



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK DOĞUM VE JİNEKOLOJİSİ ANA BİLİM DALI**

**SÜTÇÜ İNEKLERDE Q-FEVER HASTALIĞI İLE MASTİTİS
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Doktora Tezi

Mustafa AYDOĞDU

Danışman
Prof. Dr. Murat FINDIK

SAMSUN
2025

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK DOĞUM VE JİNEKOLOJİSİ ANA BİLİM DALI



SÜTÇÜ İNEKLERDE Q-FEVER HASTALIĞI İLE MASTİTİS
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Doktora Tezi

Mustafa AYDOĞDU

Danışman
Prof. Dr. Murat FINDIK

SAMSUN
2025

TEZ KABUL VE ONAYI

Mustafa AYDOĞDU tarafından, Prof. Dr. Murat FINDIK danışmanlığında hazırlanan “SÜTÇÜ İNEKLERDE Q-FEVER HASTALIĞI İLE MASTİTİS ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 27 / 01/ 2025 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı Soyadı	Üniversitesi	Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	Sonuç
Başkan	Prof. Dr. Semra GÜMÜŞOVA			<input checked="" type="checkbox"/> Kabul
		Ondokuz Mayıs Üniversitesi	Veterinerlik Virolojisi Ana Bilim Dalı	<input type="checkbox"/> Ret
Üye	Prof. Dr. Murat FINDIK			<input checked="" type="checkbox"/> Kabul
		Ondokuz Mayıs Üniversitesi	Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi A. B. Dalı	<input type="checkbox"/> Ret
Üye	Prof. Dr. Serhan Serhat AY			<input checked="" type="checkbox"/> Kabul
		Ondokuz Mayıs Üniversitesi	Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi A. B. Dalı	<input type="checkbox"/> Ret
Üye	Doç. Dr. Halef DOĞAN			<input checked="" type="checkbox"/> Kabul
		Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi	Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi A. B. Dalı	<input type="checkbox"/> Ret
Üye	Doç. Dr. Murat ABAY			<input checked="" type="checkbox"/> Kabul
		Erciyes Üniversitesi	Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi A. B. Dalı	<input type="checkbox"/> Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Faik Ahmet SESLİ
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Doktora tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığımı taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi?

Evvet (Gerekli ise ekler kısmına ekleyiniz)

Hayır

24 / 12 / 2024
Mustafa AYDOĞDU

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı: SÜTÇÜ İNEKLERDE Q-FEVER HASTALIĞI İLE MASTİTİS ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 24 / 12 /2024 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 4

Tek kaynak oranı : % 1 çıkmıştır.

24 / 12 / 2024
Prof. Dr. Murat FINDIK

ÖZET

SÜTÇÜ İNEKLERDE Q-FEVER HASTALIĞI İLE MASTİTİS ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Mustafa AYDOĞDU
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Ana Bilim Dalı
Doktora, Ocak /2025
Danışman: Prof. Dr. Murat FINDIK

Mastitis, sığırlarda verim ve ekonomik kayba neden olan önemli bir problemdir. Mastitisin en önemli nedenleri arasında bakteriler tarafından oluşturulan meme içi enfeksiyonlar yer almaktadır. Bu tez çalışması, süt inekçiliğinde önemli ekonomik sorunlara yola açan *Coxiella burnetii*'nin mastitis tespit edilen ineklerdeki prevalansını değerlendirmek amacıyla yapıldı. Bu kapsamda uzun süredir çözülemeyen meme sağlığı problemleri bulunan ve yakın zamanda antibiyotik tedavisi uygulanmamış üç sütçü sığır işletmesi incelendi. Bu amaçla işletmelerden alınan tank sütü örneklerine önce somatik hücre sayımı yapılarak mastitis varlığı belirlendi. Mastitis yönünden pozitif bulunan işletmelerdeki ineklerden kan örnekleri alınarak *C. burnetii*'ye karşı oluşan antikorlar indirekt ELISA testiyle araştırıldı. Test sonunda örneklenen sürülerdeki *C. burnetii* seroprevalansı %20,7 (99/478) olarak belirlendi. Etkene karşı saptanan antikorlar persiste enfeksiyonlara neden olduğu bilinen *C. burnetii*'nin yakın zamanda sürüdeki varlığının da göstergesi olarak kabul edildiğinden, test sonunda yüksek oranda antikor titresi belirlenen 55 hayvan etken tespiti için seçildi. Daha sonra seçilen bu hayvanların her bir meme lobundan süt örnekleri alınarak somatik hücre sayıları ölçüldü ve en yüksek somatik hücre sayısına sahip numunelere PCR analizi yapıldı. Analiz sonucunda, *C. burnetii*'nin süt örneklerindeki pozitiflik oranı %20 (4/20) olarak belirlendi.

Anahtar Sözcükler: *Coxiella burnetii*, Q Fever, Mastitis, Seroprevalans

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN Q-FEVER DISEASE AND MASTITIS IN DAIRY COWS

Mustafa AYDOĞDU
Ondokuz Mayıs University
Institute of Graduate Studies
Department of Obstetrics and Gynaecology
Ph.D., January / 2025
Supervisor: Prof. Dr. Murat FINDIK

Mastitis is a significant issue in cattle, leading to productivity losses and economic burdens. One of the primary causes of mastitis is intramammary infections caused by bacteria. This thesis study aimed to assess the prevalence of *Coxiella burnetii*, a pathogen contributing to economic challenges in dairy farming, in cows diagnosed with mastitis. For this purpose, three dairy farms experiencing persistent udder health problems and with no recent history of antibiotic treatment were examined. Initially, bulk tank milk samples collected from these farms were analyzed for somatic cell counts (SCC) to determine the presence of mastitis. Blood samples were then obtained from cows in mastitis-positive farms to detect antibodies against *C. burnetii* using an indirect ELISA test. The test results revealed a *C. burnetii* seroprevalence of 20.7% (99/478) within the sampled herds. Since the detection of antibodies against the pathogen indicates persistent infections and the recent presence of *C. burnetii* in the herd, 55 animals with high antibody titers were selected for further investigation. Subsequently, milk samples were collected from each mammary quarter of these selected cows, and their SCCs were measured. PCR analysis was performed on the samples with the highest SCC values. The results showed that the positivity rate of *C. burnetii* in milk samples was 20% (4/20).

Keywords: *Coxiella burnetii*, Q fever, Mastitis, Seroprevalance

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Doktora eğitim sürecim boyunca desteğini hiç esirgemeyen, tez konusu ve çalışmalarında yanımda olan danışmanım Sayın Prof. Dr. Murat FINDIK başta olmak üzere Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerine ve asistanlarına çok teşekkür ederim. Eğitim sürecim ve tez çalışmalarında yanımda olan ve desteğini esirgemeyen sayın Abdülmecit BAYRAK'a, Ahmet UYSAL'a, İsmail ÇENESİZ'e, M. Fatih ŞERBETCİ'ye, Faruk ANTEPLİOĞLU'na, Fazlı ÖCAL'a, Önder AVDATEK'e, Hıdır YURDUSAY'a, Hakan POLAT'a, Ergün DEMİR'e, Yılmaz EKER'e ve Arzu ÖZKADER'e ayrı ayrı teşekkür ederim. Yoğun çalışmalarım süresince yanımda olan ve desteğini hissettiren eşim Hatice AYDOĞDU'ya, annem Ayşe AYDOĞDU'ya, babam Nami AYDOĞDU'ya ve oğullarım Yusuf, Ömer ve Ali'ye teşekkür ederim.

Vet. Hekim Mustafa AYDOĞDU

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI	ii
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Mastitisin Patogenezi	2
1.2. Mastitise Neden Olan Başlıca Bulaşıcı Patojenler	3
1.2.1. <i>Streptococcus agalactiae</i>	3
1.2.2. <i>Staphylococcus aureus</i>	4
1.2.3. Mikoplazma Türleri.....	6
1.2.4. <i>Escherichia coli</i> ve <i>Klebsiella</i> spp.....	7
1.2.5. Çevresel Streptokoklar	9
1.2.6. Diğer Patojenler.....	10
1.2.6.1. <i>Coxiella burnetii</i>	13
1.2.6.1.1. <i>Coxiella burnetii</i> Bakteriyolojik Özellikleri	14
1.2.6.1.2. <i>Coxiella burnetii</i> Epidemiyolojik Özellikleri.....	14
1.2.6.1.3. <i>Coxiella burnetii</i> Klinik Bulguları	15
1.2.6.1.4. <i>Coxiella burnetii</i> ve Mastitis	16
1.2.6.1.5. <i>Coxiella burnetii</i> ve Halk Sağlığı.....	17
1.3. Mastitisin Yönetimi ve Kontrolü	18
1.3.1. Kuru Dönem Yönetimi.....	19
1.3.2. Antibiyotik Kullanımı	21
1.3.3. Mastitis ve Aşılama	24
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	27
2.1. Hayvan Materyalinin Belirlenmesi.....	27
2.2. Somatik Hücre Sayımı	27
2.3. ELISA Ölçümleri	28
2.4. PCR Analizleri	29
2.5. İstatistiksel Analizler	29

3. BULGULAR	30
3.1. ELISA Bulguları	30
3.2. Somatik Hücre Sayısı Bulguları	31
3.3. PCR Bulguları	31
4. TARTIŞMA	33
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
KAYNAKLAR	41
EKLER	53
ÖZ GEÇMİŞ	54



SİMGELER VE KISALTMALAR

BH	: Büyüme Hormonu
\$: Amerikan doları
%	: Yüzde
°C	: Santigrat derece
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
dk	: Dakika
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
E2	: Östrojen
EFSA	: Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
ELISA	: Enzim Aracılı Immunosorbent Değerlendirmesi
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
IGF-I	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I
MİE	: Meme İçi Enfeksiyonları
KAB	: Kabergolin
KL	: Korpus Luteum
KM	: Klinik Mastitis
KNS	: Koagülaz-negatif stafilkoklar
L	: Litre
LH	: Lüteinleştirici hormon
LPS	: Lipopolisakkarit
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
O.D.	: Optik Dansite
OHE	: Ovaryohistektomi
OXT	: Oksitosin
P	: Anlamlılık düzeyi
P4	: Progesteron
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PIM	: Prototheca İzolasyon Besiyeri
PMN	: Polimorf nükleer Hücre
PRL	: Prolaktin
RLX	: Relaksin
SCS	: Somatik Hücre Skoru
SHS	: Somatik Hücre Sayısı
spp	: Türleri
VAC	: Vitex Agnus Castus
VIP	: Vazoaktif İntestinal Peptit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Somatik hücre sayım cihazı	28
Şekil 2.2. ELISA Test Kiti	28
Şekil 2.3. PCR cihazı	29
Şekil 3.1. İşletmelere ait ELISA sonuçlarının dağılımı	30
Şekil 3.2. O.D. değeri 1,400'ün altında ve üstünde olan hayvanların ortalama O.D. değerleri	32
Şekil 3.3. O.D. değeri 1,400'ün altında ve üstünde olanların somatik hücre sayıları	32



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1. Somatik hücre sayısı ile ELISA sonuçlarının arasındaki ilişki	30
Tablo 3.2. İşletmeler arası ELISA sonuçlarının dağılımı	31
Tablo 3.3. ELISA testlerine göre pozitif sonuç veren hayvanlarda O.D. değeri 1,400'ün altında ve üstünde olanların somatik hücre sayıları arasındaki farklılıklar	31
Tablo 3.4. PCR analizi yapılan örneklerdeki somatik hücre sayıları arasındaki farklılıklar	32



1. GİRİŞ

Mastitis, süt üretiminde ekonomik açıdan en önemli hastalıklardan birisidir. Meme içi enfeksiyonlar (MİE), süt sığırlarında mastitisin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir ve sık karşılaşılan yaygın üretim hastalıklarına ait toplam maliyetinin %38'ini oluşturmaktadır (Kossaibati and Esslemont, 1997). Klinik mastitis (KM) ile ilişkili ekonomik kayıpları ortaya koymak için yapılan araştırmalarda, gram pozitif, gram negatif ve diğer mikroorganizmaların olgu başına ortalama maliyetleri sırasıyla 133,73 \$, 211,03 \$ ve 95,31 \$ olarak belirlenmiştir (Cha et al., 2013; Gröhn et al., 2004). Bu maliyetlere tedavi, itlaf, ölüm ve süt üretiminin azalmasının yol açtığı giderler dahil edilmiştir. İnek refahının azalmasına ve veteriner hekim masraflarının artmasına ek olarak, mastitis vakaları süt üretiminin azalmasıyla (Bar et al., 2007; Schukken et al., 2009), reproduktif verimliliğin azalmasıyla (Santos et al., 2004) ve itlaf ve ölüm riskinin artmasıyla (Hertl et al., 2011) ilişkilidir. Mastitise çoğunlukla bakteriyel MİE yol açtığından (Djabri et al., 2002), MİE ve subklinik mastitis terimleri şimdye kadar birbirinin yerine kullanılmıştır (Barkema et al., 1997; Deluyker et al., 2005).

KM, enfeksiyona karşı oluşan ve sütte renk değişiklikleri, fibrin pıhtıları ve sulu görünüm gibi gözle görülür anormal değişikliklere neden olan yangısal bir cevaptır. Bireysel klinik olgularda, ilgili patojenin tanımlanmasıyla birlikte skorlama yapmak veteriner hekimlerin belirli tedavi protokolleri oluşturmasına yardımcı olur. Klinik belirtiler yalnızca sütün görünümündeki değişiklikler, memede belirgin şişkinlik veya ağrılı şekildeyse olgu hafif veya orta şiddetli olarak kabul edilir. Yangısal cevap ateş, iştahsızlık, şok gibi sistemik bulguları içeriyorsa olgu şiddetli olarak kabul edilir. Hastalık, şiddetli klinik olgularda olduğu gibi çok hızlı, ortaya çıktıysa akut mastitis olarak isimlendirilir. Olgunun şiddeti arttıkça seröz sekresyon görülme ihtimali artar. Klinik olguların %10-15'i şiddetli mastitis sınıfındadır. Uzun süreli, tekrarlayan, kalıcı olgular ise kronik mastitis (KrM) olarak adlandırılır. Bu tip olgularda tekrarlayan alevlenmelerle birlikte mastitis bulguları gözükabilir ve hastalık birkaç ay boyunca devam edebilir. Kronik mastitis olguları genellikle hastalığın tekrarlayan klinik bulgularının meme dokusunda yol açtığı, geri dönüşümsüz olan hasarlara yol açar bu nedenler böyle ineklerin itlaf edilmesi önerilir (Moroni et al., 2020).

Subklinik mastitis genellikle herhangi bir lokal veya sistemik belirti göstermeyen enfeksiyondan kaynaklanır. Anormal süt veya meme yangısı epizodları ortaya çıksa bile bu enfeksiyonlar genellikle semptomsuz seyreder. En az iki ay süreyle somatik hücre sayısı (SHS) veya somatik hücre skoru (SCS) ile ölçülebilir değişikliklerin olduğu durumlarda enfeksiyon kronikleşmiş olarak kabul edilir. Bu enfeksiyonların çoğunun laktasyonun süresi veya ineğin yaşamı boyunca devam eder. Genellikle SM'li memede klinik belirtilerin olmadığı bir enfeksiyon gibi değerlendirilmektedir. Bu durum bulaşıcı ve çevresel farklı patojenlerle ilişkilidir. *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu subklinik mastitis özellikle önemlidir çünkü bu inekler mikroorganizmayı saçmaya devam ederek sürünün enfekte olmayan kısmını tehdit eder. Mastitise en sık neden olan mikroorganizmalar kaynaklarına göre iki gruba ayrılabilir: 1) Bulaşıcı patojenler 2) Çevresel patojenler. Çoğu ülkede bulaşıcı mastitisin ana patojenleri *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae* ve *Mycoplasma spp.*'dir (Ruegg, 2013). “Ana patojen” terimi, mastitisten alınan izolatların sayısını ve bunların inek sağlığı, süt kalitesi ve süt üretimi üzerindeki etkisinin önemini yansıtmaktadır. Bu organizmalar meme bezinde hayatta kalmak ve büyümek konularında yüksek adaptasyon yeteneğine sahiptir. Enfekte meme bezi süt sığırı sürüsündeki organizmaların ana kaynağı olarak görülür. Enfekte ineklerden sağlıklı ineklere bulaşma çoğunlukla sağım döneminde şekillenir. Çok az sayıda ana patojen olmasına rağmen KM'lere yol açan baskın patojen etkeni ülkeye, çiftlik yönetimine ve çiftlikler arasında farklılık göstermektedir.

Escherichia coli, *Klebsiella spp.* ve çevresel streptokoklarında içinde olduğu çok çeşitli çevresel patojen vardır. Günümüzde çevresel mastitis patojenleri birçok modern süt çiftliğinde mastitislerin ana nedeni haline gelmiştir. Bu patojenler genellikle hafif KM olgularına yol açmakla birlikte bazılarının konakçıya adapte olarak bulaşıcı patojenlere benzer şekilde davranabildiği görülmektedir (Moroni et al., 2020).

1.1. Mastitisin Patogenezi

Mastitis başlangıcı üç aşamadan oluşur: istila, enfeksiyon ve yangı. Çoğu patojen meme bezine meme başı kanalı yoluyla girer. Organizmaların meme dışından süte ve meme başı kanalının içine girme aşamasına istila denilir. İstilayı patojenlerin meme kanalında yerleşip meme bezinde çoğaldığı enfeksiyon dönemi gelir ki bu dönemde patojenler belirgin bir konakçı tepkisi olmadan yüksek düzeylere ulaşır. Memedeki ilk tepki enfeksiyon bölgesini humoral savunmadan ayıran epitelyal

bariyerin bozulmasıdır. Normal memede hali hazırda var olan savunma sistemleri enfeksiyonu erken aşamada ortadan kaldıramadığında serum proteinleri ve yangı hücrelerinin bölgeye akışıyla birlikte yangı gelişir. Enfeksiyondan sonraki birkaç saat içinde ani ve yoğun polimorfnükleer hücre (PMN) akışı patojenleri sütte kolaylıkla imha edebilir. Bu noktada PMN'lerin enfeksiyon ile başa çıkması iyileşme ile sonuçlarken bala çıkması bakterilerin meme bezinde kalmaya devam etmesine ve kronik yangı ile sonuçlanır. Yangısal cevabın gecikmesi veya yokluğu nedeniyle daha ciddi sonuçlar ortaya çıkabilir ve bu da önemli miktarda toksin üretimine ve hastalığın ciddiyetinin şiddetlenmesine neden olur (Wilson et al., 1997; Sharma et al., 2012; Moroni et al., 2020).

Enfeksiyonun meme dokusunda yerleşmesini takiben yangı KM şeklinde belirgin olarak ortaya çıkar. Bu durumda ineğin bağışıklık sisteminin hücresel ve humoral bileşenlerini içeren vasküler düzeyde şekillenen ve enfeksiyon bölgesinde gelişen süreç sonucunda PMN'nin toplanması SHS'de artışa yol açar. Meme enfeksiyonu/yaralanmasının patolojik sonuçları, geçici ya da kalıcı, subklinik, klinik, perakut ve akut mastitis olarak ortaya çıkabilir. Mastitisin akut formu, sistemik tepki ile birlikte şişen, sıcak ve ağrılı meme bezi ile kendini belli eder. Akut mastitiste şiddetli yangı vardır. Subakut mastitis ise süt üretiminde ki kalıcı bozukluk ve hafif yangısal değişimler ile karakterizedir. Kronik mastitis sütte çok az değişikliklerle birlikte tekrarlayan yangısal ataklar sonucunda gelişir. Genellikle klinikte üç mastitis bulgusu vardır: Anormal süt (sekresyonda anormallik), anormal bez (memenin anormal boyutu, kıvamı ve sıcaklığı) ve anormal hayvan (sistemik tepki). Mastitis ayrıca sütte veya memede gözle görülür herhangi bir anormallik olmadan sütte yüksek SHS'nin yansıttığı yangısal kanıt olduğunda subklinik formda da ortaya çıkabilir (Wilson et al., 1997; Sharma et al., 2012; Moroni et al., 2020).

1.2. Mastitise Neden Olan Başlıca Bulaşıcı Patojenler

1.2.1. *Streptococcus agalactiae*

Streptococcus agalactiae, bireysel sürülerde mücadelesi pratik ve uygun maliyetli olan yaygın bir mastitis etkenidir. Yüksek SHS, süt üretiminde ve süt kalitesinde önemli azalma gibi bulgular genellikle enfeksiyonla ilişkilidir. *Streptococcus agalactiae* meme bezi sarnıç ve kanal sistemini enfekte ederek çoğunlukla subklinik ve nadiren de klinik bulgularla görülen meme bezi yangısına

neden olur. Enfekte inekler genellikle KM bulgularından hepsini değil, anormal süt sekresyonu gibi daha az sayıda bulgu verir ancak genellikle yüksek SHS'ye sahiptir. Bir sürüde *S. agalactiae*'nin neden olduğu mastitislerde, özellikle tank sütü SHS'si 1.000.000 hücre/mL veya daha yüksek olduğunda, inek veya tank SHS'si yükselmeye başlar. Bu yükselme devam ederse ya da yüksek kalırsa mastitisten şüphelenilmelidir. Enfekte memeler sütte yüksek miktarda *S. agalactiae* saçtığına tank sütünde yüksek bakteri sayısı da görülebilmektedir (Gillespie and Oliver, 2005; Keefe, 2012; Moroni et al., 2020).

Streptococcus agalactiae sürüden elimine edildikten sonra yeni enfeksiyonu önlemek için biyogüvenlik önlemleri artırılmalı ve sürdürülmelidir. Tank sütünün aylık yapılan bakteriyel kültürlerle rutin olarak izlenmesi sürüdeki bulaşıcı patojen varlığını belirlemede çok etkili bir araçtır. Enfekte hayvan satın alınması sonucunda yeni enfeksiyonlar veya salgınlar sıklıkla meydana gelebilir. Yeni gelenler genel sürü popülasyonundan ayrılmalı ve sağım sürüsüne katılmadan önce kültür için süt örneği alınmalıdır. Kuru dönemdeki inek ve düvelerinde *S. agalactiae* eradikasyon programlarına dahil edilmesi gerekir çünkü bu hayvanlar organizmanın sağlam inekler için yeni bir bulaş kaynağı olabilmektedir. *Streptococcus agalactiae* pozitif ineklerden gelen sütle beslenen buzağılar kendilerini veya diğer hayvanları emerek etkeni yayabilir. Etken olgunlaşmamış meme bezine bir kez yerleştikten sonra aylar sonra doğuma kadar varlığını sürdürebilir (Keefe, 2012; Moroni et al., 2020).

1.2.2. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus daha kontrol edilebilir ancak yok edilmesi *S. agalactiae*'den daha zordur. Enfekte çevre en önemli kaynaktır. Organizma meme başı derisi lezyonlarına, meme başı kanalına ve vücudun diğer bölgelerine kolonize olabilir. Genellikle laktasyon süresince ve takip eden laktasyonlarda da devam edebilen uzun süreli enfeksiyonlara neden olabilir. *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu mastitis, süt üreten dokularda *S. agalactiae*'ye göre daha fazla hasara neden olur ve süt üretimini padok başına %45, inek başına ise %15 oranında azaltır. Tank sütü SHS'si 300.000 ila 500.000 hücre/mL'den yüksek olan çiftliklerde genellikle *S. aureus* ile enfekte olmuş padok prevalansı yüksektir (Hogeveen and Østerås, 2005; Moroni et al., 2020).

Etken kanal sistemine zarar verir ve süt salgılayan dokularda derin enfeksiyon cepleri oluşturur, bunu apse oluşumu ve etkenin skar dokusuyla çevrelenmesi takip

eder. Oluşan bu duvar yapısı, *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarının antibiyotik tedavisiyle iyileşme oranlarının düşük olmasından kısmen sorumludur. Enfeksiyonun erken evrelerinde hasar asgari düzeydedir ve geri döndürülebilir. Ancak apseler stafilokok salgılayarak meme bezinin diğer bölgelerinde enfeksiyon sürecini başlatabilir. Ayrıca daha fazla apse oluşumuna ve geri dönüşü olmayan doku hasarına neden olabilir. Bazen *Staphylococcus aureus* enfeksiyonu kangrenli perakut mastitisle sonuçlanabilir. Bu kangrenli mastit, etkilenen dokuda yama şeklinde mavi renk değişikliği ve soğukluk ile karakterizedir (Hogeveen and Østerås, 2005; Moroni et al., 2020).

Staphylococcus aureus'un aynı zamanda buzağılarda, üreme çağındaki düvelerde ve buzağılama aşamasındaki düvelerde MİE'ye de neden olduğu bildirilmiştir. Bu genç hayvanları enfekte eden *Staphylococcus* 'un kaynağı bilinmemekle birlikte kontamine altlıklar, enfekte inek sütleri, çapraz emzirme veya yüksek sinek popülasyonu kaynaklar arasında sayılabilir. Sürüde önemli sayıda *Staphylococcus aureus* ile enfekte ineğin olduğu durumda gebe düveler ve kurudaki inekler birlikte barındırılmamalıdır. Yeni MİE'leri önlemek için, etkenin inekten ineğe yayılmasını sınırlamak ve sürüdeki enfekte inek sayısını asgariye indirmek gerekir. Bu amaçla, enfekte ineklerden elde edilen süt, enfekte olmayan inek memeleriyle asla temas ettirilmemelidir. Böyle bir temasın sağım sırasında meydana gelmesi muhtemel olduğundan, *Staphylococcus aureus* ile enfekte inekler en son sağılmalı veya ayrı bir ünitelerde sağılmalıdır (Hogeveen and Østerås, 2005; Moroni et al., 2020).

Laktasyon döneminde antibiyotik tedavisi, klinik durumu iyileştirebilir ancak enfeksiyonu genellikle ortadan kaldırmaz. Enfekte inekler, tek bir tedavi protokolüne olumlu yanıt vermediklerinde, kültür ve antimikrobiyal duyarlılık testleri dikkate alınmaksızın genellikle ek tedavilere de yanıt vermemektedir. Bu durum özellikle yetişkin inekler, 3. laktasyondaki veya daha büyük hayvanlar için geçerlidir. Birinci laktasyondaki hayvanların tedavisi, enfeksiyondan sonraki bir veya iki ay içinde tamamlanırsa muhtemelen çok daha yüksek iyileşme oranları sağlanacaktır. Kuru dönemdeki ineklerin tedavisi, laktasyon sırasındaki tedaviye göre daha iyi sonuçlar verebilir, ancak bu durumda bile kronik enfeksiyonlar sonraki laktasyonlarda da devam edebilir. İneklerin *Staphylococcus aureus* enfeksiyon durumu, itlaf kararları alınırken dikkate alınması gereken hususlardan biri olmalıdır (Hogeveen and Østerås, 2005; Moroni et al., 2020).

1.2.3. Mikoplazma Türleri

Mikoplazma türleri son derece bulaşıcı organizmalardır. *S. agalactiae* ve *S. aureus*'tan daha az yaygındırlar ve genellikle tedaviye direnç gösteren KM salgınlarının yaşandığı sürülerde teşhis edilirler. Mikoplazma türleri meme bezi alveollerine zarar verebilir ve memede fibroza, kalın fibröz duvarlı apselere ve meme üstü lenf düğümlerinde aşırı büyümeye neden olabilir. Etkilenen sürülerin anamnezinde genellikle yeni hayvanların sürüye dahil edilmesi, solunum yolu hastalığı ve/veya eklemlerde şişme gibi bulgular vardır. Her yaştan ve laktasyonun herhangi bir aşamasındaki sığırlar duyarlıdır, erken laktasyondaki hayvanlar, meme bezi ödeminin artması nedeniyle daha ciddi şekilde daha duyarlı görünmektedir. Mikoplazma mastitis enfeksiyonlarının çoğunda, ilk laktasyondaki ineklerle bağlantılı enfeksiyonların önemli bir bölümünün gözlemlenmesi sıkça karşılaşılan bir durumdur. (Hogeveen and Østerås, 2005; Moroni et al., 2020).

Sürüde birden fazla inek tedaviye yanıt vermediğinde ve genellikle etkilenen ineklerde süt üretiminde belirgin bir düşüş görüldüğünde veya laktasyon kesildiğinde Mikoplazma türlerinden şüphelenilmelidir. Bununla birlikte, mikoplazma türleri tipik belirtiler göstermeyen sürülerdeki yüksek verimli ineklerden de izole edilebilir. Aralıklı olarak KM belirtileri gösteren veya subklinik vakalar da görülebilir. Enfekte ineklerde SHS yüksek olabilir ve değişken süreler boyunca bakteri saçılımı oluşabilir. Anamneze ve klinik belirtilere dayanarak mikoplazma mastitisinden şüphelenilen bir sürüde, enfeksiyonun kesin varlığını belirlemek için kültür örneklenmeleri yapılmalıdır. Sürünün önemli bir kısmı enfekte olabilir ancak klinik enfeksiyon belirtileri göstermeyebilir. Subklinik olarak enfekte hayvanlar, sürüde devam eden enfeksiyon için önemli bir risk oluşturur. Mikoplazma mastitisi, eş zamanlı olarak ortaya çıkan yaygın bakteriyel enfeksiyonlarla komplike hale gelebilir (Hogeveen and Østerås, 2005; Moroni et al., 2020).

Mikoplazma mastitisi için etkili bir tedavi bulunmamaktadır, ancak hastalık sürüdeki tüm ineklerden süt örnekleri alınarak ve kültür edilerek enfekte hayvanların belirlenmesi ve ardından bu hayvanların ayrılması veya sürüden çıkarılmasıyla kontrol altına alınabilir. Enfekte inekler sürüde kalırsa, bunlar en son veya enfekte olmayan ineklerden ayrı bir üniteye sağlanmalıdır. Sürüye yeni inekler satın alırken çok dikkatli olunmalıdır. Birçok sürü, Mikoplazma türleri ile enfekte memeleri olan ineklerin sürüye eklenmesiyle enfekte olur. Sürüye katılmadan önce, buzağılama sırasında tüm

inek ve dvelerden Mikoplazma türleri için ve ayrıca *S. agalactiae* ve *S. aureus* için süt örnekleri alınmalıdır. Sürüye yeni ekleme yapıldığında, tüm mastitis Şüpheli ineklerin yanı sıra tank sütünden de kültür alınması iyi bir uygulamadır. Şüpheli sürülerde tank sütünün zaman içinde birkaç örneklemenin değerlendirilmesi önerilir. Hastalık, daha önce enfekte olmamıŐ sürülerde aniden ortaya çıkabilir. Mikoplazma türleri, sağlıklı ineklerin üst solunum yollarında yaygın olarak bulunabilir ve etkenin buradan meme bezine aktarılması ile de mastitis Őekillenebilir. Mikoplazma mastitis salgınları, buzağı, dve ve ineklerde solunum sorunlarıyla iliŐkendirilmiŐtir. Mikoplazma türleri ile enfekte inek sütü ile beslenen genç buzağıların, birkaç ay boyunca devam edebilen solunum yolu enfeksiyonlarına ve otitise eğilimli olduğu belirlenmiştir (Hogeveen and Østerås, 2005; Moroni et al., 2020).

1.2.4. *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp.

Süt endüstrisinde, *E. coli* ve *Klebsiella* spp. en yaygın karşılaşılan çevresel mastitis patojenleri arasındadır. Akut koliform mastitis laktasyondaki süt ineklerinde yaygın ve genellikle ölümle sonuçlanan bir hastalıktır. Akut *E. coli* veya *Klebsiella* spp. mastitisli ineklerde endotoksemi, ölüm ve itlaf nedeni olarak kabul edilir. Doğal olarak oluşan koliform mastitislerinde ineklerin %32'si (Wenz et al., 2001; Cebra et al., 1996) ila %75'inde (Katholm and Andersen, 1992) ile bakteriyemi Őekillendiėi bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde J-5 ekirdek antijen aşısı ile *E. coli* mastitise bağlı morbidite ve mortaliteyi büyük ölçüde azaltılmıŐtır. Çevresel kökeni nedeniyle *Klebsiella* spp. mastitislerinin ortadan kaldırılması ve etkili bir Şekilde tedavi edilmesi daha zordur, bu nedenle *E. coli* gibi diğer koliform mastitis patojenlerinden daha fazla ekonomik kayba neden olur (Grhn et al., 2004). *Klebsiella* spp. mastitisi ölümcül olabilir ve enfeksiyondan sağ kurtulan ineklerde genellikle kronik olarak mastitis devam eder. Kronik vakalar genellikle sürekli yüksek SHS, tekrarlayan klinik mastitis veya azalan süt üretimi nedeniyle itlaf edilir (Moroni et al., 2020).

Cornell niversitesi'nde 2011 yılında 7 farklı New York Holstein sürüsünde yapılan çalışmada, araştırmacılar farklı laktasyonlar sırasında tekrarlayan klinik mastitis ataklarının ölüm oranı ve itlaf üzerindeki etkisini incelemiŐtir (Hertl et al., 2011). ve *E. coli* ve *Klebsiella* spp. gibi gram-negatif patojenlerden kaynaklanan enfeksiyonların mastitis, süt veriminde azalma ve ölüm oranı üzerinde en büyük etkiye

sahip olduğunu ortaya koymuşlardır. Gram-negatif mastitisli ineklerin, ilk iki mastitis vakasından sonra gram-pozitif mastitis enfeksiyonu olan ineklere göre ölme olasılığının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ardından 2013 yılında yapılan ikinci bir çalışmada, ilk laktasyondaki inekler arasında, ilk klinik mastitis vakasının varlığının genellikle inekleri daha fazla ölüm riskine maruz bıraktığını ortaya koyulmuştur. Bu çalışmada *Klebsiella* spp. enfeksiyonunun bireysel inekler üzerindeki etkisinin, *E. coli* de dahil olmak üzere test edilen diğer mastitis patojenlerinden daha fazla olduğu belirlenmiştir. Klinik *Klebsiella* spp. mastitisinin 2. veya 3. kez ortaya çıkmasının, ineklerin daha yüksek ölüm riskiyle karşı karşıya kalmasına neden olduğu belirlenmiştir (Cha et al., 2013). Tedaviye geç kalındığı takdirde tekrarlayan ataklar, tedaviye dirençli ve hastalığın artan şiddeti nedeniyle ölüme yol açabilen kronik enfeksiyonlara yol açabilir. Anılan her iki etkenin, *Klebsiella* spp. ve *E. coli*'nin amoksisiline dirençli olduğu bilinmektedir (Roberson et al., 2004). Diğer yandan, mastitis tedavisinde yaygın olarak kullanılan geniş spektrumlu üçüncü nesil sefalosporin grubu olan seftiofur ile belirli bir oranda başarı elde edilmiştir (Oliver and Murinda, 2012). Çalışmalar, seftiofurun 5 günlük intramammar veya parenteral uygulamasının, *E. coli* ve *Klebsiella* spp.'nin neden olduğu klinik mastitis vakalarının tedavisinde başarılı olduğunu göstermiştir (Schukken et al., 2011; Wenz et al., 2005).

Escherichia coli ve *Klebsiella* spp. mastitisinin kontrolü için uygulanması gereken ilk yöntem, çevredeki patojenlerin azaltılması ve hayvanların maruziyetinin en aza indirgenmesi olmalıdır. Geçmişte gerçekleştirilen araştırmalarda, çeşitli altlık malzemelerinin *E. coli*, *Klebsiella* spp. ve diğer mastitis patojenlerinin sayıları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Yüksek maliyetler nedeniyle çiftçiler, kum, geri dönüştürülmüş kum veya geri dönüştürülmüş gübre katıları gibi alternatif altlık malzemelerine yönelmektedir. Farklı zamanda yapılan araştırmalarda ise (Harrison et al., 2008; Husfeldt et al., 2012), kum gibi inorganik altlık malzemelerinin, özellikle ıslakken, geri dönüştürülmüş kağıt altlık veya odun talaşı gibi organik malzemelerle karşılaştırıldığında daha düşük başlangıç bakteri sayısına sahip olduğu bulunmuştur. Ancak, bu çalışmalar ahır alanlarında kullanılan altlık malzemesinin durumunu takip ettiğinde, farklı altlık tipleri arasında yüksek seviyelerde *E. coli*, *Klebsiella* spp. ve diğer patojenleri barındırma riskleri açısından çok az fark olduğu bulunmuştur. Süt ineklerinin büyük bir kısmında *K. pneumoniae*'nin dışkıyla dökülmesi, ahıra getirildiğinde *Klebsiella* spp.'dan ari olan inorganik altlık malzemesi veya diğer altlık

malzemesi kullanan sürülerde *Klebsiella* spp. mastitisinin neden meydana geldiğini açıklamaktadır (Munoz et al., 2006).

1.2.5. Çevresel Streptokoklar

Çevresel streptokoklar ve streptokok benzeri bakteriler mastitis vakalarına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (Gröhn et al., 2004) ve Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl ineklerin %30'undan fazlası bu gram pozitif, eskülin pozitif, katalaz negatif streptokokların neden olduğu KM teşhis edilir. *Streptococcus uberis* ve bir dizi gram pozitif kok etkenleri de sığır mastitisi ile ilişkilendirilmiştir (Jayarao et al., 1991). *Streptococcus uberis*, dünyanın birçok ülkesinde süt sığırlarında mastitisin yaygın bir nedenidir, sığır dışkıyla atılır, taze gübre veya dışkıyla kirlenmiş çamur veya saman içinde iki haftaya kadar yaşayabilir (Lopez-Benavides et al., 2007). Genellikle inekler, memeleri kirli materyale maruz kalırsa ve özellikle hasarlı meme ucu derisi veya açık meme uçları varsa meme içi enfeksiyonlar geliştirir. *Streptococcus uberis* 'in ortaya çıkması sadece serbest ahırlar için değil aynı zamanda daha yüksek hayvan yoğunluğuna sahip mera tabanlı sürüler için de önemli bir problemdir. Bu durumda ineklerin çevresel bakterilere maruz kalmasını artırır. Daha da önemlisi *S. uberis* sağım sırasında inekten ineğe de yayılabilir (Zadoks and Fitzpatrick, 2009).

Yeni Zelanda'da yapılan araştırmalar, *S. uberis*'in baskın suşlarının varlığını göstermiştir ki; bu da meme bezinde bir seçim sürecinin meydana gelebileceği ve bir sürüde mastitis tanısı üzerine tespit edilen tek bir suşa yol açabileceği anlamına gelir (Pryor et al., 2009). *Streptococcus uberis* ile enfekte olan çoğu inekte yüksek SHS sayısı genellikle 500.000 hücre/mL'nin üzerindedir ve 2-3 hafta içinde normale döner; ancak ineklerin küçük bir yüzdesi kronik olarak enfekte kalır ve sütlerinde bakteri barındırır (Hogan and Smith, 1997). Bu durum, bakterilerin bulaşıcı mastitis bakterileriyle ilişkili mekanizmalar yoluyla inekten ineğe yayılmasına olanak tanır. Bu nedenle, çevresel bir patojen olarak bilinmesine rağmen, *S. uberis*'in kontrolünde, mekanik sağım sistemindeki vakum dalgalanmalarıyla ilişkili olarak ortaya çıkan damlacık enfeksiyonunun "etkilerini" en aza indirgeyecek yönetim uygulamalarına da dikkat etmeyi gerektirir (Moroni et al., 2020).

Mastitis test laboratuvarları genellikle *S. agalactiae*, *S. dygalactiae* ve *S. uberis* tanımlamasının ötesinde streptococcus benzeri bakterileri cins veya tür düzeyinde tanımlamazlar. Bu nedenle lactococcus türlerinin izolasyonu ve meme sağlığı

üzerindeki etkisi hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Daha fazla tanımlamanın yapıldığı laboratuvarlarda bile, gram pozitif koklar hakkında tür verilerinin doğru bir şekilde edinilmesi ve raporlanması, streptokok benzeri bakteriler için birçok rutin fenotipik tanı testinin yanlış ve güvenilmez olabilmesi gerçeğiyle karıştırılmaktadır (Odierno et al., 2006). Yapılan bir çalışmada (Werner et al., 2014), New York Eyaletindeki 42 izolatın fenotipik olarak *S. uberis* ve *Streptococcus* spp. olarak tanımlandığı, ancak PCR yöntemleriyle 42 izolatın %70'i *L. lactis subsp. lactis* olarak belirlenmiştir.

1.2.6. Diğer Patojenler

Prototheca spp. Chlorellaceae familyasına ait bir alg cinsidir. Doğada her yerde bulunurlar ve ağırlıklı olarak çürüten bitki materyali içeren sulu ortamlarda yaşarlar (Anderson and Walker, 1988; Huerre et al., 1993). Bilinen *Prototheca* spp. içinde sadece *P. zopfii*, *P. wickerhamii* ve *P. blaschkeae* insan ve hayvanlarda hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Huerre et al., 1993; Thompson et al., 2009). İnsanlarda protothekozise çoğunlukla *P. wickerhamii* neden olmaktadır (Lass-Flörl and Mayr, 2007); veteriner hekimlikte *P. zopfii* köpek ve ineklerde Protothekozisa en sık neden olan etken olarak bildirilmektedir (Corbellini et al., 2001).

Geçmişte *Prototheca* cinsi, süt sığırlarında nadir görülen bir patojen olarak kabul edilip, kötü çevre koşulları ve yetersiz sağım hijyeni gibi predispose faktörlerin varlığında enfeksiyonla ilişkilendirilirdi (Jánosi et al., 2001); ancak etken, klinik ve kronik mastitis olgularında giderek daha fazla izole edilmekte ve dünya çapında endemik hale gelmektedir (Roesler and Hensel, 2003). Sığır MİE'lerine en sık *P. zopfii* enfeksiyonu neden olurken, *P. wickerhamii* enfeksiyonu nadiren görülür. MİE'li manda sürülerinde çalışma sayısının az olmasına rağmen, *Prototheca* spp. enfeksiyonunun hem *P. zopfii* hem de *P. wickerhamii* ile ilişkili olma olasılığı daha yüksektir olarak belirlenmiştir. İtalya (Bozzo et al., 2014; Ricchi et al., 2010), Almanya (Möller et al., 2007), Portekiz (Marques et al., 2008), Polonya (Jagielski et al., 2011), Japonya (Kishimoto et al., 2010) ve Çin'de (Gao et al., 2012) sığır sütünden elde edilen *Prototheca* izolatlarının neredeyse tamamı *P. zopfii* genotip 2'dir ve bu da başlıca etken olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, diğerleri sığır mastitisinde *P. blaschkeae*'nin rol oynadığını bildirmiştir (Jagielski et al., 2011; Marques et al., 2008; Ricchi et al., 2013).

Prototheca spp. mastitisinin teşhisi tipik olarak kültür ortamındaki morfolojik özelliklere dayanmaktadır. Özel *Prototheca* İzolasyon Besiyerinin (PIM) *Prototheca* teşhisini iyileştirdiği gösterilmiştir. Gram boyama metilen mavisi ile boyanmış ıslak montajlar ve yaymalar tanıyı hızla doğrulamaktadır. Gerekirse tür ve genotipi doğrulamak için PCR gibi moleküler yöntemler kullanılabilir. Yakın zamanda endemik enfekte bir sürüden analiz edilen veriler, *Prototheca* ile enfekte ineklerin (kültür pozitif) %24'ünün lineer skorlarının 4,0 olduğunu, enfekte ineklerin geri kalan %76'sının ise tanı anında ortalama lineer skorlarının 5,3 (aralık 4,0 ila 9,6) olduğunu göstermiştir. *Prototheca* spp. enfeksiyonunun klinik belirtileri, sütün sulu görünümünden etkilenen bölgelerde elle hissedilebilir şişlik, ödem ve sertliğe kadar uzanmaktadır. Organizmalar meme bezine girdikten sonra *Prototheca* spp., makrofajları ve meme dokusunu istila ederek kronik granülomatöz bir lezyon oluşturur (Bozzo et al., 2014; Roesler and Hensel, 2003).

Prototheca spp. doğada her yerde bulunur, genellikle su, gübre, yatak, yem ve yüksek nem seviyeleri ve çürüyen organik madde ile ilişkili diğer yerler dahil olmak üzere süt çiftliği ortamında birçok yerde bulunur. *Prototheca* spp. organizmaları süt sığırları, kediler, sığanlar ve domuzlar dahil olmak üzere birçok hayvan türünün dışkısında bulunmuştur (Anderson and Walker, 1988).

Çoğu enfeksiyon, enfektif organizmaların periyodik olarak dökülmesiyle kronikleştikten, *prototheca* mastitisi için bilinen etkili veya onaylanmış bir tedavi yoktur. Enfekte ineklerin önerilen mücadele yönetimi, kültür pozitif hayvanların sürüden ayrılmasına yöneliktir. *Prototheca* spp. başlangıçta çevresel, fırsatçı bir mastitis patojeni olarak sınıflandırılmıştır. Ancak sürüde kritik sayıda enfeksiyon oluştuğunda, sağım sırasında inekten ineğe bulaşma yeni enfeksiyonların baskın nedeni haline gelir. Enfekte bir ineğin sağılmasından sonra sağım pençesi ve gömleklerinde *prototheca* organizmalarının varlığı ispatlanmıştır. Dolayısıyla aynı ünite ile sağılacak bir sonraki inekte enfeksiyon söz konusudur. Enfekte ineklerin ağıllarında yeni *prototheca* enfeksiyonu riskinin arttığı gösterilmiştir (Moroni et al., 2020).

Pseudomonas aeruginosa, KM salgınlarına neden olabilen bir bakteridir. Genel olarak, aralıklı akut veya subakut alevlenmelerle karakterize olabilen kalıcı bir enfeksiyon meydana gelir. Organizma, süt çiftliklerinde yaygın olan toprak-su ortamlarında yaygındır. Sürü enfeksiyonları, kontamine yıkama suyuna, meme kabı

astarlarına veya sağımıcılar tarafından uygulanan meme içi tedavilere yoğun maruziyetten sonra bildirilmiştir. Meme tedavisi için aseptik tekniklerin kullanılmaması veya kontamine sağım ekipmanlarının kullanılması, meme bezlerinde *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının oluşmasına yol açabilir. Bazı ineklerde toksemi ve yüksek mortalite ile seyreden şiddetli perakut mastitis hemen ortaya çıkabilirken, diğerlerinde subklinik enfeksiyonlar görülebilir. Organizma bir bezde beş laktasyon kadar uzun süre kalmıştır, ancak kendiliğinden iyileşme meydana gelebilir. Şiddetli ataklar için destekleyici bakım dışında tedavinin pek bir değeri yoktur. İnekler için sürüden çıkarılması önerilmektedir (Moroni et al., 2020).

Koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) sığır MİE'sının en yaygın nedenidir (De Vliegher et al., 2012). Araştırmacılar KNS'leri bulaşıcı veya çevresel patojenler olarak değil, "deri florası fırsatçıları" olarak tanımlamaktadır. Araştırmalar, KNS'lerin homojen bir grup olmadığını (Vanderhaeghen et al., 2014) ve yeni doğum yapmış ineklerde enfeksiyon oranının daha yüksek olduğunu göstermektedir. İnekler ve düveler buzağılamadan hemen sonra daha yüksek KNS prevalansına sahip olabilir. *Staphylococcus chromogenes* MİE'de bulunan en yaygın tür iken *Staphylococcus equorum*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus cohnii* ve *Staphylococcus sciuri* çevresel habitatlarda (Piessens et al., 2011) süttten daha fazla bulunur (Fry et al., 2014) ve bu veri aslında çevresel kaynağa işaret etmektedir. Ayrıca, *S. chromogenes*, *S. simulans* ve *S. xylosus* meme sağlığı üzerinde diğer türlere göre daha önemli bir etkiye sahiptir. Padoklarda SHS'de önemli bir artışa neden olabilirler (Fry et al., 2014; Supré et al., 2011).

Serratia spp. mastitisi süt hortumları, meme uçları, su kaynağı veya sağım sürecinde kullanılan diğer ekipmanların kontaminasyonundan kaynaklanabilir. Organizma birçok dezenfektan ve antimikrobiyale karşı dirençlidir. Klinik belirtiler göstermeye devam eden bu mastitis türüne sahip inekler itlaf edilmelidir.

Arcanobacterium spp.'nin yeni sınıflandırma ile adı *Trueperella pyogenes* olarak değişmiştir. Etken düvelerde ve kuru ineklerde mastitis ve çeşitli piyojenik enfeksiyonlara neden olan, dünya çapında bilinen bir evcil geviş getiren hayvan patojenidir. Bazen meme başı yaralanmasından sonra laktasyondaki memelerde mastitis görülür ve etken bu durumlarda ikincil bir istilacı olabilir. Enflamasyon, bol miktarda, kötü kokulu, pürülan eksudat oluşumu ile tipiktir. *Trueperella pyogenes* 'e bağlı mastitis, yaz aylarında tarlalarda otlatılan ve göletlere veya ıslak alanlara erişimi

olan kuru dönemdeki inekler ve düveler arasında yaygındır. Hayvandan hayvana yayılmada *Hydrotaea irritans* sineği vektör olarak görevlidir. Enfeksiyonların kontrolü, meme derinliğinde suda durma kabiliyetinin sınırlandırılması ve sineklerin kontrol altına alınmasıyla sağlanır. Duyarlı bölgelerdeki düvelerin ve kuru dönemdeki ineklerin uzun etkili penisilin preparatları ile önleyici tedavisi enfeksiyonları etkili bir şekilde azaltmıştır. Tedavi nadiren başarılı olur ve enfekte meme genellikle köreltilir. Enfekte inekler sistemik olarak hasta olabilir ve apseli inekler genellikle kesilmelidir (Moroni et al., 2020).

1.2.6.1. *Coxiella burnetii*

Coxiella burnetii zorunlu hücre içi zoonotik bir patojendir ve insanlarda Q Fever'in etiyolojik etkenidir. Evcil geviş getiren hayvanlar (sığır, koyun ve keçi) insanların maruz kalması için birincil rezervuar türü olarak tanımlanmaktadır. Süt sığırlarında *C. burnetii* enfeksiyonları yeterince tanınmayabilir. Enfeksiyon dinamikleri ve hastalık belirtileri hakkında sınırlı bilgi vardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde şu anda onaylı *C. burnetii* veteriner teşhis testleri veya aşıları bulunmamaktadır. Bununla birlikte geviş getiren hayvanlar için eyalet veya ulusal coxiellosis gözetim veya kontrol programları da bulunmamaktadır, ancak son yayınlar *C. burnetii*'nin ABD süt sürülerinde enzootik olduğunu öne sürmüştür. Evcil geviş getiren hayvanlarda *C. burnetii* enfeksiyonları genellikle subklinik ve kalıcı olarak tanımlanmaktadır. Klinik belirtiler incelendiğinde, sıklıkla koyun ve keçilerde üreme hastalıklarıyla ilişkili olduğu görülmektedir. Süt sığırlarında sürü düzeyindeki seroprevalans ile üreme sağlığı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Önceki çalışmalarda, serolojinin bireysel hayvanlarda aktif *C. burnetii* yayılımının zayıf bir göstergesi olması nedeniyle, *C. burnetii* enfeksiyon durumunu tanımlamak için serolojiye güvenilmesi önemli bir sınırlamadır (Barlow et al., 2008).

Klasik olarak, sığırlarda aktif enfeksiyonun doğrulanması, organizmanın laboratuvar hayvanı veya hücre kültürü aşılmasıyla izole edilmesini gerektirmiştir ve mevcut durumda bazı laboratuvarlar, yasal kısıtlamalar, insan maruziyeti riski ve tekniğin yeterli duyarlılığa sahip olmaması sebebiyle izolasyon işlemleri gerçekleştirilmektedir. Son zamanlarda yapılan az sayıda çalışma, üreme bozuklukları olan süt sığırları dahil olmak üzere ruminantlarda *C. burnetii*'nin tanımlanmasını belirlemek için PCR tabanlı DNA tespitini tanımlamıştır (Barlow et al., 2008).

1.2.6.1.1. *Coxiella burnetii* Bakteriyolojik Özellikleri

Coxiella burnetii, aksenik ortamda büyütülemeyen küçük, zorunlu hücre içi gram-negatif bir bakteridir. Gram-negatif bir bakterininkine benzer bir zara sahip küçük bir pleomorfik çubuktur (0,2-0,4 mm genişliğinde, 0,4-1,0 mm uzunluğunda) (Maurin and Raoult, 1999). Tahmini iki katına çıkma süresi 20-45 saat olan ökaryotik konakçı hücrelerin parazitoforlu bir vakuölü içinde yüksek sayılara çoğalır. Organizma, küçük hücreli bir varyant veya büyük hücreli bir varyant olarak ortaya çıkabilir. Küçük hücreli varyant, yoğunlaştırılmış nükleoid filamentlerden oluşan çok elektron yoğun bir merkeze sahip kompakt, küçük bir çubuktur. Büyük hücreli varyant daha büyük ve daha az elektron yoğundur ve *C. burnetii*'nin metabolik olarak aktif hücre içi formudur. Dirençli, spor benzeri formlar, küçük hücreli varyantlar üretmek için sporojenik farklılaşmaya uğrar. Bunlar, hücreler parçalandığında salınır ve çevrede uzun süre hayatta kalabilmektedir (Angelakis and Raoult, 2010).

Coxiella burnetii, Rickettsiales takımında, Rickettsiaceae familyasında, Rickettsia ve Rochalimaea cinsleri ile birlikte sınıflandırılmıştır. 16S rRNA dizi analizine dayalı bugüne kadar; bakteri, Rickettsiales takımından Legionellales'e yeniden sınıflandırılmıştır ve Proteobacteria'nın gama grubuna girer. Bu proteobakteri grubu içinde bakterinin filogenik komşuları *Legionellae* spp., *Francisella tularensis* ve *Rickettsiella* spp.'dir (Raoult et al, 2005).

1.2.6.1.2. *Coxiella burnetii* Epidemiyolojik Özellikleri

Zoonotik bir hastalık olan *C. burnetii* dünyanın her yerinde endemiktir. Bu hastalık çeşitli coğrafik bölgelerde ve iklim bölgelerinde görülür. Enfekte evcil hayvanlar, özellikle koyun, keçi, sığır ve kedi (aynı zamanda köpekler, atlar, tavşanlar ve diğer hayvanlar) insanlar için ana enfeksiyon kaynağını oluşturur, ancak serbest yaşayan memeliler ile kuşların da önemli bir rezervuar olduğu unutulmamalıdır (Van den Brom et. al, 2015).

Enfekte inek, sağlıklı görünmelerine rağmen sütünde, doğum sıvılarında ve kolostrumunda çok sayıda Rickettsiae etkeni bulunur. Bununla birlikte etkenin insanlara başlıca bulaşma yolları, mezbaha ve mandıra ortamlarında bulunan kontamine toz parçacıklarının ve aerosollerin solunması, enfekte et ve sütün tüketilmesi ve işlenmesidir. Güney Kaliforniya'da, süt sürülerinin %98 kadarı Q Fever için seropozitifdir, ayrıca 300 insan vakası rapor edilmiştir ve Kuzey Kaliforniya'daki

insanlarda görülen vakaların koyunlardan ileri geldiği düşünölmekte olup 350 Q Fever vakası belirlenmiştir. Pennsylvania'da da benzer korelasyonlar bulunmuştur. Kaliforniya'da 1974'te test edilen süt sığırlarının %82'si *C. burnetii* için seropozitif ve en yüksek oran Güney Kaliforniya'da meydana gelmiştir (Baca and Paretsky, 1983). Yabani veya evcil hayvanların hiçbirinde Q Fever etkeninin açık hastalığa neden olduğu görölmemektedir.

1.2.6.1.3. *Coxiella burnetii* Klinik Bulguları

Coxiella burnetii, Coxiellaceae bakteri ailesinin bir üyesidir ve hücre içinde farklı türlerin hücrelerinde çoğalır. Filogenetik olarak ilgili bakteriler arasında *Legionellaceae*, *Francisellaceae*, *Pseudomonaceae* ve diğer *Gammaproteobacteria* bulunur. *Coxiella*, 0,2–1,0 m boyutlarında küçük gram negatif, pleomorfik, kokoid bakterilerdir. üç farklı formda bulunurlar: yüksek derecede bulaşıcı olan küçük hücreler (küçük hücreli varyant, SCV), hücre kültüründe de gelişen büyük hücreler (büyük hücreli varyant, LCV) ve bulaşıcı olan spor benzeri parçacıklar (SLP) ve çevre koşullarına çok dayanıklıdır. Konakçı sisteme bağılı olarak, *Coxiella* büyüme sırasında bir faz değişimine uğrar. Memeli hücrelerinde bakteriler LCV olarak çoğalır ve spor benzeri partiküller ve Faz I ve II olarak tanımlanan iki farklı antijenik form oluşturur (Dalton et al., 2014).

Coxiella burnetii, bağışıklığı yeterli konakçıların hücrelerinde replike olduğunda, bakteriyel lipopolisakarit (LPS) ve ayrıca hücre duvarı antijenleri sentezlenir. *Coxiella burnetii*, hücreler tarafından fagositoz yoluyla pasif olarak dahil edilir ve parazitofor vakuol olarak da adlandırılan fagolizozomda sadece bakterinin metabolik aktivitesi için hayati önem taşıyan düşük bir pH seviyesinde hayatta kalır. Faz I *Coxiella*, insanlar için son derece bulaşıcıdır; 1 ila 10 arasında *Coxiella*, 1 insan enfeksiyöz dozu (HID) oluşturur ve enfeksiyonun bulaşması için yeterlidir. Lipopolisakarit önemli bir virölans faktörüdür; bakterinin dış duvarının yüzeyindeki ana bileşendir ve proteinleri kaplar. Böylece LPS, bağışıklık sisteminin bakteri duvarının proteinlerine karşı hızlı bir reaksiyonunu bloke eder. Düz tipteki *Coxiella* LPS, kompleman sisteminin bileşenlerinin zayıf bağlanmasını ve aktivasyonunu gerektirir, böylece bakteri hücrelerinin parçalanmasını geciktirir veya önler. Farklı *Coxiella* suşu arasındaki tarihsel serolojik ayırım, LPS'nin reaktivitesine dayanmaktadır (Dalton et al., 2014).

Coxiella burnetii, kültür hücrelerinde veya immünokompetan olmayan bir konakçı sistemin hücrelerinde (örneğin embriyonlu tavuk yumurtası) büyütüldüğünde, LPS genellikle LPS sentezi için genlerin baskılanmasıyla (*Coxiella*'nın ham tip LPS'si); ayrıca bazı hücre duvarı antijenlerinin üretimi baskılanır. Böylece birçok hücre duvarı proteini, bağışıklık sisteminin reaksiyonu ve *Coxiella*'nın karakterizasyonu ve teşhis amaçları için kolayca erişilebilir durumda kalır. Faz II *Coxiella*, hayvan modellerinde düşük virülans gösterir ve kompleman sistemi yoluyla hızla inaktive edildikleri için insanlar için düşük virülans olarak kabul edilir. Sadece tam olarak sentezlenmemiş LPS ile bir ara form oluşur. Faz I ve II formları morfolojik olarak ayırt edilemez, ancak alkali fuksin ve hematoksilen kullanılarak boyandıklarında farklı renkler sunarlar (Kagawa et al., 2003).

Coxiella burnetii 'nin neden olduğu hepatit ABD ve İngiltere'de çok nadir görülürken, Fransa ve İspanya'da yoğun koyun yetiştiriciliği yapılan bölgelerde sık görülür. Çiğ süt ve çiğ süttten peynir tüketimi hepatit gelişimi ile ilişkili görünmektedir. Hepatit, karaciğer biyopsi numune histolojisinde granülom oluşumu ile klinik olarak ve laboratuvar testleri (örn. alanin transaminaz yükselmesi) ile doğrulanabilir. Granülom yoğun bir fibrin halkasına sahiptir. Hepatit, Q Fever pnömonisi olan hastalarda bulunan ek bir belirti olabilir veya *Coxiella* sadece karaciğere zarar verebilir. Transaminazların yükselmesiyle birlikte *Coxiella*'nın neden olduğu hepatit, C-reaktif protein gibi enflamatuvar parametrelerde bir artış olmadan ortaya çıkabilir (Boattini et al., 2012).

1.2.6.1.4. *Coxiella burnetii* ve Mastitis

Coxiella burnetii inek sütünde uzun süre boyunca kalır. Etkenin süt sığırlarında immünojenik olduğu gösterilmiş olsa da klinik veya subklinik mastitis ile ilişkisini içeren az sayıda çalışma vardır. Mastitis etiyolojisi açısından mastitis nedeni olarak tanımlanmayan *C. burnetii* 'nin sütle atılımının halk sağlığı açısından önemli olduğunu kabul etmektedir. Bazı çalışmalarda *C. burnetii* "mastitise neden olabilecek daha az bilinen organizmalar" arasında sayılmaktadır. Sırasıyla 1948 ve 1949'da *C. burnetii* ile doğal olarak enfekte olmuş bir inekte kronik fokal mastitis vakası ve süt sığırlarında deneysel meme içi inokulasyonu takiben şiddetli akut mastitis tanımlanmıştır. Başka bir araştırmada, *C. burnetii* enfeksiyonlarının yaygınlığının, mastitis de dahil olmak üzere üreme sorunları olan süt sığırlarında daha yüksek olduğu öne sürülmüştür (Barlow et al., 2008).

Metritis gibi belirli *C. burnetii* enfeksiyonunun saptanmasına olanak tanıyan tek veteriner tanı yöntemi ve "saçılanları belirlemenin en hassas ve hızlı yolu" olarak PCR tanımlanmıştır. PCR, ruminant sütündeki *C. burnetii* DNA'sının dökülme modellerini belirlemek için kullanılmıştır. Ancak sütteki dökülmenin meme spesifik enfeksiyon belirtileriyle ilişkili olup olmadığı şu anda belirlenememiştir (Barlow et al., 2008).

1.2.6.1.5. *Coxiella burnetii* ve Halk Sağlığı

Q Fever, *Coxiella burnetii*'nin neden olduğu son derece bulaşıcı bir zoonotik hastalıktır. Zorunlu hücre içi gram-negatif bir bakteri olan *C. burnetii*'nin çok az sayıda alınması durumunda bile insanlarda hastalığa neden olabilmektedir (Jones et al., 2006). Dahası, bu bakteri aylarca zorlu çevre koşullarına dayanabilen ve birçok dezenfektana direnç gösterebilen spor benzeri parçacıklar oluşturma yeteneğine de sahiptir (Shabbir et al., 2016). Bu nedenle, *C. burnetii*'nin çok küçük enfeksiyöz dozu, çevredeki kalıcılığıyla birleştiğinden Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'ni *C. burnetii*'yi potansiyel bir biyolojik silah olarak kabul edilecek bir kategori B patojeni olarak sınıflandırmaya yönlendirmiştir (Porter et al., 2011). Önemli bir patojen olmasına rağmen Q Fever ihbari mecburi bir hastalık değildir. Türkiye 2006 yılında yapılan bir araştırmada 96 kişide tarama testi yapılmış ve 24 kişide Q Fever (%25) tespit edilmiştir (Büke ve ark., 2006). 2007 yılında yapılan başka bir araştırmada ise Q Fever %20 olarak belirlenmiştir (Kılıç ve ark., 2007). Yeni Zelanda (Fratzke et al., 2022) hariç olmak üzere küresel olarak endemiktir. Yeni Zelanda'da yalnızca bir turistte insan olgusu bildirilmiştir (Fox-Lewis et al., 2019). İnsan Q fever vakalarının bildirilmesi 27 Avrupa ülkesinde zorunlu, Fransa ve Birleşik Krallık'ta ise gönüllülük esasına tabidir. Hollanda'da 2007'de meydana gelen büyük bir salgının ardından, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), Avrupa Komisyonu'nun talebi üzerine Q Fever hakkında bilimsel bir bildiri yayınlanmış ve bu bildiri de geniş getiren hayvanlardaki farklı kontrol önlemi seçenekleri belirlenmiştir (Schneeberger et al., 2014; Toledo-Perona et al., 2024). Geniş getiren hayvanlar, insan enfeksiyonunun ana kaynakları olarak kabul edilmektedir. Doğal koşullar altında, insandan insana bulaşma çok nadir görülmektedir. Mesleki bir hastalık olan Q Fever, çoğunlukla çiftçiler, mezbaha personeli, veteriner hekimler ve veteriner fakültesi öğrencileri gibi geniş getiren hayvanlarla temas halinde olan kişileri etkilemektedir (Eldin et al., 2017; Toledo-Perona et al., 2024). İnsanlar genellikle kontamine aerosollerin ve toz parçacıklarının solunması yoluyla enfeksiyonu kaparken, keneler bu patojenin hayvan

konakçılar arasında bulaştırılmasından sorumludur. İnsanlardaki hastalık akut dönemde ateş ve grip benzeri semptomlarla kendini gösterirken zatürre ve diğer ciddi komplikasyonlar da görülebilir, hepatit ve endokardit de Q Fever birçok ülkede önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmektedir (Hartzell et al., 2008; Herrin et al., 2011). Kronik Q Fever formunda zatürre, hepatit, endokardit, ensefalit, Q Fever sonrası yorgunluk sendromu, abortuslar veya erken doğum gibi klinik komplikasyonlar da meydana gelebilir (Toledo-Perona et al., 2024). *Coxiella burnetii*'nin çok çeşitli hayvan rezervuarları vardır ve bu hayvanlardaki hastalık genellikle fark edilmez. Ancak çiftlik hayvanlarında abortus gibi ciddi klinik sonuçlara neden olabilir. Dahası, abortus yapan hayvanlara ait olan ve çok sayıda etken içeren plasenta ve vajinal akıntılar, bu atıklarla çok sayıda bakteri atıldığı için insana bulaşma ve çevre kirliliği için önemli bir kaynaktır (109 bakteri/-g plasenta). Bu nedenle, bilim insanları ve araştırmacılar *C. burnetii*'nin epidemiyolojik yönlerini incelerken sığır, koyun ve keçi gibi çiftlik hayvanlarına daha fazla dikkat etmektedir. İnsanlarda genellikle grip benzeri semptomlar şeklinde görülmektedir (Abdel-Moein and Hamza, 2018; Toledo-Perona et al., 2024).

1.3. Mastitisin Yönetimi ve Kontrolü

Bulaşıcı ve çevresel mastitisin önlenmesi, kontrolü için rutin prosedürler Blowey (2010) tarafından ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Bulaşıcı ve çevresel mastitis için rutin kontrol önlemleri aşağıda özetlenmiştir. Mastitis için rutin kontrol önlemleri şunları içerir:

- Sağım rutini ve hijyeni
- Sağım ekipmanlarının bakımı ve doğru kullanılması
- Sağım sonrası meme başlarının dezenfektana daldırılması
- Şiddet skoru ve patojen tanımlamasına dayalı olarak klinik olgulardaki tedavi kararları
- Kuru-dönem inek tedavisi
- Kronik enfekte inekler için itlaf politikası
- Kapalı bir sürünün sürdürülmesi.

Çevresel mastitis durumunda, ilk amaç meme başını çevresel patojenlere maruz kalmasını azaltmaktır. Bu hem genel barınak alanında hem de özellikle buzağılama çevresindeki barınakta kontaminasyonu en aza indirmek için yatak ve yürüme alanlarının yönetimini içermektedir.

Maruziyeti artırabilecek çevresel koşullar arasında şunlar yer almaktadır: ağlların aşırı kalabalık olması; yetersiz havalandırma; ahırların arkasından, geçitlerden, yemleme alanlarından ve egzersiz alanlarında gübrenin yetersiz temizlemesi; bakımsız (içi boşaltılmış) boş ahırlar; çiftlik havuzlarına veya çamurlu egzersiz alanlarına erişim. Kirli ve ıslak koşullarda patojenlerin hayatta kalma süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir (EFSA, 2009; Small, 2006).

Altık malzemeleri, memenin çevresel patojenlere maruz kalmasında önemli bir kaynaktır. Yataklıktaki bakteri sayısı gübre ile kontaminasyona, mevcut neme ve sıcaklığa bağlı olarak değişebilir. Kum veya ezilmiş kireç taşı gibi düşük nemli inorganik malzemeler, ince kıyılmış organik malzemelere tercih edilir. Genel olarak, daha kuru altık malzemeleri daha düşük sayıda patojenle ilişkilidir. Daha yüksek çevre sıcaklıkları patojenlerin çoğalmasını destekler; daha düşük sıcaklıklar ise çoğalmayı azaltma eğilimindedir. Talaş, geri dönüştürülmüş gübre, peletlenmiş mısır koçanı, yer fıstığı kabuğu ve kıyılmış saman gibi ince kıyılmış organik altık malzemeleri sıklıkla çok yüksek koliform ve streptokok sayıları içerir. Temiz, uzun samanlarda koliform sayıları genellikle düşüktür; ancak çevresel streptokok sayıları yüksek olabilir. Kimyasal dezenfektanlar veya kireç uygulaması, koliform sayısının düşük tutma girişimleri genellikle pratik değildir, çünkü ölçülebilir sonuçlar elde etmek için günlük olmasa da sık uygulama gereklidir. Ahırların arka üçte birlik kısmındaki organik yatakların günlük olarak tamamen değiştirilmesinin memenin koliform bakterilere maruz kalmasını azalttığı gösterilmiştir (Buncic, 2006; Vosough Ahmadi et al., 2007).

Sağım sonrası meme başlarının teat dipping yapılması ve ineklerin sağım sonrası yaklaşık 30 dakika ayakta kalmalarının sağlanması, meme başlarının çevresel patojenlere maruz kalmadan önce kapanmasını sağlayarak riski azaltır. Kuru dönemde ineklerin *E. coli* J-5 bakterisi ile aşılmasının erken laktasyon döneminde klinik koliform vakalarının şiddetini azaltacağına ve enfekte hayvanların iyileşme süresini kısaltacağına dair kanıtlar bulunmaktadır (Wilson et al., 2009).

1.3.1. Kuru Dönem Yönetimi

Mastitis tedavi programlarının hayvanın yaşam döngüsündeki farklı aşamaları da dikkate alması gerekir. Örneğin, memeler erken kuru dönemde enfeksiyona karşı oldukça hassas olabilir. Ancak kuru dönem, memeyi mastitise neden olan potansiyel

patojenlerden arındırmak için de önemli bir fırsattır. Yeni MİE'lerin büyük çoğunluğunun kuru dönemde subklinik seyretmesi muhtemeldir ve bu enfeksiyonlar daha sonra erken laktasyonda klinik hale gelebilir (Green et al., 2002). Gram-negatif MİE' de dahil olmak üzere kuru dönemin başlarında oluşan çevresel enfeksiyonların %55'inin bir sonraki laktasyona kadar devam edebileceği ve KM vakalarıyla sonuçlanabileceği tahmin edilmektedir (Todhunter et al., 1995). Aslında, laktasyonun ilk 100 gününde ortaya çıkan tüm klinik koliform mastitis vakalarının %52'si önceki kuru dönemden kaynaklanabilir (Bradley and Green, 2000). Smith et al., (1985) da çevresel patojenlerden kaynaklanan yeni meme içi enfeksiyon riskinin kuru dönemde laktasyon dönemine göre 10 kat daha yüksek olabileceğini bildirmiştir.

Gebelik sırasında yeni enfeksiyonlar için iki yüksek risk dönemi vardır. Birincisi, meme involüsyonundan önce, kuru dönemden hemen sonradır. Riskin arttığı ikinci dönem ise buzağılamadan yaklaşık üç hafta öncesinden (kolostrogenez) buzağılamadan yaklaşık üç hafta sonrasına kadar uzanır. Bu iki dönem arasında, meme involüsyonu tamamlandıktan sonra yeni enfeksiyon riski minimumdur (Moroni et al., 2020).

Kuru dönem tedavisinin ilk amacı, *S. aureus* ve streptokoklar gibi kuruya çıkarma sırasında mevcut olan duyarlı subklinik enfeksiyonları iyileştirmek ve erken kuru dönemde karşılaşılabilecek yeni MİE'leri önlemektir. Kuru dönem tedavisi, tedavi edilmeyen ineklerde %30 ila %60 olan yeni MİE riskini, tedavi edilen ineklerde %0 ila %15'e düşürmeye yardımcı olmuştur (Halasa et al., 2009) ve ayrıca laktasyon sırasında KM vakalarında azalma ile ilişkilendirilmiştir (Whist et al., 2006). Antimikrobiyal kuru dönem tedavisinin, uygulamadan sonra yaklaşık iki ila beş hafta boyunca etkili olduğu bulunmuştur. Kuru dönem tedavisinin, özellikle kuru dönemleri uzun süren hayvanlarda kuru dönemin ikinci kısmında yeni MİE vakalarını önlemediği görülmüştür (Robert et al., 2006; Smith et al., 1967; Oliver et al., 1992).

İyi bir tedavi yaklaşımı, her bir ineğin kuru dönem tedavisi için özel olarak tasarlanmış antibiyotik ürünlerle tedavi edilmesini içerir. Çoğu kuru dönem tedavi, kuruya çıkarma sırasında Gram-pozitif bakteriler, özellikle de *S. aureus* ve streptokok enfeksiyonlarını ortadan kaldırmak veya en azından mevcut enfeksiyonları azaltmak için tasarlanmıştır (Timms, 2000). Birçok çiftlikte, özellikle de süt sığırlarının barındırılmasının daha yoğun olduğu çiftliklerde, kuru dönemdeki yeni MİE'lerin daha yüksek bir yüzdesi çevresel bakterilerden kaynaklanmaktadır. Çoğu ürün

çevresel streptokoklara, özellikle de *S. uberis*'e karşı oldukça etkilidir, ancak gram-negatif çevresel bakterilere, özellikle de koliformlara karşı etkinlikten yoksundur (Moroni et al., 2020).

Bu tedavilerin en iyi şekilde meme ucu sızdırmazlığı gibi diğer tekniklerle birlikte kullanıldığı gösterilmiştir (Berry and Hillerton, 2002; Dingwell et al., 2003; Green et al., 2007; Bradley et al., 2011). Enfeksiyonu önlemek için dış ve iç meme ucu sızdırmazlık maddelerinin kullanılması önerilmiştir (Godden et al., 2003). Özellikle iç sızdırmazlık maddelerinin kuru dönemde yeni enfeksiyonların görülme sıklığını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (Cook et al., 2004; Crispie et al., 2004). Keratin tıkaç, MİE'ye karşı önemli bir koruma yöntemi olarak görülmüş ve tıkaç bütünlüğü bozulmuş ineklerde MİE riskinin arttığı gösterilmiştir (Bramley and Dodd, 1984; Capuco et al., 1992). Kuru dönemin başlarında keratin tıkaç oluşturan memelerde enfeksiyon riski, kapanmayanlara göre daha düşüktür (sırasıyla %10 ve %14) (Dingwell et al., 2004). İç meme ucu sızdırmazlık maddesinin kullanılması da kuru dönemin son birkaç haftasında yeni enfeksiyonlara karşı ek koruma sağlar.

1.3.2. Antibiyotik Kullanımı

Geniş kapsamlı kuru dönem tedavisi ve seçici kuru dönem tedavisinin göreceli yararları hakkındaki tartışma, antibiyotiklerin hayvan sağlığındaki rolü hakkındaki soruları vurgulamaktadır. Hayvan sağlığının sağlanması, hayvanların düzenli olarak hastalık açısından kontrol edilmesi, hasta hayvanların izole edilmesi, uygun tedavinin sağlanması ve gerektiğinde kronik olarak enfekte olmuş hayvanların itlaf edilmesi gibi adımları içeren etkili bir sürü sağlığı yönetim programı gibi bileşenleri içerir. Bir süt sürüsü sağlık planı, hayvanları mastitis gibi hastalıkların bulaşmasından korumak için antibiyotik ve aşı kullanımı gibi özel önlemleri de içerebilir (Erskine, 2000; Hillerton and Berry, 2005; Suojala et al., 2013). Birkaç önemli bakteriyel mastitis patojenini önlemek için aşilar mevcuttur. Örneğin çekirdek antijen *E. coli* aşısının, koliform mastitisin şiddetini önemli ölçüde azalttığı ve meme içi tedavi ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (DeGraves and Fetrow, 1991).

Ancak antibiyotik tedavisinin etkinliği, genellikle antibiyotiklerin enfekte bölgeye nüfuz etmemesi ve hücre içi penetrasyonunun zayıf olması nedeniyle değişmektedir (Pyorala, 2009). Streptokok ve stafilokok türlerinin neden olduğu birçok enfeksiyon, %80 veya daha yüksek iyileşme oranlarıyla uygun tedaviye iyi

yanıt verir. Bazı koliform organizmalar (*E. coli* ve *Klebsiella* spp.) dahil olmak üzere diğer organizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavi başarısı birkaç seçkin antimikrobiyal ajana yanıt verebilir (Schukken et al., 2011). Diğer gram-negatif türlerin çoğu MİE tedavisine zayıf yanıt verir ve antibiyotik tedavisi dışındaki yollarla yönetilir. Maya gibi diğer patojenlerin neden olduğu mastitis, MİE tedavisi ile daha da kötüleşir ve prototheca türleri ve mikoplazma gibi bazılarının bilinen bir tedavisi yoktur (Lago et al., 2011). Bu nedenle, tedavinin her zaman enfekte hayvanların biyolojik olarak iyileşmesi veya tedavi edilen memede SHS’de önemli bir azalma anlamına gelmediğine dair güçlü kanıtlar vardır. İneklerin iyileşmesi, çiftçiler için finansal bir avantaj anlamına gelmeyebilir. Bu koşullar altında, mastitis tedavisi esas olarak makul bir maliyetle üretken verim elde etmeyi amaçlamaktadır (Moroni et al., 2020).

Antibiyotiklerin etkili kullanılması, bakteriyi tanımlamak için numune alınmasına ve tedavinin etkili olma şansını değerlendirmek için ineğin tıbbi geçmişinin yanı sıra çiftlikteki önceki vakaların tedavi sonuçlarının gözden geçirilmesine ve mümkün olduğunca kısa bir süre için dar spektrumlu antibiyotik kullanımına odaklanılmasına bağlıdır (Lago et al., 2011; Ruegg, 2011; Oliveira and Ruegg, 2014). Yöneticilerin ve sürü veteriner hekimlerinin yönetim kararları alırken diğer bireysel inek özelliklerine bakmaları önemlidir. Bunlar arasında parite, laktasyon süresi, üreme durumu (doğum-gebe kalma aralığı), süt üretimi, diğer sağlık sorunları ve önceki mastitis patojenlerinin belirlenmesi yer almalıdır. Birçok durumda, hasta hayvanları izole etmek hastalık kontrolünde daha etkili olabilir. Bazı inekler bariz itlaf adayı olabilir; diğerleri ise gelecekteki itlaf planlaması için “repeat breeder” olarak sınıflandırılabilir ve bu nedenle süt kültürü için hedeflenmeyebilir. Repeat breeder olarak belirlenen hayvanlar verimsizleşene kadar sürüde kalır ve bu noktada sürüden çıkartılırlar.

Diğer tedavi seçenekleri arasında mastitise neden olan patojenleri enfekte eden virüsler olan bakteriyofajların kullanımı yer almaktadır (Gill et al., 2006). Mineral ve vitamin takviyesi (örn. selenyum ve E vitamini) de mastitisi önlemek için bağışıklık fonksiyonunu güçlendirmeye yardımcı olabilir (Weiss, 2002). Gebelik/laktasyonun kuru ve geçiş döneminde iyi beslenme ve yemleme yönetimi, ineğin erken laktasyonda bağışıklık sistemi yeterliliğinin korunması için kritik önemde görülmektedir (Lacetera et al., 2005; Sordillo et al., 2009; Trevisi et al., 2012). Günümüzde

immünomodülatörler, ineklerin bağışıklık tepkisini yönetmede tedavi amaçlı kullanılmaya başlanmıştır ve bu tedaviler geliştirildikçe antimikrobiyal tedaviye olan ihtiyacı azaltacaktır (Moroni et al., 2020).

Tedavi karar süreci çiftlikten çiftliğe ve veteriner hekimlere göre büyük farklılıklar göstermektedir. Birçok çiftlikte, KM'nin meme içi ilaçlarla tedavisi, patojen bazlı bir tedavi protokolü aracılığıyla tedavi başarısından ödün vermeden önemli ölçüde azaltılabilir. Şu anda birçok veteriner hekim tarafından kullanılan patojen bazlı tedavi karar stratejisi, tüm MİE tedavi kararlarını enfeksiyon meme bezinden alınan sütün kültür sonucuna ve klinik belirtilerin ciddiyetine dayandırmaktır. Tipik olarak enflamatuvar reaksiyonun şiddeti iki veya üç kategoride karakterize edilebilir:

- Kategori I görsel olarak anormal süt ile karakterize edilir.
- Kategori II görsel olarak anormal sütün yanı sıra şişmiş veya ağırlı bir meme içerir. Bazı veteriner hekimler Kategori I ve II'yi tek bir "hafif" sınıfta birleştirir.
- Kategori III (şiddetli), sistemik hastalık belirtileri olan inekleri içerir. Şiddetli KM olan hayvanlarda ateş, dehidrasyon, depresyon ve iştah kaybı vardır.

Patojen temelli bir tedavi programı oluştururken karşılaşılan en yaygın darboğaz, kültür sonucunun çiftliğe zamanında ulaşmamasıdır. Yetkili bir uygulama tabanlı mastitis teşhis tesisi veya çiftlik laboratuvarı birçok durumda uygun çözümdür. Çiftlikte teşhis, tedavi seçimini yönlendirebilecek ve antibiyotik kullanımını azaltabilecek gram-pozitif, gram-negatif veya üreme yok gibi nispeten basit sonuçlar sağlayabilir.

Başka bir tedavi karar stratejisi, sürüdeki kronik enfeksiyonları azaltmak ve tank SHS'ni yönetmek için kronik subklinik mastitisin yönetimi ve tedavisine uygulanabilir. Toplam tank sütünde bulunan somatik hücrelerin büyük çoğunluğu (>%70) çoğunlukla subklinik mastitisli ineklerden kaynaklanmaktadır. Piyasada bulunan birçok MİE ürünü subklinik enfekte hayvanlarda kullanılmak üzere etiketlenmiş olsa da kronik subklinik enfeksiyonları yönetmek için bir araç olarak yeterince kullanılmamaktadır. Kronik subklinik mastitis ve dökme tank sütü SHS'sini kontrol altında tutarak sağlanan yönetim yeniden ilgi görmektedir. Bu yaklaşım tedavi başarısından ödün vermez, ancak tedavi maliyetlerini önemli ölçüde azaltabilir.

Hayvan akışını kontrol edebilir ve bu sayede meme sağlığı açısından çiftliği tehdit edebilecek hayvanların sayısını azaltabilir. Bununla birlikte atılan sütü önemli ölçüde azaltabilir, ilaç kullanımını ve ilaç kalıntıları riskini azaltabilir (Moroni et al., 2020).

1.3.3. Mastitis ve Aşılama

Mastitis, süt ineği yetiştiriciliğinde önemli bir sorun olarak dikkat çekmektedir. Mastitis, süt endüstrisindeki en pahalı hastalıklardan biridir ve ABD süt endüstrisine yılda 2 milyar dolara kadar, Avrupa’da ise çiftlik düzeyinde inek başına 17 ila 198 Avro’ya mal olmaktadır (Hogeveen et al., 2011). Mastitis, ekonomik etkisinin yanı sıra hayvan refahı ve çiftçi huzuru açısından da büyük sorun teşkil etmektedir. Mastitis, subklinik bile olsa süt kalitesini etkilemekte ve çiftlik hayvanlarıyla ilişkili metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* gibi gıda kaynaklı patojenlerin kaynağı olabilir (Goerge et al., 2017; Garcia et al., 2019). Mastitis, süt çiftliklerinde antimikrobiyal kullanımının en yaygın nedenidir (Ruegg, 2017). Antibiyotiklerin yaygın profilaktik kullanımını artık sürdürülebilir olmadığından ve mastitis kontrol uygulaması olarak önemi göz önüne alındığında, ek prosedürlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu, kuru dönem inek tedavisiyle birlikte dahili meme ucu sızdırmazlık maddeleriyle yalnızca kısmen elde edilmektedir (Bradley et al., 2010). Yeni enfeksiyonların ve klinik vakaların görülme sıklığını azaltan etkili aşılar, bu ihtiyacı karşılamanın uygun bir yolu olacaktır. Mastitis vakalarının çoğu, ana patojenler olarak adlandırılan *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp. Pneumoniae*’den kaynaklanmaktadır. *Staphylococcus aureus* aşıları hakkında, saha deneylerinde elde edilen sonuçları, bunların avantaj ve dezavantajlarını ayrıntılı olarak sunan çalışmalar yapılmıştır. Diğer ana patojenlere yönelik aşılara yönelik çalışmalar ise daha sınırlı sayıdadır. Aşı geliştirme çalışmaları çeşitli engellerle karşı karşıyadır. Mastitis aşısı geliştirilmesini zorlaştıran faktörler arasında, meme bezi fizyolojisi, immünolojisi veya neden olan bakterilerin türü ve virülansı ile ilgilidir. Diğer engeller daha spekülatifdir, örneğin enfeksiyondan sonra genellikle bu yanıtı oluşturmeyen fırsatçı bakterilere karşı meme bezinde sterilizasyon bağışıklığı oluşturma olasılığı olarak sayılabilir (Côté-Gravel et al., 2019; Keane, 2019; Rainard et al., 2021).

Birçok çiftlik otojen aşıları kullanmaktadır (*S. aureus* veya *Mycoplasma bovis*’e karşı ve daha az ölçüde çevresel streptokoklara karşı *S. uberis* gibi streptokok aşılar).

Bu aşılar sürüdeki mastitisli ineklerden izole edilen yerel suşlardan yerel olarak hazırlanır ve daha sonra tüm sürüye uygulanır, ticarileştirilmemektedir. Ancak, ticari mastitis otojen aşıları da mevcuttur. Ticari olarak, mono (bir patojene karşı) ve polivalan (birden fazla patojene karşı) aşılar üretilirken, *E. coli* ve koliform bakterilere karşı aşılarla özel dikkat gösterilmiştir. Memeyi bu patojen grubuna karşı korumanın önemi, memenin ahırdaki gübreye sürekli maruz kalmasından kaynaklanmaktadır. *Escherichia coli*'nin yanı sıra, *S. aureus*'u hedef alan aşılar da mevcuttur. Öte yandan, ticari olarak temin edilebilen polivalan aşılar arasında *E. coli* J5 ve *S. aureus* (CP8) suşları SP 140'ın bir karışımını içeren inaktif aşılar, ayrıca *S. aureus* (TC5 ve TC8 suşu) ve *E. coli* (J5 suşu) içeren aşılar, *S. agalactiae*, *S. uberis*, *S. dysgalactiae*, *S. pyogenes*, *P. aeruginosa* ve *T. pyogenes* bakterilerini ve Stafilokok enterotoksin Tip C mutant aşıları bulunmaktadır. Çeşitli mastitis aşıları ticari olarak mevcut olsa da hiçbiri yeterli koruma sağlamaz ve aynı zamanda maliyet açısından etkili değildir (Sharun et al., 2021). Yetersiz koruyucu potansiyel, inekle ilgili faktörler (örneğin yaş ve sağlık durumu), çevreyle ilgili faktörler veya istilacı patojenle ilgili faktörler dahil olmak üzere birçok faktöre bağlanabilir. Bu nedenle, gelişmiş moleküler biyolojik analizlerin uygulanması yalnızca hastalığın teşhisi için değil, aynı zamanda patojenin alt tür düzeyinde tanımlanması ve genotipinin belirlenmesi için de önemlidir (El-Sayed and Kamel, 2021).

Geçmiş yıllarda, Hollanda'da 3.500'den fazla insanı enfekte eden ve 7 kişinin ölümüne yol açan salgınlar, Q Fever'in önlenmesinin ve kontrolünün önemini artırmıştır. Hastalığı kontrol etmek ve önlemek için iki ana strateji kullanılabilir: Tıbbi ve tıbbi olmayan stratejiler. Tıbbi olmayan stratejiler çoğunlukla hijyenle ilgilidir ve doğum zamanına odaklanır, çünkü geniş getiren hayvanların o dönemde çok miktarda bakteri saçtığı bildirilmiştir (Berri et al., 2002). Bu hijyen uygulamalarının etkinliğinin yapılan çalışmalarla yetersiz olduğu bildirilmiştir (Taurel et al., 2012). Tıbbi stratejiler arasında antibiyotik tedavisi ve aşılama yer alır. Antibiyotik tedavisi esas olarak tetrasiklinlerin kullanımına dayanmaktadır. Q Fever'a karşı Faz I *C. burnetii* inaktif aşısı 2010 yılından Avrupa Birliği'nde şartlı olarak lisanslanmıştır ve 2015 yılında tam kaydı verilmiştir. Faz I *C. burnetii* organizmalarından (virülans fazı) hazırlanan aşıların, faz II bakterilerinden hazırlanan aşılarla göre laboratuvar hayvanlarında Q Fever'a karşı daha koruyucu olduğu yapılan çalışmalarda ortaya koyulmuştur (Arricau-Bouvery et al., 2005; Schulze et al., 2016). Türkiye genelindeki sürülerde Q

Fever'a yönelik yapılan bir çalışmada sürülerdeki seroprevalans oranı %81,3 olarak belirlenmiştir. Tank sütü ve kan örneklerinde tespit edilen yüksek oranlar, sürülerdeki *C. burnetii*'nin önemli bir varlığını ve yayılımını göstermektedir. Enfeksiyonun tespit oranının yüksek olması, aşılama başta olmak üzere kontrol programlarının öncelikler arasında yer alması gerektiğini göstermektedir (Hizbaş et al., 2024).

BVDV, sığırlarda immunosupresyona neden olan viral bir etken olup, Flaviviridae ailesinin Pestivirus cinsine aittir. Bu etken, persistans gösteren enfekte hayvanlarda immun yanıtın yavaş bir şekilde hasar görmesine yol açar. Akut enfekte bireylerde ise lökopeni ve immunosupresyon gözlemlenir. BVDV'nin neden olduğu immunosupresyonun mastitis üzerindeki etkileriyle ilgili araştırmalar oldukça sınırlıdır. BVD virüsüne maruz kalmanın sütçü sığırlardaki meme sağlığını etkileyip etkilemediğini belirlemek amacıyla gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmada, BVDV'ye maruz kalan sütçü sürülerde mastitis gelişim oranının, BVDV ile karşılaşmamış sürülerle kıyaslandığında %7 oranında arttığı tespit edilmiştir (Alpay ve Yeşilbağ, 2009).

Bu tez çalışması, süt inekçiliğinde önemli ekonomik sorunlara yol açan bir patojen olan *C. burnetii* (*Q Fever*)'in mastitis tespit edilen ineklerdeki prevalansını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

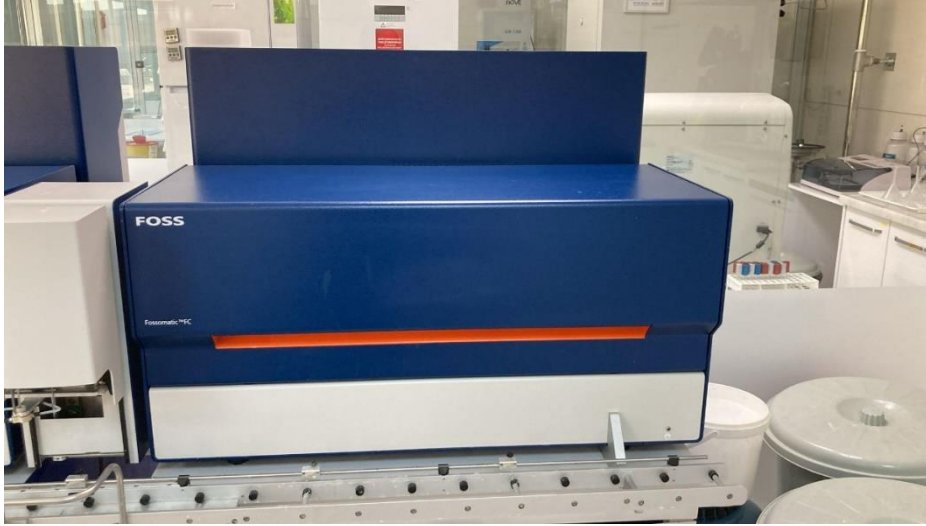
2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Hayvan Materyalinin Belirlenmesi

Bu tez çalışması, Çorum Tarım ve Orman İl Müdürlüğü'nün 04.11.2021 tarih ve 3272039 sayılı izniyle yapıldı. Çalışma için uzun süredir meme sağlığı problemleri yaşayan ve daha önce yapılan testlerde sık görülen bakteriyel mastitis etkenlerine rastlanmamış üç işletme seçildi. Bu bağlamda çalışma için izin alınan Merkez ilçesi Eskiekin köyünde bulunan A İşletmesi, Seydim köyünde bulunan B İşletmesi ve Hamdiköy'de bulunan C İşletmesindeki toplam 478 inek materyal olarak kullanıldı. Bu sürülerin tank sütleri toplanarak somatik hücre sayısalı belirlendi ve mastitis varlığı bu şekilde doğrulandı. Eş zamanlı olarak işletmelerdeki tüm hayvanların kan numuneleri alındı ve İndirek ELISA testi ile *Coxiella burnetti* antikoru varlığının tespiti yapılmak üzere Sistem Veteriner Teşhis ve Analiz Laboratuvarı (Balıkesir)'na gönderildi. Bunu takiben kan serumlarında yüksek oranda *Coxiella burnetti* antikoru saptanan 55 inek, persiste enfeksiyonlara neden olduğu bilinen etkenle yakın zamanda karşılaştıkları ve muhtemelen halen etkeni taşıdıkları varsayımıyla PCR testi uygulanmak üzere seçildi. Bu amaçla seçilen hayvanların her bir meme lobundan süt örneği alınarak somatik hücre sayısı belirlendi. Elde edilen sonuçlara göre en yüksek somatik hücre sayısına sahip 20 meme lobundan alınan süt numuneleri aynı laboratuvarında etkene yönelik PCR testine tabi tutuldu.

2.2. Somatik Hücre Sayımı

Çalışmada alınan tank sütünde bulunan somatik hücre sayısı, boyanmış DNA içeren hücreleri sayan yarı otomatik bir floresan mikroskobik somatik hücre sayacı olan Fossomatic™ FC (FOSS, Nils Foss Allé 1,DK-3400 Hilleroed, Danimarka) ile belirlendi (Şekil 2.1). Buna göre; süt ve boyama solüsyonu karışımı bir kılıf sıvısıyla çevrelenir ve bir akış hücresinden geçirilmektedir. Akış hücresinde, boyanmış somatik hücreler belirli bir dalga boyundaki ışığa maruz bırakılmaktadır. Hücreler daha sonra farklı bir dalga boyunda floresan ışık darbeleri yayar, darbeler sayılır, süre ve yoğunluğa göre sıralanarak somatik hücre sayısı belirlenmektedir. Ölçüm sonrası elde edilen SHS sonuçları 400.000 hücre/mL'nin altında ise sağlıklı, 400.000 hücre/mL'nin üzerinde ise mastitisli olarak değerlendirmeye alındı.



Şekil 2.1. Somatik Hücre Sayım Cihazı

2.3. ELISA Ölçümleri

Çalışmaya dahil edilen hayvanlardan, jelli ve klot aktivatörlü tüplere alınan kan örnekleri laboratuvara gönderildi. 5000 devir/dk 5 dakika boyunca her bir tüp santrifüj edilerek kan serumları çıkarıldı. ELISA cihazı ile yapılacak ölçümler için serum örnekleri eppendorf tüplere (Eppendorf AG, Hamburg, Almanya) koyularak -20 °C’de dondurulmuş ve analizler yapılmaya kadar saklandı. Alınan serum örneklerinin ölçümleri Indirect ELISA.Vet® (Innovative Diagnostic, 310, Grabels, Fransa) marka ELISA kitleri ile değerlendirme yapılmış olup, ELISA okumaları ise Bio-Tek® (A.B.D.) marka ELx-800 reader cihazlarında yapıldı (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. ELISA Test Kiti

2.4. PCR Analizleri

Çalışmada elde edilen en yüksek somatik hücre sayısına sahip 20 meme lobu belirlenerek, alınan süt numunelerinde PCR analizi BIORAD® CFX96™ (1000, Alfred Nobel Drive, Hercules, California 94547, ABD) Real Time PCR cihazı ile faz I ölçümleri yapıldı (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. PCR Cihazı

2.5. İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi (SPSS, 26.0, IBM, ABD). Üç farklı işletmedeki ELISA sonuçlarının negatif, pozitif ve şüpheli olarak sınıflandırılan dağılımları Chi-Square testi ile belirlendi. Bununla birlikte, somatik hücre sayıları ve ELISA sonuçları arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. ELISA testlerine göre pozitif sonuç veren hayvanların 1,400 O.D. değerinin altında ve üstünde olanların somatic hücre sayıları arasındaki farklılıklar t testi ile belirlendi. İstatistiksel olarak önemlilik $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

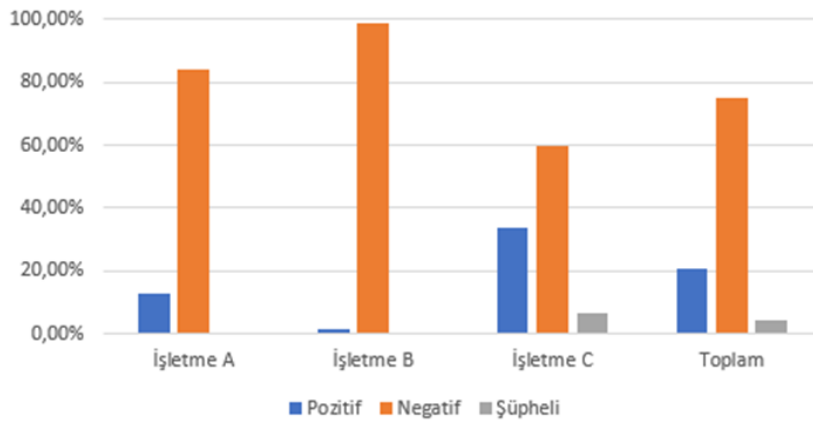
Yapılan bu çalışmada Q Fever etkeni olan *Coxiella burnetii*'nin sütçü ineklerde mastitis üzerine etkisi somatik hücre sayısı ölçümü ve etkene ait antikorlar ELISA testi ile nükleik asit varlığı ise PCR testi kullanılarak değerlendirildi ve elde edilen bulgular sunuldu.

3.1. ELISA Bulguları

Üç farklı işletmede yer alan sütçü ineklerden alınan kan örneklerinde *Coxiella burnetii*'ye karşı üretilen antikorların varlığı ELISA testi ile araştırıldı ve test sonunda işletmelere göre pozitiflik oranları sırasıyla; A işletmesinde %12,6 (22/175), B işletmesinde %1,3 (1/79) ve C işletmesinde %33,9 (76/224) olarak belirlendi. Bu değerlere ait veriler Tablo 3.1 ve Şekil 3.1'te sunuldu.

Tablo 3.1. İşletmeler arası ELISA sonuçları

	Pozitif	Negatif	Şüpheli
İşletme A	%12,6 (22/175)	%84 (147/175)	%3,4 (6/175)
İşletme B	%1,3 (1/79)	%98,7 (78/79)	%0 (0/79)
İşletme C	%33,9 (76/224)	%59,8 (134/224)	%6,3 (14/224)
Toplam	%20,7 (99/478)	%75,1 (359/478)	%4,2 (20/478)



Şekil 3.1. İşletmelere ait ELISA sonuçlarının dağılımı

3.2. Somatik Hücre Sayısı Bulguları

Bu çalışmada ELISA testi sonucunda *C. burnetii*'ye karşı antikor pozitif sonuç veren 99 hayvandan antikor titresi değeri en yüksek 55 hayvan seçildi. Bu 55 hayvanın her bir meme lobundan süt örneği alınarak somatik hücre sayıları değerlendirildi. Somatik hücre sayıları ile ELISA sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere yapılan Pearson korelasyon testinde istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Bu verilere ilişkin değerler Tablo 3.2'de sunuldu.

ELISA testlerine göre pozitif sonuç veren hayvanların O.D. değeri 1,400'ün altında ve üstünde olanların somatik hücre sayıları arasındaki farklılıklar "t testi" kullanılarak değerlendirildi ve istatistiki olarak anlamlı farklılıklar belirlendi ($p<0,05$). Bu verilere ilişkin değerler Tablo 3.3, Şekil 3.2 ve Şekil 3.3'te sunuldu.

Tablo 3.2. Somatik hücre sayıları ile ELISA sonuçları arasındaki ilişki

	Ortalama + Standart sapma	P Değeri
Pozitif ELISA Sonuçları	1,7409±1,007	0,729
Somatik Hücre Sayısı (≤ 400000/mL)	742,8864±1063,31 hücre/mL	

Tablo 3.3. ELISA testlerine göre pozitif sonuç veren hayvanların O.D. değeri 1,400'ün altında ve üstünde olanların somatik hücre sayıları arasındaki farklılıklar

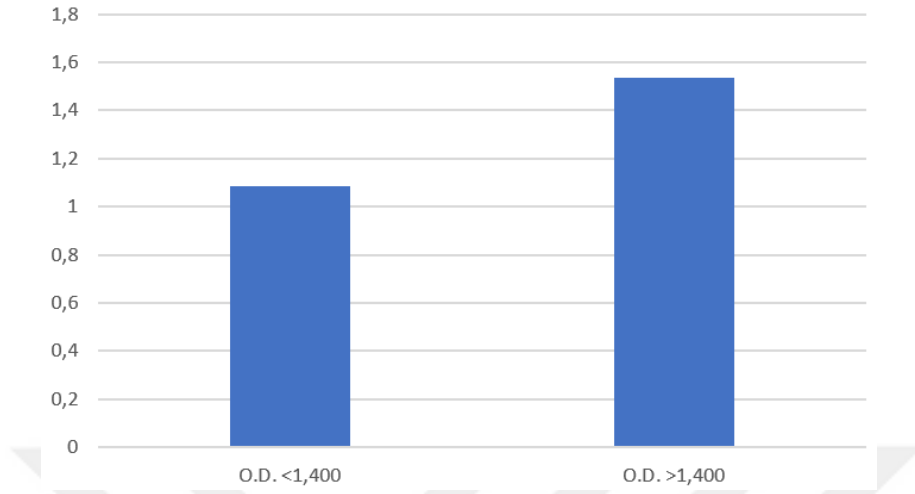
	Ortalama + Standart sapma	Somatik Hücre Sayısı (≤ 400000/mL)
O.D. <1,400	1,0851±0,16	507,560±152,74
O.D. >1,400	1,5356±0,82	917,226±1194,70
P Değeri	0,000	0,004

O.D. Optik Dansite

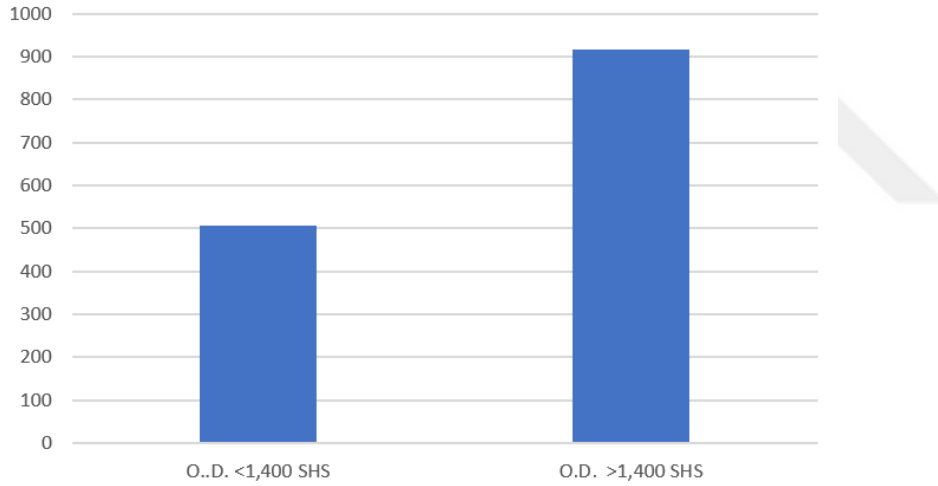
3.3. PCR Bulguları

Antikor titresi en yüksek 55 hayvanın her bir meme lobundan süt örneği alınarak somatik hücre sayıları değerlendirildikten sonra en yüksek somatik hücre sayısına sahip 20 meme lobundan alınan süt örneklerinde *Coxiella burnetii* tespitine yönelik olarak RT-qPCR testi yapıldı. Yapılan test sonunda *Coxiella burnetii* prevalansı %20 (4/20) olarak saptandı. PCR testi yapılan örneklerde ortalama somatik hücre sayısı

2.866.350 hücre/mL iken, bu değer PCR negatif örneklerde 1.302.500 hücre/mL, PCR pozitif örneklerde ise 9.121.750 hücre/mL olarak belirlendi.



Şekil 3.2. O.D. değeri 1,400'ün altında ve üstünde olan hayvanların ortalama O.D. değerleri



Şekil 3.3. O.D. değeri 1,400'ün altında ve üstünde olanların somatik hücre sayıları

Tablo 3.4. PCR analizi yapılan örneklerde somatik hücre sayıları arasındaki farklılıklar

	Ortalama Somatik Hücre Sayısı
PCR Pozitif	9.121.750 hücre/mL
PCR Negatif	1.302.500 hücre/mL
Toplam	2.866.350 hücre/mL

4. TARTIŞMA

Mastitis tanısında kaydedilen ilerlemeler sayesinde mastitisin erken, hızlı ve doğru bir şekilde tespit edilmesi mümkün olmaktadır. Teknolojik gelişmeler, özgüllüğü ve duyarlılığı düşük olan geleneksel tanı yöntemlerinden, yüksek doğruluk derecesine sahip, erişilebilirliği yüksek, hızlı ve güvenilir moleküler tanı yöntemlerine doğru önemli bir kaymaya neden olmuştur. Etiyolojik ajanların belirlenmesi, hastalığın kontrol altına alınması, kronik enfeksiyon riskinin azaltılması ve antimikrobiyal tedavinin uygulanması için gereklidir. Bir tanı yönteminin rutin tanı için uygunluğu; özgüllük, hassasiyet, maliyet, sonuç verme süresi ve büyük ölçekli süt örneklemesine uygunluk gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Tanısal testler genellikle bilimsel özgüllük ve duyarlılık standartları kullanılarak değerlendirilir. Yayımlanan değerlendirmelerin çoğu, kullanılmaları amaçlanan türlerde ve koşullar altında doğrulanması gereken çiftlik bazlı testlerden ziyade laboratuvar bazlıdır. Test sonuçları bir referans test veya altın standart ile karşılaştırılır. Meme sağlığı performansının izlenmesi, güvenilir ve uygun fiyatlı tanı yöntemleri olmadan mümkün değildir. Bu nedenle, bu yöntemlerin doğruluk, maliyet veya kolaylık açısından sürekli olarak iyileştirilmesine ihtiyaç vardır. Subklinik mastitis vakalarının erken tespiti, bireysel bazda durumun daha da ilerlemesini ve sürüler arasında salgınların önlenmesine olanak sağladığı için tanı açısından önemlidir. Klinik mastitis tanısı için temel prosedürler arasında meme ve meme başı palpasyonu, sütte kan ve pıhtı görülmesi yer alır. Subklinik mastitis tanısı, somatik hücre değerlendirmesi, plaka kültürü prosedürleri, pH, elektrik iletkenliği, enzim aktivitesi, moleküler tanı teknikleri ve biyosensörler gibi daha gelişmiş yaklaşımlar gerektirir (Pérez-López and Merkoçi, 2011; Duarte et al., 2015; Nyman et al., 2016; Martins et al., 2019). Hem bu verilere uygun olarak hem de tank sütünde somatik hücre sayısı değerinin sürüde subklinik mastitis prevalansı hakkında bilgi verici bir özellik olduğu bilindiğinden dolayı bu tez çalışmasında mastitis tanısına yönelik olarak üç farklı ticari işletmeye ait tank sütleri somatik hücre sayıları yönünden incelenmiştir. Ayrıca etiyolojik ajanın belirlenmesi ve prevalansın tespiti için bu işletmelerde yer alan ineklerden alınan kan örneklerinden yapılan ELISA testinin sonuçlarına göre titre değeri yüksek inekler belirlenmiş ve bu ineklerin her bir meme lobundan süt örneği alınarak somatik hücre sayıları incelenmiştir.

Memeyi etkileyen enfeksiyonlar, alveol epitel hücre gelişimini ve farklılaşmasını bozarak epitel hücrelerin süt sentez ve salgılama kapasitelerini bozarlar. Epitel hücre döküntüleri, nötrofil ve makrofajlardan oluşan somatik hücre sayısının sütte artması süt üretiminde ciddi kayıplara yol açar. Somatik hücre sayısının artmasıyla birlikte süt veriminin azalmasının yanı sıra kazein, laktoz ve süt yağı düzeylerinde de düşüşler meydana gelir. Bir sürüde ortalama somatik hücre sayısının 150.000 hücre/mL değerinden iki katına çıkarak 300.000 hücre/mL değerine yükselmesi durumunda süt veriminde hayvan başına yaklaşık olarak 238 litre azalma meydana gelmektedir. Bu durumda 100 inek bulunan bir sürüde yaklaşık olarak 17.000 Amerikan doları zarara neden olur. Klinik ve subklinik mastitis olguları üzerine Hollanda'da yapılan bir çalışmada, yıllık ortalama 8500 l/inek süt verimine sahip bir işletmede, laktasyon dönemine bağlı olarak klinik mastitis olgularında maliyetin 164-235 Avro arasında değiştiği, tank sütü somatik hücre sayısının 100.000 hücre/mL'den 400.000 hücre/mL üzerine çıkması durumunda bu maliyetin inek başına 65-182 Avro kadar yükseldiği ortaya koyulmuştur. Çekya'da yapılan bir başka çalışmada ise her bir mastitis vakasının maliyetinin 360 Avro veya 950 litre süt kaybına karşılık geldiği ve Çekya genelinde mastitis vakalarındaki %1'lik bir artışın 1.540.000 Avro değerinde bir ekonomik kayba neden olduğu bildirilmektedir (Jones et al., 1984; Hujips et al., 2008; Akers and Nickerson, 2011; Kvapilik et al., 2015). Bu tez çalışmasında üç farklı işletmeye ait tank sütleri incelendiğinde somatik hücre sayılarının A işletmesinde 96.000 hücre/mL, B işletmesinde 138.000 hücre/mL, C işletmesinde ise 263.000 hücre/mL olduğu belirlenmiştir. Bu üç işletmedeki tank sütlerindeki somatik hücre sayıları arasında oluşan farkın her bir işletmede uygulanan mastitis kontrol programlarının uygulanabilirlik ve etkinliklerinin farklı düzeylerde olmasından ileri geldiği öne sürülebilir. Pratik olarak bir sürüde tank sütündeki somatik hücre sayısı değerinin 200.000 hücre/mL'den aşağılarda tutulması hedeflenir. Bununla birlikte tank sütündeki SHS'nın artması sürüde mastitis prevalansının arttığının da bir göstergesi olarak kabul edilir. Bu çalışmada örnek alınan işletmelerde yer alan ineklerden hem sürü hem de bireysel bazda verim parametreleri değerlendirilmemiştir. Bunun yanı sıra işletmelerin diğer ekonomik verileri de çalışmaya dahil edilmemiştir. Buna karşın çalışmada değerlendirilen işletmelere ait tank sütlerindeki somatik hücre sayılarında belirgin farklar olması hem muhtemel mastitis prevalansı farkı hem de buna bağlı verim kaybı ile sağlık harcamalarının farklı olabileceği nedeniyle işletmeler arasında benzer veriler arasındaki kar/zarar dengesinin farklı olacağını düşündürmektedir.

Moleküler tanı teknikleri son yıllarda mastitis tanısında altın standart haline gelmiştir. Bu teknikler hızlı, kalitatif, kantitatif ve geniş ölçekli tanı fırsatı sağlamaktadır. Tanıdaki rollerine ek olarak, epidemiyolojik çalışmalar için gerekli olan alt tür düzeyinde patojenleri tanımlayabilirler. Mevcut moleküler teknikler sürekli olarak iyileştirilmekte ve daha yüksek hassasiyet ve özgüllük sağlamak ve maliyetleri en aza indirmek için yeni teknikler geliştirilmektedir. Moleküler biyolojik tekniklerin temel prensibi, somatik hücreler gibi potansiyel reaksiyon inhibitörlerini dikkatlice uzaklaştırırken şablon DNA'nın materyallerden ekstraksiyonudur. PCR, geniş çeşitliliğe ve uygulamaya sahip moleküler bir tekniktir. Bu tekniğin gücü temel olarak basitliği, hassasiyeti, fleksibilitesi ve bir hedef DNA'nın milyonlarca kopyasını üretme kabiliyetinden kaynaklanmaktadır. PCR, ısıya dayanıklı polimeraz, hedef DNA dizisine özgü oligonükleotid primerler ve organizmaya özgü benzersiz hedef DNA dizileri kullanan bir in vitro amplifikasyon işlemidir. Mastitise neden olan patojenlerin hızlı, doğru ve ekonomik bir şekilde teşhis edilebilmesi için farklı PCR yaklaşımları geliştirilmiştir. Tank sütü numunelerinin tamamı PCR kullanılarak test edilebilir. Ancak enfekte süt, sağlıklı süt ile seyreltikçe tespit limitinin hassasiyeti azalır (Koskinen et al., 2009; Koskinen et al., 2010; El-Sayed et al., 2017; Salisu et al., 2019). PCR, çeşitli mastitis patojenlerinin tespiti için bakteriyel kültür yöntemine kıyasla daha hassas, hızlı ve güvenilirdir. Bazı mastitis patojenleri bakteriyel kültürlerde üremezler veya yavaş üreme hızları nedeniyle tespit edilmeleri oldukça zordur. PCR testleri, patojeni yüksek özgüllükle hızlı bir şekilde tespit ederek bu tür sorunların üstesinden gelinmesine olanak sağlar (Boonyayatra et al., 2012; Cantekin et al., 2015). Bu tez çalışmasında *C. burnetii*'ye karşı yüksek oranda antikor taşıdığı saptanan 55 inek, enfeksiyonu yakın zamanda geçirmiş ya da etkenle sıklıkla karşılaşmış, herhangi bir tedavi uygulanmadığı ve persiste enfeksiyonlara neden olduğu için de muhtemelen etkeni halen taşıdığı düşünülerek seçildi ve bu ineklerin her bir meme lobundan süt örnekleri alınarak somatik hücre sayıları belirlendi. Bunu takiben en yüksek somatik hücre sayısına sahip meme loblarından alınan örneklerden etiyolojik ajanın rolünün belirlenmesi amacıyla RT-qPCR testi yapıldı. Meme loblarında *C. burnetii* tespitine yönelik olarak yapılan PCR testinde %20 (4/20) pozitif sonuç elde edilirken, %80 (16/20) negatif sonuç elde edildi. Değerlendirilen meme lobu sayısının prevalansı ortaya koymak için yetersiz sayılabileceği göz önüne alınsa da elde edilen pozitif sonuçlar yüksek olarak değerlendirilebilir. Bu veriler *C. burnetii*'nin sığırlarda mastitis etiyolojisinde göz ardı edilmemesi gereken bir bakteri olduğunu düşündürmektedir.

İnsanlarda kontamine olmuş süt ve süt ürünlerinin neden olduğu Q Fever hakkında çok az veri yayınlanmıştır. Kontamine süttten yapılan ev yapımı peynirler ile ilişkili olarak Kanada ve Yunanistan’da sporadik vakalar bildirilmiştir (Hatchette et al., 2001; Maltezou et al., 2004). Kontamine çiğ süt veya süt ürünlerinin tüketilmesi genellikle serokonversiyona yol açabilse de nadiren klinik Q Fever’a neden olur (Cerf and Condron, 2006). Gıda tüketimi, Q Fever’a bulaşma yolları arasından dışlanmamalı ve “Tek Sağlık” yaklaşımı bu olasılığın değerlendirilmesini de kapsamalıdır. Bununla birlikte gıda, bu patojenin bulaşması için nadiren kaydedilen bir yol olarak kabul edilmiştir (Mori and Roest, 2018; Jodełko et al., 2019). 2018 yılında yapılan kapsamlı bir derleme ve simülasyon çalışmalarında pastörize edilmemiş süt ve çiğ süt ürünlerinin tüketimine bağlı *C. burnetii* enfeksiyonu riskinin ihmal edilebilir olarak kabul edilemeyeceği sonucuna varılmıştır (Pexara et al., 2018). Bazı Avrupa ülkelerinde, bu patojenin süt yoluyla atıldığı bildirilmiştir. Polonya’da test edilen sütçü inek sürülerinden alınan süt örneklerinin %31,54’ünde etken tespit edilmiştir. Letonya’daki sütçü sığır işletmeleri üzerine yapılan bir çalışmada ise tank sütü örneklerinin %10,7’sinde *C. burnetii* DNA’sı belirlenmiştir. Sütün yanı sıra süt ürünleri de *C. burnetii* DNA’sının varlığı açısından incelenmiştir. Polonya’da bu tür ürünlerin %69,2’sinde, İspanya’da %29,9’unda ve Fransa’da ise %64’ünde *C. burnetii* DNA’sı tespit edilmiştir (Eldin et al., 2013; Boroduske et al., 2017; Barandika et al., 2019; Szymańska-Czerwińska et al., 2019). Bu tez çalışmasında üç farklı işletmeye ait tank sütlerinden yapılan *C. burnetii* antikoru tespitine yönelik yapılan ELISA testlerinde bir işletmede pozitif sonuç elde edilmiştir. Bizim çalışmamız *C. burnetii*’nin gıda yoluyla insanlara bulaşmasına dair herhangi bir veri içermemektedir. Buna karşın *C. burnetii* kaynaklı Q Fever enfeksiyonu riskinin hayvan yetiştiriciliği ile uğraşan insanlarda uğraşmayanlara kıyasla altı kat daha fazla olması ve ülkemizde gıda güvenliğine verilen önemin göz ardı edilmesi nedeniyle, bu alanla ilgili yetiştiricilere ve hekimlere muhtemel bulaş ile etkenin bulunduğu süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi sonucu oluşabilecek enfeksiyonlar dikkate alınmalıdır.

Coxiella burnetii, dünya çapında yayılım gösteren ve zoonoz özelliği olan, zorunlu hücre içi bir bakteridir. *Coxiella burnetii*’nin neden olduğu kronik enfeksiyonun farklı ruminant türlerinde abort, prematüre doğum, ölüm ve zayıf yavru doğumlarına neden olduğuna dair genel bir kabul vardır. Bununla birlikte sığırlarda farklı reproduktif koşulların da *C. burnetii* ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Buna

karşın, Q Fever'in farklı türlerde reproduksiyon üzerindeki etkilerine odaklanan derinlemesine çalışmaların eksikliği nedeniyle hastalığın rolü tüm detaylarıyla bilinmemektedir. *C. burnetii*'nin aborta neden olma potansiyeli bir dönem tartışmalı olarak kabul edilirken, daha sonraları sığırlarda plasentitis ve bunu takiben şekillenen abort ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Arricau-Boverly et al., 2005; Arricau -Bovery et al., 2006; de Bruin et al., 2012; Jado et al., 2012; Santos et al., 2012). Q Fever'in neden olduğu abortlar genellikle geç dönem fetüsleri etkilemesine rağmen, *C. burnetii*'ye karşı oluşturulan antikorların varlığı son trimesterde abort yapan sığırlarda diğer trimesterde abort yapanlara kıyasla daha fazla görülür (Cabassi et al., 2006). *C. burnetii* enfeksiyonu ile ilişkili ölü doğumlar yalnızca sınırlı sayıda buzağıda bildirilmiştir. Bu durumun gebeliğin son döneminde meydana gelen sporadik fetal enfeksiyonları temsil ettiği düşünülmektedir. Ölü doğum da dahil olmak üzere perinatal mortalite oranı, tank sütündeki *C. burnetii*'ye karşı antikor seviyeleriyle ilişkili değildir. Bu nedenle etkenin ölü doğum veya zayıf yavru doğumlarının önemli bir nedeni olduğuna dair yeterli kanıt yoktur (Nielsen et al., 2011; Muskens et al., 2012). *C. burnetii* ile retensiyon sekondinarum, gebe kalma oranları, infertilite, sterilite, endometritis/metritis gibi çeşitli reproduktif koşullar arasındaki inceleyen bir dizi çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda bazı reproduktif koşullarda *C. burnetii* tespit edilmiştir ancak etken sağlıklı sığırlar tarafından vajinal yol da dahil olmak üzere farklı yollarla da atılabilmektedir. Bununla birlikte *C. burnetii* enfeksiyonu ile belirtilen reproduktif koşullardan herhangi biri arasındaki ilişkiye dair kesin kanıt ortaya koyulamamıştır. Bu çalışmaların bazılarında kontrol gruplarının uygun olmaması, olgu tanımlarının net olmaması ve istatistiksel değerlendirme gibi klinik ve epidemiyolojik unsurların eksikliği, *C. burnetii* atılımı ve antikor varlığının öneminin olması gerekenden fazla ciddiye alınmasına yol açabilmektedir. *C. burnetii*'nin süt yoluyla da atıldığı bilinmektedir. Etkenin meme dokusundan ve ilgili lenf düğümlerinden izole edilmesi nedeniyle mastitis vakalarında rol oynayabileceği düşünülmektedir. Tek bir sürüde yapılan ve iyi planlanmış bir çalışmada, subklinik mastitis ile *C. burnetii* arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Barlow et al., 2008; Agerholm, 2013). Bu tez çalışmasında Q Fever'in etkeni olan *C. burnetii*'nin sütçü sığırlarda mastitis üzerine etkisi ELISA ölçümleri, somatik hücre sayısı değerleri ve PCR analizleri birlikte incelenerek değerlendirildi. Somatik hücre sayısının diğer işletmelere göre daha yüksek seyrettiği işletmesinde, tank sütünde *C. burnetii*'ye karşı üretilen antikorların varlığının ELISA ölçümleri ile ortaya konmuş olması *C.*

burnetii ile sığırlarda mastitis arasında bir ilişki olduğu düşüncesini desteklemektedir. Aynı zamanda *C. burnetii* antikoru titre değeri daha yüksek olan sığırlarda somatik hücre sayısının daha yüksek olduğu istatistiki olarak da ortaya koyulmuştur. Bununla birlikte istatistiki olarak değerlendirilmemiş olsa da en yüksek somatik hücre sayısına sahip 20 meme lobundan alınan örneklerde etken tespitine yönelik olarak yapılan PCR analizlerinde pozitif sonuç veren numunelerdeki somatik hücre sayıları ile negatif sonuç veren numunelerdeki somatik hücre sayıları arasında 7 katlık bir fark olması *C. burnetii* ile mastitis arasında bağlantı olduğunu ortaya koymaktadır.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Mastitis sığırlarda önemli verim ve ekonomik kayıplarına neden olan bir problemdir. Mastitisin en önemli nedenleri arasında bakterilerin neden olduğu meme içi enfeksiyonlar yer almaktadır. Sütçü sığırlarda *Coxiella burnetii* enfeksiyonları yeterince tanınmamaktadır. Bunun yanı sıra etkenin neden olduğu enfeksiyon dinamikleri ve hastalık belirtileri hakkında eksik bir anlayış bulunmaktadır. Ruminantlarda *C. burnetii* enfeksiyonları genellikle subklinik veya persiste olarak seyretmektedir. Sütçü sığırlarda sürü düzeyinde seroprevalans ve üreme sağlığı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları tutarsızdır.

Bu tez çalışmasında üç farklı sütçü sığır işletmesinde bulunan toplam 478 hayvandan alınan süt örneklerinden somatik hücre sayısı tayini ile birlikte tank sütü örnekleri ve hayvanlardan alınan kan örneklerinde *C. burnetii*'ye karşı antikorlar ELISA yöntemiyle değerlendirilmiştir. Antikor titresi en yüksek olan 55 hayvan seçilerek her bir meme lobundan süt örneği alınarak somatik hücre sayıları değerlendirilmiş ve en yüksek somatik hücre sayısına sahip 20 meme lobundan alınan numunelere PCR analizi yapılmıştır. PCR analizi yapılan örneklerde *C. burnetii*'nin pozitiflik oranı %20 olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte PCR pozitif örneklerdeki ortalama somatik hücre sayılarının, negatif örneklerdekine kıyasla daha yüksek seyrettiği ortaya konmuştur. Q Fever'a yönelik yapılan aşılamanın sonucu uygulanan protokole, uygulama zamanına, yaşa ve gebelik durumuna, sürüde aşılama oranına, seroprevalansa ve enfeksiyon düzeyine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Aşılama ile *C. burnetii* saçılımı tamamen engellenemese de enfekte bir sürüde klinik belirtiler ve etken saçılımı etkili bir biçimde azaltılmaktadır. Etken saçılımının azaltılması çevresel kontaminasyonu azaltarak hem sürüdeki diğer hayvanların enfekte olma riskini hem de etkenin zoonotik karakteri dolayısıyla insan enfeksiyonu riskini azaltmaktadır. Bu tez çalışmasından elde edilen seroprevalans sonuçları; Türkiye genelinde elde edilen (Hizbaş, et al., 2024) seroprevalans oranları ile benzerlik göstermektedir. *C. burnetii*'ye prevalansına yönelik göz ardı edilemeyecek sonuçlar elde edilmesi nedeniyle sürülerde etkene yönelik aşılama yapılması önerilebilir.

Başta ekonomik nedenler olmak üzere bu tez çalışmasının çeşitli sınırlamaları bulunmaktadır. Bu çalışma ile *C. burnetii* ile sütçü sığırlarda mastitis arasında bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Bundan sonraki çalışmalarda etkenin neden olduğu

enfeksiyon dinamiklerini çözümlmek adına farklı tanısal testlerin kullanıldığı, örneklem sayısının artırıldığı, hayvanlardaki verim parametrelerinin incelendiği, işletmelere ait ekonomik verilerin bulunduğu ve hastalığın zoonoz karakterinin de ele alındığı çalışmalar planlanabilir.



KAYNAKLAR

- Abdel-Moein, K.A., Hamza, D.A. (2018). Rat as an overlooked reservoir for *Coxiella burnetii*: A public health implication. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 61. 30-33.
- Agerholm, J.S. (2013). *Coxiella burnetii* associated reproductive disorders in domestic animals-a critical review. *Acta Vet Scand.* 55(1). 13.
- Akers, R.M. and Nickerson, S.C. (2011). Mastitis and its impact on structure and function in the ruminant mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 16. 275-289.
- Alpay, G. ve Yeşilbağ, K. (2009). Mastitis olgularında virusların rolü. *Uludag Univ J Fac Vet Med.* 28(1). 39-46.
- Anderson, K. L. and Walker, R. L. (1988). Sources of *Prototheca* spp. in a dairy herd environment. *J Am Vet Med Assoc.* 193. 553-6.
- Angelakis, E. and Raoult, D. (2010). Q fever. *Veterinary microbiology*, 140(3-4). 297-309.
- Arricau-Bouvery, N., Souriau, A., Bodier, C., Dufour, P., Rousset, E. and Rodolakis, A. (2005). Effect of vaccination with phase I and phase II *Coxiella burnetii* vaccines in pregnant goats. *Vaccine*, 23(35). 4392-4402.
- Baca, O. G. and Paretsky, D. (1983). Q fever and *Coxiella burnetii*: a model for host-parasite interactions. *Microbiological reviews*, 47(2). 127-149.
- Bar, D., Gröhn, Y.T., Bennett, G., González, R.N., Hertl, J.A., Schulte, H.F., Tauer, L.W., Welcome, F.L. and Schukken, Y. H. (2007). Effect of repeated episodes of generic clinical mastitis on milk yield in dairy cows. *J Dairy Sci.* 90. 4643-53.
- Barandika J.F., Alvarez-Alonso R., Jado I., Hurtado A. and García-Pérez A.L. (2019). Viable *Coxiella burnetii* in hard cheeses made with unpasteurized milk. *Int J Food Microbiol.* 303:42-45.
- Barkema, H.W., Schukken, Y.H., Lam, T.J., Galligan, D.T., Beiboer, M.L. and Brand, A. (1997). Estimation of interdependence among quarters of the bovine udder with subclinical mastitis and implications for analysis. *J Dairy Sci.* 80. 1592-9.
- Barlow, J., Rauch, B., Welcome, F., Kim, S. G., Dubovi, E. and Schukken, Y. (2008). Association between *Coxiella burnetii* shedding in milk and subclinical mastitis in dairy cattle. *Vet Res.* 39(3). 23.
- Berri, M., Souriau, A., Crosby, M. and Rodolakis, A. (2002). Shedding of *Coxiella burnetii* in ewes in two pregnancies following an episode of *Coxiella* abortion in a sheep flock. *Veterinary microbiology*, 85(1). 55-60.
- Berry, E. and Hillerton, J. (2002). The effect of selective dry cow treatment on new intramammary infections, *J Dairy Sci.* 85 (1). 112-21.
- Boattini, M., Almeida, A., Moura, R. B., Abreu, J., Santos, A. S. and Toscano Rico, M. (2012). Chronic Q fever with no elevation of inflammatory markers: a case report. *Case Reports in Medicine*, 2012(1). 249705.

- Boonyayatra, S., Fox, L.K., Gay, J.M., Sawant, A. and Besser, T.E. (2012). Discrimination between *Mycoplasma* and *Acholeplasma* species of bovine origin using digitonin disc diffusion assay, nisin disc diffusion assay, and conventional polymerase chain reaction. *J Vet Diagn Invest.* 24(1). 7-13.
- Boroduske, A., Trofimova, J., Kibilds, J., Papule, U., Sergejeva, M., Rodze, I. and Grantina-Ievina, L. (2017). *Coxiella burnetii* (Q fever) infection in dairy cattle and associated risk factors in Latvia. *Epidemiol Infect.* 145. 2011–2019.
- Bozzo, G., Bonerba, E., Di Pinto, A., Bolzoni, G., Ceci, E., Mottola, A., Tantillo, G. and Terio, V. (2014). Occurrence of *Prototheca* spp. in cow milk samples. *New Microbiol.* 37. 459–64.
- Buncic, S. (2006). *Integrated Food Safety and Veterinary Public Health*, Wallingford, UK CABI Publishers.
- Büke, Ç., Atalay, S., Tuncel, M., Arsu, G., Çiçeklioğlu, M. ve Türk, M. (2006). İzmir’de Ovacık beldesinde Q humması seroprevalansinin kesitsel değerlendirilmesi. *Türk J Infect.* 20(3). 155-158.
- Bradley, A.J., Breen, J.E., Payne, B., Williams, P. and Green, M.J. (2010). The use of a cephalonium containing dry cow therapy and an internal teat sealant, both alone and in combination. *J Dairy Sci.* 93(4). 1566-1577.
- Bradley, A. J. and Green, M. J. (2000). A study of the incidence and significance of intramammary enterobacterial infections acquired during the dry period. *J Dairy Sci*, September 83 (9). 1957–65.
- Bradley, A., Breen, J., Payne, B. and Green, M. (2011). A comparison of broad-spectrum and narrow-spectrum dry cow therapy used alone and in combination with a teat sealant, *J Dairy Sci.* 94 (2). 692–704.
- Bramley, A. J. and Dodd, F. H. (1984). Reviews of the progress of dairy science: mastitis control – progress and prospects. *J Dairy Res.* August 51 (3). 481–512.
- Cabassi, C.S., Taddei, S., Donofrio, G., Ghidini, F., Piancastelli, C., Flammini, C.F. and Cavirani, S. (2006). Association between *Coxiella burnetii* seropositivity and abortion in dairy cattle of Northern Italy. *New Microbiol.* 29. 211–214.
- Cantekin, Z., Ergün, Y., Doğruer, G., Sarıbay, M.K. ve Solmaz, H. (2015). Comparison of PCR and culture methods for diagnosis of subclinical mastitis in dairy cattle. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 21(2). 277-282.
- Capuco, A. V., Bright, S. A., Pankey, J. W., Wood, D. L., Miller, R. H. and Bitman, J. (1992). Increased susceptibility to intramammary infection following removal of teat canal keratin. *J Dairy Sci.* 75 (8). 2126–30.
- Cebra, C.K., Garry, F.B. and Dinsmore, R. P. (1996). Naturally occurring acute coliform mastitis in holstein cattle. *J Vet Intern Med.* 10, 252–7.
- Cerf, O. and Condron, R. (2006). *Coxiella burnetii* and milk pasteurization: An early application of the precautionary principle? *Epidemiol Infect.* 134. 946–951.

- Cha, E., Hertl, J.A., Schukken, Y.H., Tauer, L.W., Welcome, F. L. and Gröhn, Y. T. (2013). The effect of repeated episodes of bacteria-specific clinical mastitis on mortality and culling in Holstein dairy cows. *J Dairy Sci.* 96. 4993–5007.
- Corbellini, L. G., Driemeier, D., Cruz, C., Dias, M. M. and Ferreiro, L. (2001). Bovine mastitis due to *Prototheca zopfii*: clinical, epidemiological and pathological aspects in a Brazilian dairy herd. *Trop Anim Health Prod.* 33. 463–70.
- Cook, N., Wilkinson, A., Gajewski, K., Weigel, D. and Sharp, P. (2004). The prevention of new intramammary infections during the dry period when using an internal teat sealant in conjunction with a dry cow antibiotic, Proceedings of the National Mastitis Council, Charlotte – North Carolina, USA.
- Crispie, F., Flynn, J., Ross, R., Hill, C. and Meaney, W. (2004). Dry cow therapy with a non-antibiotic intramammary teat seal: a review, *Ir Vet J.* 57 (7): 412–18.
- Côté-Gravel, J., Brouillette, E. and Malouin, F. (2019). Vaccination with a live-attenuated small-colony variant improves the humoral and cell-mediated responses against *Staphylococcus aureus*. *PLoS One*, 14(12). e0227109.
- Dalton, H. R., Dreier, J., Rink, G., Hecker, A., Janetzko, K., Juhl, D. and Bugert, P. (2014). *Coxiella burnetii*-pathogenic agent of Q (query) fever. *Transfusion medicine and hemotherapy*, 41(1), 60-72.
- de Bruin, A., van Alphen, P.T., van der Plaats, R.Q., de Heer, L., Reusken, C.B., van Rotterdam, B.J. and Janse, I. (2012). Molecular typing of *Coxiella burnetii* from animal and environmental matrices during Q fever epidemics in the Netherlands. *BMC Vet Res.* 8.165.
- DeGraves, F. J. and Fetrow, J. (1991). Partial budget analysis of vaccinating dairy cattle against coliform mastitis with an *Escherichia coli* J5 vaccine. *J Am Vet Med Assoc.* 199 (4): 451–5.
- Deluyker, H.A., Van Oye, S.N. and Boucher, J. F. (2005). Factors affecting cure and somatic cell count after pirlimycin treatment of subclinical mastitis in lactating cows. *J Dairy Sci.* 88. 604–14.
- Dingwell, R., Kelton, D. and Leslie, K. (2003). Management of the dry cow in control of peripartum disease and mastitis, *Vet Clin North Am Anim Prac.* 19 (1). 235–65.
- Dingwell, R. T., Leslie, K. E., Schukken, Y. H., Sargeant, J. M., Timms, L. L., Duffield, T. F., Keefe, G. P., Kelton, D. F., Lissemore, K. D. and Conklin, J. (2004). Association of cow and quarter-level factors at drying-off with new intramammary infections during the dry period. *Prev Vet Med.* 63(1–2). 75–89.
- Djabri, B., Bareille, N., Beaudeau, F. and Seegers, H. (2002). Quarter milk somatic cell count in infected dairy cows: A meta-analysis. *Vet Res.* 33. 335–57.
- Duarte, C.M., Freitas, P.P. and Bexiga, R. (2015). Technological advances in bovine mastitis diagnosis: An overview. *J Vet Diagn Invest.* 27(6). 665-672.

- EFSA. (2009). Scientific Opinion of the panel on biological Hazards on a request from the European Commission on Food Safety Aspects of Dairy Cow Housing and Husbandry Systems, EFSA J. 1189. 1–27.
- Eldin, C., Angelakis, E., Renvoisé, A. and Raoult, D. (2013). *Coxiella burnetii* DNA, but not viable bacteria, in dairy products in France. *Am J Trop Med Hyg.* 88. 765–769.
- Eldin, C., Mélenotte, C., Mediannikov, O., Ghigo, E., Million, M., Edouard, S. and Raoult, D. (2017). From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. *Clinical microbiology reviews*, 30(1). 115-190.
- El-Sayed, A., Awad, W., Abdou, N.E. and Vázquez, H.C. (2017). Molecular biological tools applied for identification of mastitis-causing pathogens. *Int J Vet Sci Med.* 5(2). 89-97.
- El-Sayed, A. and Kamel, M. (2021). Bovine mastitis prevention and control in the post-antibiotic era. *Tropical animal health and production*, 53. 1-16.
- Erskine, R., 2000. *Antimicrobial drug use in bovine mastitis*. Prescott, J., Baggot, J. and Walker, R. (eds), *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, Ames, USA, Iowa State University Press.
- Fox-Lewis, A., Isted, K., Austin, P., Thompson-Faiva, H., Wolfgang, J. and Ussher, J. E. (2019). A case of imported Q fever in New Zealand. *The primary healthcare claims to the Waitangi Tribunal*, 132(1505).
- Fratzke, A. P., van Schaik, E. J., Samuel, J. E. (2022). Immunogenicity and reactogenicity in Q fever vaccine development. *Frontiers in Immunology*, 13. 886810.
- Fry, P. R., Middleton, J. R., Dufour, S., Perry, J., Scholl, D. and Dohoo, I. (2014). Association of coagulase-negative staphylococcal species, mammary quarter milk somatic cell count, and persistence of intramammary infection in dairy cattle. *J Dairy Sci.* 97. 4876–85.
- Garcia, S.N., Osburn, B.I. and Cullor, J.S. (2019). A one health perspective on dairy production and dairy food safety. *One Health*, 7. 100086.
- Gao, J., Zhang, H., He, J., He, Y., Li, S., Hou, R., Wu, Q., Gao, Y. and Han, B. (2012). Characterization of *Prototheca zopfii* associated with outbreak of bovine clinical mastitis in herd of Beijing, China. *Mycopathologia* 173. 275–81.
- Gill, J., Pacan, J.C., Carson, M.E., Leslie, K.E., Griffiths, M.W. and Sabour, P.M. (2006). Efficacy and pharmacokinetics of bacteriophage therapy in treatment of subclinical *Staphylococcus aureus* mastitis in lactating dairy cattle, *Antimicrob Agents Chemother.* 50 (9). 2912–18.
- Gillespie, B. E. and Oliver, S. P. (2005). Simultaneous detection of mastitis pathogens, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis*, and *Streptococcus agalactiae* by multiplex real-time polymerase chain reaction. *J Dairy Sci.* 88(10). 3510-3518.
- Godden, S., Rapnicki, P., Stewart, S., Fetrow, J. Johnson, A., Bey, R. and Farnsworth, R. (2003). Effectiveness of an internal teat sealant in the prevention of new intra-mammary infections during the dry and early lactation periods in dairy cows when used with a dry cow intra-mammary antibiotic, *J Dairy Sci.* 86, 3899–11.

- Goerge, T., Lorenz, M.B., van Alen, S., Hübner, N. O., Becker, K. and Köck, R. (2017). MRSA colonization and infection among persons with occupational livestock exposure in Europe: prevalence, preventive options and evidence. *Veterinary microbiology*, 200. 6-12.
- Green, M. J., Green, L. E., Medley, G. F., Schukken, Y. H. and Bradley, A. J. (2002). Influence of dry period bacterial intramammary infection on clinical mastitis in dairy cows. *J Dairy Sci.* 85 (10). 2589–99.
- Green, M., Bradley, A., Medley, G. and Browne, W. (2007). Cow, farm and management factors during the dry period that determine the rate of clinical mastitis, *J Dairy Sci.* 90: 3764–76.
- Gröhn, Y.T., Wilson, D.J., González, R. N., Hertl, J. A., Schulte, H., Bennett, G. and Schukken, Y. H. (2004). Effect of pathogen-specific clinical mastitis on milk yield in dairy cows. *J Dairy Sci.* 87. 3358–74.
- Halasa, T., Osterås, O., Hogeveen, H., van Werven, T. and Nielen, M. (2009). Meta-analysis of dry cow management for dairy cattle. Part 1. Protection against new intramammary infections. *J Dairy Sci.* 92(7). 3134–49.
- Harrison, E., Bonhotal, J. and Schwarz, M. (2008). *Using manure solids as bedding: Final report*. Ithaca, NY, Cornell Univ. Waste Manag. Institute.
- Hartzell, J. D., Wood-Morris, R. N., Martinez, L. J. and Trotta, R. F. (2008). Q fever: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clinic Proceedings.* 83(5). 574-579.
- Hatchette, T. F., Hudson, R. C., Schlech, W. F., Campbell, N. A., Hatchette, J. E., Ratnam, S., Raoult, D., Donovan, C. and Marrie, T. J. (2001). Goat-associated Q fever: a new disease in Newfoundland. *Emerg Infect Dis.* 7. 413–419.
- Herrin, B., Mahapatra, S., Blouin, E.F. and Shaw, E.I. (2011). Growth of *Coxiella burnetii* in the *Ixodes scapularis*-derived IDE8 tick cell line. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 11(7). 917-922.
- Hertl, J.A., Schukken, Y.H., Bar, D., Bennett, G.J., González, R.N., Rauch, B.J., Welcome, F.L., Tauer, L.W. and Gröhn, Y.T. (2011). The effect of recurrent episodes of clinical mastitis caused by gram-positive and gramnegative bacteria and other organisms on mortality and culling in Holstein dairy cows. *J Dairy Sci.* 94. 4863–77.
- Hillerton, J. and Berry, E. (2005). Treating mastitis in the cow: a tradition or an archaism?, *J Appl Microbiol.* 98. 1250–5.
- Hizbaş, T., Serim E., and B. Güner (2024). Q Fever: Prevalence of Threat in Dairy Herds in Türkiye. 8th National & 4th International Herd Health and Management Congress, Antalya.
- Hogan, J. S. and Smith, K. L. (1997). Occurrence of clinical and subclinical environmental streptococcal mastitis, Proceedings of the Symposium on Udder Health Management for Environmental Streptococci., Ontario Veterinary College, Canada.
- Hogeveen, H. and Østerås, O. (2005). *Mastitis management in an economic framework. In Mastitis in dairy production*. Leiden, The Netherlands: Wageningen Academic.

- Hogeveen, H., Huijps, K. and Lam, T.J.G.M. (2011). Economic aspects of mastitis: new developments. Huerre, M., Ravisse, P., Solomon, H., Ave, P., Briquelet, N., Maurin, S. and
- Huerre, M., Ravisse, P., Solomon, H., Ave, P., Briquelet, N., Maurin, S. And Wuscher, N. (1993). Human protothecosis and environment. *Bull La Société Pathol Exot.* 86. 484–8.
- Huijps, K., Lam, T.J. and Hogeveen, H. (2008). Costs of mastitis: facts and perception. *J Dairy Res.* 75. 113-120.
- Husfeldt, A.W., Endres, M.I., Salfer, J.A. and Janni, K.A. (2012). Management and characteristics of recycled manure solids used for bedding in Midwest freestall dairy herds. *J Dairy Sci.* 95. 2195–203.
- Jado, I., Carranza-Rodríguez, C., Barandika, J.F., Toledo, Á., García-Amil, C., Serrano, B., Bolaños, M., Gil, H., Escudero, R., García-Pérez, A.L., Olmeda, A.S., Astobiza, I., Lobo, B., Rodríguez-Vargas, M., Pérez-Arellano, J.L., López-Gatius, F., Pascual-Velasco, F., Cilla, G., Rodríguez, N.F. and Anda, P. (2012). Molecular method for the characterization of *Coxiella burnetii* from clinical and environmental samples: variability of genotypes in Spain. *BMC Microbiol.* 12. 91.
- Jagielski, T., Lassa, H., Ahrholdt, J., Malinowski, E. and Roesler, U. (2011). Genotyping of bovine *Prototheca mastitis* isolates from Poland. *Vet Microbiol.* 149. 283–7.
- Jánosi, S., Rátz, F., Szigeti, G., Kulcsár, M., Kerényi, J., Laukó, T., Katona, F. and Huszenicza, G. (2001). Review of the microbiological, pathological, and clinical aspects of bovine mastitis caused by the alga *Prototheca zopfii*. *Vet Q.* 23. 58–61.
- Jayarao, B.M., Oliver, S.P. and Tagg, J.R. and Matthews, K. R. (1991). Genotypic and phenotypic analysis of *Streptococcus uberis* isolated from bovine mammary secretions. *Epidemiol Infect.* 107. 543–55.
- Jodełko, A., Szymańska-Czerwińska, M., Kycko, A. and Niemczuk, K. (2019). Evaluation of the possibility of *C. burnetii* transmission by the alimentary route in a guinea pig model. *J Vet Res.* 63. 311–315.
- Jones, G.M., Pearson, R.E., Clabaugh, G.A. and Heald, C.W. (1984). Relationship between somatic cell counts and milk production. *J Dairy Sci.* 67. 1823-1831.
- Jones, R.M., Nicas, M., Hubbard, A.E. and Reingold, A.L. (2006). The infectious dose of *Coxiella burnetii* (Q fever). *Applied Biosafety*, 11(1). 32-41.
- Kagawa, F.T., Wehner, J.H. and Mohindra, V. (2003). Q fever as a biological weapon. *Seminars in respiratory infections* 18(3). 183-195.
- Katholm, J. and Andersen, P.H. (1992). Acute coliform mastitis in dairy cows: endotoxin and biochemical changes in plasma and colony-forming units in milk. *Vet Rec.* 131. 513–14.
- Keefe, G. (2012). Update on control of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus agalactiae* for management of mastitis. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 28(2). 203-216.

- Keane, O.M. (2019). Symposium review: Intramammary infections-Major pathogens and strain-associated complexity. *J Dairy Sci.* 102(5). 4713-4726.
- Kılıç, S., Aslantaş, Ö., Çelebi, B., Pınar, D., ve Babür, C. (2007). Hatay ilinde risk gruplarında Q ateşi, bruselloz ve toksoplazmoz seroprevalansının araştırılması. *Türk Hij Deneysel Biyol Derg.* 64(1). 16-21.
- Kishimoto, Y., Kano, R., Maruyama, H., Onozaki, M., Makimura, K., Ito, T., Matsubara, K., Hasegawa, A. and Kamata, H. (2010). 26S rDNA-based phylogenetic investigation of Japanese cattle-associated *Prototheca zopfii* isolates. *J Vet Med Sci.* 72. 123–6.
- Koskinen, M.T., Holopainen J. and Pyörälä, S. (2009). Analytical specificity and sensitivity of a real-time polymerase chain reaction assay for identification of bovine mastitis pathogens. *J Dairy Sci.* 92(3). 952-959.
- Koskinen, M.T., Wellenber, G.J. and Sampimon, O.C. (2010). Field comparison of real-time polymerase chain reaction and bacterial culture for identification of bovine mastitis bacteria. *J Dairy Sci.* 93(12). 5707-5715.
- Kossaibati, M.A. and Esslemont, R.J. (1997). The costs of production diseases in dairy herds in England. *Vet J.* 154. 41–51.
- Kvapilík, J., Hanus, O., Barton, L., Klimesova, M.V. and Roubal, P. (2015). Mastitis of dairy cows and financial losses: an economic meta-analysis and model calculation. *Bulg J Agric.* 21. 1092-1105.
- Lago, A., Godden, S. M., Bey, R., Ruegg, P. L. and Leslie, K. (2011). The selective treatment of clinical mastitis based on on-farm culture results: II. Effects on lactation performance, including clinical mastitis recurrence, somatic cell count, milk production, and cow survival. *J Dairy Sci.* 94 (9). 4457–67.
- Lacetera, N., Scalia, D., Bernabucci, U., Ronchi, B., Pirazzi, D. and Nardone, A. (2005). Lymphocyte functions in overconditioned cows around parturition. *J Dairy Sci.* 88 (6). 2010–16.
- Lass-Flörl, C. and Mayr, A. (2007). Human protothecosis. *Clin Microbiol Rev.* 20. 230–242. doi:10.1128/CMR.00032-06.
- Lopez-Benavides, M.G., Williamson, J.H., Pullinger, G.D., Lacy-Hulbert, S.J., Cursons, R. T. and Leigh, J.A. (2007). Field observations on the variation of *Streptococcus uberis* populations in a pasture-based dairy farm. *J Dairy Sci.* 90. 5558–66.
- Maltezou, H.C., Constantopoulou, I., Kallergi, C., Vlahou, V., Georgakopoulos, D., Kafetzis D.A., and Raoult, D. (2004). Q fever in children in Greece. *Am J Trop Med Hyg.* 70. 540–544.
- Marques, S., Silva, E., Kraft, C., Carvalheira, J., Videira, A., Huss, V. A. R. and Thompson, G. (2008). Bovine mastitis associated with *Prototheca blaschkeae*. *J Clin Microbiol.* 46. 1941–5. doi:10.1128/JCM.00323-08.
- Martins, S.A., Martins, V.C. and Cardoso, F.A. (2019). Biosensors for onfarm diagnosis of mastitis. *Front Bioeng Biotechnol.* 7. 186.

- Maurin, M. and Raoult, D. F. (1999). Q fever. *Clinical microbiology reviews*, 12(4). 518-553.
- Mori, M. and Roest, H. J. (2018). Farming, Q fever and public health: agricultural practices and beyond. *Arch Public Health*. 76.2.
- Moroni, P., Welcome, F., Addis, M. F., Cole, J., and Ruegg, P. L. (2020). *Instant Insights: Mastitis in dairy cattle UK: Vol. 7*. Burleigh Dodds Science Publishing.
- Möller, A., Truyen, U. and Roesler, U. (2007). Prototheca zopfii genotype 2: the causative agent of bovine protothecal mastitis? *Vet Microbiol*. 120. 370–4.
- Munoz, M.A., Ahlstrom, M.C., Rauch, B.J. and Zadoks, R.N. (2006). Fecal Shedding of Klebsiella pneumoniae by Dairy Cows. *J Dairy Sci*. 89. 3425–30.
- Muskens, J., Wouda, W., von Bannisseht-Wijsmuller, T. and van Maanen, C. (2012). Prevalence of Coxiella burnetii infections in aborted fetuses and stillborn calves. *Vet Rec*. 170. 260.
- Nielsen, K.T., Nielsen, S.S., Agger, J.F., Christoffersen, A.B. and Agerholm, J.S. (2011). Association between antibodies to Coxiella burnetii in bulk tank milk and perinatal mortality of Danish dairy calves. *Acta Vet Scand*. 53. 64.
- Nyman, A.K., Waller, K.P., Emanuelson, U. and Frössling, J. (2016). Sensitivity and specificity of PCR analysis and bacteriological culture of milk samples for identification of intramammary infections in dairy cows using latent class analysis. *Prev Vet Med*. 135. 123-131.
- Odierno, L., Calvino, L., Traverssa, P., Lasagno, M., Bogni, C. and Reinoso, E. (2006). Conventional identification of Streptococcus uberis isolated from bovine mastitis in Argentinean dairy herds. *J Dairy Sci*. 89. 3886– 90.
- Oliver, S. P., and Murinda, S. E. (2012). Antimicrobial resistance of mastitis pathogens. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 28. 165–85.
- Oliver, S. P., Lewis, M. J., Gillespie, B. E. and Dowlen, H. H. (1992). Influence of prepartum antibiotic therapy on intramammary infections in primigravid heifers during early lactation. *J Dairy Sci*. 75(2). 406–14.
- Oliveira, L. and Ruegg, P., 2014. Treatments of clinical mastitis occurring in cows on 51 large dairy herds in Wisconsin, *J Dairy Sci*. 97. 5426–36.
- Pérez-López, B. and Merkoçi, A. (2011). Nanomaterials based biosensors for food analysis applications. *Trends Food Sci Tech*. 22(11). 625-639.
- Pexara, A., Solomakos, N., and Govaris, A. (2018). Q fever and prevalence of Coxiella burnetii in milk. *Trends Food Sci Tech*. 71. 65–72.
- Piessens, V., Van Coillie, E., Verbist, B., Supré, K., Braem, G., Van Nuffel, A., De Vuyst, L., Heyndrickx, M. and De Vlieghe, S. (2011). Distribution of coagulase-negative Staphylococcus species from milk and environment of dairy cows differs between herds. *J Dairy Sci*. 94. 2933–44.

- Porter, S.R., Czaplicki, G., Mainil, J., Guattéo, R., and Saegerman, C. (2011). Q Fever: current state of knowledge and perspectives of research of a neglected zoonosis. *International Journal of microbiology*, 2011(1). 248418.
- Pryor, S.M., Cursons, R.T., Williamson, J.H. and Lacy-Hulbert, S.J. (2009). Experimentally induced intramammary infection with multiple strains of *Streptococcus uberis*. *J Dairy Sci.* 92. 5467–75.
- Rainard, P., Gilbert, F.B., Germon, P. and Foucras, G. (2021). Invited review: a critical appraisal of mastitis vaccines for dairy cows. *J Dairy Sci*, 104(10). 10427-10448.
- Raoult, D., Marrie, T.J. and Mege, J. L. (2005). Natural history and pathophysiology of Q fever. *The Lancet infectious diseases*, 5(4). 219-226.
- Ricchi, M., Goretti, M., Branda, E., Cammi, G., Garbarino, C. A., Turchetti, B., Moroni, P., Arrigoni, N. and Buzzini, P. (2010). Molecular characterization of *Prototheca* strains isolated from Italian dairy herds. *J Dairy Sci.* 93. 4625–31.
- Ricchi, M., De Cicco, C., Buzzini, P., Cammi, G., Arrigoni, N., Cammi, M. and Garbarino, C. (2013). First outbreak of bovine mastitis caused by *Prototheca blaschkeae*. *Vet Microbiol.* 162. 997–9.
- Roberson, J.R., Warnick, L.D. and Moore, G. (2004). Mild to moderate clinical mastitis: efficacy of intramammary amoxicillin, frequent milk-out, a combined intramammary amoxicillin, and frequent milk-out treatment versus no treatment. *J Dairy Sci.* 87. 583–592.
- Robert, A., Seegers, H. and Bareille, N. (2006). Incidence of intramammary infections during the dry period without or with antibiotic treatment in dairy cows-a quantitative analysis of published data. *Veterinary Research*, 37(1). 25-48.
- Roesler, U. and Hensel, A. (2003). Longitudinal analysis of *Prototheca zopfii* specific immune responses: correlation with disease progression and carriage in dairy cows. *J Clin Microbiol.* 41. 1181–6.
- Ruegg, P. L. (2011). Managing mastitis and producing quality milk. *Dairy Prod Med.* 207–32.
- Ruegg, P.L. (2017). A 100-Year Review: Mastitis detection, management, and prevention. *J Dairy Sci*, 100(12). 10381-10397.
- Ruegg, P.L. and Pantoja, J.C.F. (2013). Understanding and using somatic cell counts to improve milk quality. *Irish J Agric Food Res.* 52. 101–17.
- Salisu, I. B., Amin, A.B., Ibrahim, A.A., Abdurrahman, S.L. and Ali, Q. (2019). Molecular techniques for rapid diagnosis of infectious livestock diseases. *NJAST.* 2(1). 121-130.
- Santos, A.S., Tilburg, J.J., Botelho, A., Barahona, M.J., Nuncio, M.S., Nabuurs-Franssen, M.H. and Klaassen, C.H. (2012). Genotypic diversity of clinical *Coxiella burnetii* isolates from Portugal based on MST and MLVA typing. *Int J Med Microbiol.* 302. 253–256.

- Santos, J.E.P., Juchem, S.O., Cerri, R.L.A., Galvão, K.N., Chebel, R.C., Thatcher, W.W., Dei, C.S. and Bilby, C.R. (2004). Effect of bST and reproductive management on reproductive performance of Holstein dairy cows. *J Dairy Sci.* 87. 868–81.
- Schneeberger, P.M., Wintenberger, C., Van der Hoek, W. and Stahl, J.P. (2014). Q fever in the Netherlands–2007–2010: what we learned from the largest outbreak ever. *Médecine et maladies infectieuses.* 44(8). 339-353.
- Schukken, Y.H., Günther, J., Fitzpatrick, J., Fontaine, M.C., Goetze, L., Holst, O., Leigh, J., Petzl, W., Schuberth, H.J., Sipka, A., Smith, D.G., Quesnell, R., Watts, J., Yancey, R., Zerbe, H., Gurjar, A., Zadoks, R.N. and Seyfert, H.M. (2011). members of the Pfizer mastitis research. consortium. Host-response patterns of intramammary infections in dairy cows. *Vet Immunol. Immunopathol.* 144 (3–4). 270–89.
- Schukken, Y.H., Hertl, J., Bar, D., Bennett, G.J., González, R.N., Rauch, B.J., Santisteban, C., Schulte, H.F., Tauer, L., Welcome, F.L. and Gröhn, Y.T. (2009). Effects of repeated gram-positive and gram-negative clinical mastitis episodes on milk yield loss in Holstein dairy cows. *J Dairy Sci.* 92. 3091–105.
- Schulze, L.C., Borchardt, S., Ouellet, V. and Heuwieser, W. (2016). Effect of a phase I *Coxiella burnetii* inactivated vaccine on body temperature and milk yield in dairy cows. *J Dairy Sci.* 99(1). 541-550.
- Shabbir, M.Z., Akram, S., ul Hassan, Z., Hanif, K., Rabbani, M., Muhammad, J. and Jayarao, B.M. (2016). Evidence of *Coxiella burnetii* in Punjab province, Pakistan. *Acta tropica.* 163. 61-69.
- Sharma, N., Rho, G.J., Hong, Y.H., Kang, T.Y., Lee, H.K., Hur, T.Y. and Jeong, D.K. (2012). Bovine Mastitis: An Asian Perspective, *Asian J Anim Vet Adv.* 7. 454-476.
- Sharun, K., Dhama, K., Tiwari, R., Gugjoo, M.B., Iqbal Yattoo, M., Patel, S.K. and Chaicumpa, W. (2021). Advances in therapeutic and managerial approaches of bovine mastitis: a comprehensive review. *Veterinary Quarterly.* 41(1). 107-136.
- Small, A. (2006). *Hygiene of milk and dairy products, in Buncic, S. (ed.), Integrated Food Safety and Veterinary Public Health*, Wallingford, UK CABI Publishers.
- Smith, K. L., Todhunter, D. A. and Schoenberger, P. S. (1985). Environmental pathogens and intramammary infection during the dry period. *J. Dairy Sci.* 68 (2). 402–17.
- Smith, A., Westgarth, D. R., Jones, M. R., Neave, F. K., Dodd, F. H. And Brander, G. C. (1967). Methods of reducing the incidence of udder infection in dry cows. *Vet Rec.* 81 (20). 504–10.
- Sordillo, L. M., Contreras, G. A. and Aitken, S. L. (2009). Metabolic factors affecting the inflammatory response of periparturient dairy cows. *Anim Health Res Rev.* 10 (1). 53–63.
- Suojala, L., Kaartinen, L. and Pyorala, S. (2013). Treatment for bovine *Escherichia coli* mastitis – an evidence-based approach, *Vet Pharm Ther.* 36. 521–31.

- Supré, K., Haesebrouck, F., Zadoks, R. N., Vanechoutte, M., Piepers, S. and De Vliegher, S. (2011). Some coagulase-negative Staphylococcus species affect udder health more than others. *J Dairy Sci.* 94, 2329–40.
- Szymańska-Czerwińska M., Jodełko A., Zaręba-Marchewka K. and Niemczuk K. (2019). Shedding and genetic diversity of *Coxiella burnetii* in Polish dairy cattle. *PLoS One.* 14:e0210244.
- Taurel, A.F., Guatteo, R., Joly, A. and Beaudreau, F. (2012). Effectiveness of vaccination and antibiotics to control *Coxiella burnetii* shedding around calving in dairy cows. *Veterinary microbiology*, 159(3-4). 432-437.
- Thompson, G., Silva, E., Marques, S., Müller, A. and Carvalheira, J. (2009). Algaemia in a dairy cow by *Prototheca blaschkeae*. *Med Mycol.* 47. 527– 31.
- Timms, L. (2000). Field trial evaluations of a persistent barrier teat dip for preventing mastitis during the dry period, in Proc. Symp. Immunol. Ruminant Mammary Gland, Stresa, Italy.
- Todhunter, D. A., Smith, K. L. and Hogan, J. S. (1995). Environmental streptococcal intramammary infections of the bovine mammary gland. *T.* 78, 2366–74.
- Trevisi, E., Amadori, M., Cogrossi, S., Razzuoli, E. and Bertoni, G. (2012). Metabolic stress and inflammatory response in high-yielding, periparturient dairy cows. *Res Vet Sci.* 93 (2). 695–704.
- Toledo-Perona, R., Contreras, A., Gomis, J., Quereda, J. J., García-Galán, A., Sánchez, A. and Gómez-Martín, Á. (2024). Controlling *Coxiella burnetii* in naturally infected sheep, goats and cows, and public health implications: a scoping review. *Frontiers in Veterinary Science*, 11. 1321553.
- Van den Brom, R., Van Engelen, E., Roest, H. I. J., Van der Hoek, W., and Vellema, P. (2015). *Coxiella burnetii* infections in sheep or goats: an opinionated review. *Vet Microbiol.* 181(1-2). 119-129.
- Vanderhaeghen, W., Piepers, S., Leroy, F., Van Coillie, E., Haesebrouck, F. and De Vliegher, S. (2014). Invited review: effect, persistence, and virulence of coagulase-negative Staphylococcus species associated with ruminant udder health. *J Dairy Sci.* 97. 5275–93.
- Vosough Ahmadi, B., Frankena, K., Turner, J., Velthuis, A., Hogeveen, H. and Huirne, R. (2007). Effectiveness of simulated interventions in reducing the estimated prevalence of *E. coli* O157 in lactating cows in dairy herds, *Vet Res.* 38. 755–71.
- Wilson, D.J., Gonzalez, R.N. and Das, H.H. (1997). Bovine mastitis pathogens in New York and Pennsylvania: prevalence and effects on somatic cell count and milk production, *J Dairy Sci.* 80: 2592-2598.
- Wilson, D., Mallard, B., Burton, J., Schukken. Y. and Grohn, Y. (2009). Association of *Escherichia coli* J5-specific serum antibody responses with clinical mastitis outcome for J5 vaccinate and control dairy cattle, *Clin Vaccine Immunol.* 16(2). 209–17.

- Weiss, W. (2002). Relationship of mineral and vitamin supplementation with mastitis and milk quality. In Annual Meeting-National Mastitis Council Incorporated, Vol. 41, 37-44.
- Wenz, J.R., Barrington, G.M., Garry, F.B., McSweeney, K.D., Dinsmore, R.P., Goodell, G. and Callan, R.J. (2001). Bacteremia associated with naturally occurring acute coliform mastitis in dairy cows. *J Am. Vet Med. Assoc.* 219. 976–81.
- Wenz, J.R., Garry, F.B., Lombard, J.E., Elia, R., Prentice, D. and Dinsmore, R. P. (2005). Short communication: efficacy of parenteral ceftiofur for treatment of systemically mild clinical mastitis in dairy cattle. *J Dairy Sci.* 88. 3496–9.
- Werner, B., Moroni, P., Gioia, G., Lavín-Alconero, L., Yousaf, A., Charter, M.E., Carter, B. M., Bennett, J., Nydam, D. V, Welcome, F. and Schukken, Y.H. (2014). Short communication: genotypic and phenotypic identification of environmental streptococci and association of *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* with intramammary infections among different dairy farms. *J Dairy Sci.* 97. 6964–9.
- Whist, A. C., Østerås, O. and Sølverød, L. (2006). Clinical mastitis in Norwegian herds after a combined selective dry-cow therapy and teatdipping trial. *J Dairy Sci.* 89 (12). 4649–59.
- Zadoks, R.N. and Fitzpatrick, J. I. (2009). Changing trends in mastitis. *Ir Vet J.* 62. S59–70.

EKLER



T.C.
ÇORUM VALİLİĞİ
İl Tarım ve Orman Müdürlüğü

GIDANI KORU
SOFRAMASALIFCA

Sayı : E-90816140-325.01-3272039

04.11.2021

Konu : Proje Bazlı İzin

Sayın Prof. Dr. Murat FINDIK
OMÜ Veteriner Fakültesi Kurupelit Kampüsü / 55200 /Atakum /SAMSUN

İlgi : Prof. Dr. Murat FINDIK'ın 01.11.2021 tarihli başvurusu.

İlgi sayılı yazıda belirtilen ve Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve İnekoloji Anabilim Dalı'nda görev yapan Prof. Dr. Murat FINDIK'ın proje yürütücüsü olduğu, "Sütçü İneklerde Q-Fever Hastalığı ile Mastitis Arasındaki İlişkinin İncelenmesi" isimli projenin, Bakanlığımız veri tabanında TR190000350594 , TR190000354279 ve TR190000000182, numarası ile kayıtlı işletmelerde yapılacağı, çalışmada 24 aylık yaştan büyük 500 adet sığır kullanılacağı, hayvan refahı, hayvan ve halk sağlığının korunmasından Veteriner Hekim Mustafa AYDOĞDU'nun sorumlu olduğu projeye izin verilmesi talep edilmektedir.

Konu, 13.12.2011 tarih ve 28141 sayılı Resmî Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren "Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Hayvanların Refah ve Korunmasına Dair Yönetmelik" çerçevesinde incelenmiş olup; 01.11.2021-01.11.2022 tarihleri arasında yapılacak proje; Yönetmeliğin 19. Maddesi gereğince uygun görülmüştür.

İzin hayvan refahının sağlanması ve yer için verilmiş olup yerel etik kurulu yerine geçmez. Projede kullanılan hayvanlara ait bilgilerin 19.11.2022 tarihine kadar proje yürütücüsü tarafından Yönetmeliğin Ek-11 ve Ek-13'üne doldurularak müdürlüğümüze teslim edilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Orhan SARI
İl Müdürü

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu: 18287068-7406-4014-8B31-38B27B74561D

Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/tarim-ebys>

Çepni Mahallesi Necmettin Erbakan Cad. No:11 19040

Tel: (0364) 213 8325-26 Faks: (0364) 213 2740

E-Posta: corum@tarimorman.gov.tr Kep: tarimveormanbakanligi@hs01.kep.tr

Bilgi için: Önder AVDATEK
Veteriner Hekim



ÖZ GEÇMİŞ

İlköğretim ve lise öğrenimlerimi Amasya’da tamamladım. 2007 yılında Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi’ne başladım ve 2012 yılında mezun oldum. 2013 yılında Çorum Tarım ve Orman İl Müdürlüğünde göreve başladım ve halen devam etmekteyim. Yüksek lisans eğitimimi Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalında 2017 yılında tamamladım.

İletişim Bilgileri

ORCID ID : 0000-0002-8170-7838

Yayınlar:

1. Aydoğdu M. (2024) Sütçü İneklerde Mastitis ve Aşılama , Efes International Scientific Research And Innovation Congress, İzmir, Türkiye, 15 - 16 September 2024, ss.784-791
2. Aydoğdu M. (2024) Sütçü İneklerde Akutpuerperal Metritis, 4. Ulusal Bilimsel Araştırmalar Kongresi, Ankara, Türkiye, 16-17 July 2024, ss.125-134
3. Aydoğdu M, Karlı MA. (2020) Canlı Maya Kültürü Kullanmanın Süt Emen Simental Buzağılarda Performans ve Sağlık Üzerine Etkileri, Van Veterinary Journal, 31(1), 1-6.