
BHV2	Bovine herpes virüs-2
BHV4	Bovine herpes virüs-4
BLV	Bovine leukaemiae virüs
Ca	Kalsiyum
Cl ⁻	Klor
cm	Santimetre (uzunluk ölçüsü birimi)
cm/Hg	Santimetre/Civa (basınç birimi)
CMT	California Mastitis Testi
CuSO ₄	Bakır Sülfat
ÇF	Çalışma Faktörü
DMHSY	Direkt Mikroskopik Hücre Sayım Yöntemi
DNA	Deoksi Ribonükleik Asit
Eİ	Elektriksel İletkenlik
EMB	Eozin Metilen Blue Agar
Fe ⁺⁺	Demir
FMD	Foot and Mouth Disease
g/l	Litredeki Gram Cinsinden Madde Miktarı
gr	Gram
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz Enzimi
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
HOCl	Hipoklorik Asit
H ₂ SO ₄	Sülfirik Asit
IDF	Uluslararası Sütçü İşletmeler Federasyonu

Ig	İmmunoglobulin
IL	İnterlökin
IU	İnternasyonel Ünite
im	İntramuskuler (kas içi)
İS	İntrasisternal (meme içi)
iv	İntravenöz (damar içi)
K ⁺	Potasyum
KL	Kemiluminesans
KNS	Koagulaz Negatif Stafilokok
lt	Litre (hacim ölçüsü birimi)
MF	Mikroskop Faktörü
mg	Miligram
MHC	Mayor Histokompatibilite Kompleks
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
ml	Mililitre (hacim ölçüsü birimi)
mm	Milimetre (uzunluk ölçüsü birimi)
mS/cm	miliSiemens/cm (elektriksel iletkenlik birimi)
Na ⁺	Sodyum
NaCl	Sodyum Klorür
NAGase	N-asetil-B-D-Glukozaminidaz Enzimi
NaOH	Sodyum Hidroksit
NK	Natural Killer (doğal öldürücü hücre)
O ₂	Oksijen Molekülü
OH	Hidroksil Radikalleri
PI3	Parainfluenza-3 virüs
PL	Prodüktif Ömür
PNL	Polimorf Nükleer Lökosit
po	Peros (ağızdan)
r	Yarıçap
RNA	Ribonükleik Asit
sc	Subkutan (deri altı)
SCT	Strip Cup Testi (sütün siyah zeminde nitelik bakımından değerlendirildiği test)
SHS	Somatik Hücre Sayısı

TD	Teat Dipping (meme başlarının antiseptik solüsyonlara daldırılması)
TL	Türk Lirası (para birimi)
TNF- α	Tümör nekrozu faktörü-alfa
vb.	Ve Benzeri
α/β	Alfa/Beta
\$	Amerikan Doları (para birimi)
β	Beta
€	Euro (para birimi)
γ	Gama
γ/δ	Gama/Delta
μl	Mikrolitre (hacim ölçüsü birimi)
μm	Mikron
£	Pound (para birimi)
° C	Santigrat Derece (sıcaklık ölçüsü birimi)
%	Yüzde oranı simgesi
π	3,1416 sayısı