



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



DOKTORA TEZİ

KISRAKLARDA GEBELİK SÜRESİ BOYUNCA MATERNAL KANDA ALFA-FETOPROTEİN VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİNİN ARAŞTIRILMASI

İBRAHİM KURBAN

DANIŞMAN

PROF. DR. M. RAGIP KILIÇARSLAN

II. DANIŞMAN

DOÇ. DR. TUĞBA SEVAL FATMA TOYDEMİR
KARABULUT

DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI DOĞUM
VE JİNEKOLOJİ PROGRAMI

İSTANBUL-2021

İTHAF

Hayatını, çocuklarına adayan canımdan çok sevdiğim annem Neriman KURBAN'a
ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim süresince, bana her zaman destek olan danışmanlarım Prof. Dr. M. Ragıp KILIÇARSLAN ve Doç. Dr. Tuğba Seval Fatma TOYDEMİR KARABULUT ile tez izleme komitesi jürileri Prof. Dr. Çağatay TEK ve Prof. Dr. Serhat ALKAN'a yardım ve desteklerinden ötürü teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda bana kapılarını açan Türkiye Jokey Kulübü'ne, çalışmam boyunca bana her türlü desteği sunan başta Dr. Güneş SÖNMEZ ÇEŞME olmak üzere Süleyman HASGÜL, Hülya ÖZAYDIN ve bütün hara çalışanlarına yardım ve destekleri için teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Ersin NAMLI ile Biyolog Nurcan ERÖZKAN'a ve her konuda desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Mehmet Can GÜNDÜZ ve Tekniker Mehmet OK'a teşekkür ederim.

Lisans öğrenciliğimden bu zamana kadar içerisinde bulunmaktan gurur duyduğum, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi ve çalışanlarına sonsuz saygılarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2020-34658

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
BEYAN.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
İTHAF.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. KISRAKLARDA ÜREME ORGANLARI	5
2.2. KISRAKLARDA ÜREME FİZYOLOJİSİ	7
2.3. KISRAKLARDA ÜREMENİN HORMONAL MEKANİZMASI	7
2.3.1. MELATONİN.....	7
2.3.2. GONADOTROPİN SALGILATICI HORMON (GnRH).....	7
2.3.3. GONADOTROPİNLER (FSH – LH).....	8
2.3.4. ÖSTROJEN	8
2.3.5. PROGESTERON.....	8
2.3.6. PROTAGLANDİNLER	9
2.3.7. İNHİBİN-AKTİVİN-FOLLİSTATİN	9
2.3.8. RELAKSİN.....	9
2.3.9. OKSİTOSİN	10
2.3.10. PROLAKTİN.....	10
2.3.11. PREGNANT MARE SERUM GONADOTROPİN (PMSG)	10
2.4. KISRAKLARDA GEBELİK.....	10
2.4.1. GEBELİĞİN FİZYOLOJİSİ.....	10
2.4.2. GEBELİĞİN HORMONAL MEKANİZMASI.....	11
2.4.3. GEBELİK TEŞHİS METODLARI VE GEBELİĞİN TAKİBİ	12
2.4.4. KISRAKLARDA PLASENTA TİPİ VE FİZYOLOJİSİ	16

2.4.5. KISRAKLARDA GEBELİK PATOLOJİLERİ	16
2.4.5.1. EMBRİYONİK KAYIPLAR.....	17
2.4.5.2. ÇOKLU GEBELİK.....	18
2.4.5.3. FETAL ÖLÜMLER VE ABORTUSLAR.....	19
2.4.5.4. PLASENTİTİS VE PREMATURE PLASENTA AYRILMASI	19
2.5. KISRAKLARDA DOĞUM.....	20
2.5.1. KOLOSTRUM.....	22
2.6. ATLARDA DOĞMASAL ANOMALİLER	24
2.7. KAN PARAMETRELERİ.....	25
2.7.1. ASPARTAT AMİNOTRANSFERAZ (AST)	26
2.7.2. GAMMA GLUTAMİLTRANSFERAZ (GGT)	27
2.7.3. ALFA-FETOPROTEİN (AFP).....	28
2.7.3.1. ALFA-FETOPROTEİNİN BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ	28
2.7.3.2. ALFA-FETOPROTEİNİN FONKSİYONU.....	29
2.7.3.3. MATERNAL SERUM ALFA-FETOPROTEİN (MSAFP)	29
2.7.3.4. ALFA-FETOPROTEİN'İN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. HAYVAN MATERYALİ.....	32
3.2. YÖNTEM	33
3.2.1. ARAŞTIRMANIN HAZIRLIK DÖNEMİ.....	34
3.2.2. KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI, HAZIRLANMASI VE SAKLANMASI	34
3.2.3. KAN SERUMU ÖRNEKLERİNİN ANALİZİ	34
3.2.4. KOLOSTRUM KALİTESİNİN BELİRLENMESİ.....	36
3.2.5. İSTATİSTİK.....	36
3.3. ÇALIŞMADA KULLANILAN ALET VE MALZEMELER.....	36
4. BULGULAR.....	38
4.1. MSAFP DEĞERLERİ	40
4.2. AST DEĞERLERİ.....	46
4.3. GGT DEĞERLERİ	49
4.4. MSAFP KARŞILAŞTIRMALARI.....	51
5. TARTIŞMA	60
KAYNAKLAR	71

ETİK KURUL KARARI	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	86
ÖZGEÇMİŞ	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Kolostrum Kalitesinin BRM İle Değerlendirilmesi	24
Tablo 2: Kısrağların Doğum Sayısı (D.S.) ve Laktasyon (L) Bilgileri.....	32
Tablo 3: Grup I Kısrağlarının Kolostrum Kalitesi Değerleri.....	39
Tablo 4: Grup II Kısrağ Numaraları ve Teşhis Bilgileri.....	40
Tablo 5: Grup I MSAFP Değerleri (pg/ml)	41
Tablo 6: Grup II MSAFP Değerleri (pg/ml).....	44
Tablo 7: Grup I Kısrağlarının Serum AST Değerleri (R.A:100-600 U/L mg/dl).....	46
Tablo 8: Grup II Kısrağlarının Serum AST Değerleri (R.A:100-600 U/L mg/dl)	47
Tablo 9: Grup I Kısrağlarının Serum GGT Değerleri (R.A:0-87 U/L mg/dl)	49
Tablo 10: Grup II Kısrağlarının Serum GGT Değerleri (R.A:0-87 U/L mg/dl).....	50

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Grup I Kısıraklarının Tay Doğum Ayları Dağılımı.....	38
Grafik 2: Grup I Kısıraklarının Tay Doğum Ağırlığı Değerleri (kg).....	39
Grafik 3: Grup I Kısıraklarının Gebelik Süresince MSAFP (pg/ml) Değeri Ortalaması	43
Grafik 4: Grup I, 26 Numaralı Kısrağın Gebelik Süresince MSAFP (pg/ml) Değerleri	43
Grafik 5: Grup II Kısıraklarının Gebelik Süresince MSAFP (pg/ml) Değeri Ortalaması	45
Grafik 6: Grup II, 65 Numaralı Kısrağın Gebelik Süresince MSAFP (pg/ml) Değerleri	46
Grafik 7: Grup I Kısıraklarının Serum AST Değerlerinin Trimesterler Arası Görünümü	48
Grafik 8: Grup I Kısıraklarının Serum GGT Değerlerinin Trimesterler Arası Görünümü	51
Grafik 9: Grup I, K1 MSAFP Ortalamaları ile Grup II, K1 MSAFP Ortalamaları Arasındaki İlişkinin Görünümü	54
Grafik 10: Grup I, K1,1.Ay MSAFP Ortalamaları ile Grup II, K1, 1.Ay MSAFP Ortalamaları Arasındaki İlişkinin Görünümü	55
Grafik 11: Grup I, K1,1,2.Ay MSAFP Ortalamaları ile Grup II, K1, 1,2.Ay MSAFP Ortalamaları Arasındaki İlişkinin Görünümü	56
Grafik 12: Grup I (n=42) ile Grup II (n=24) Kısıraklarının MSAFP Düzey Ortalamalarının Görünümü	58

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AFP: Alfa-fetoprotein.

AST: Aspartat aminotransferaz.

BRM: Brix refraktometresi.

⁰C: Santigrat derece.

CL: Korpus luteum.

cm: Santimetre.

EGF: Embriyonik büyüme faktörü.

E.Ö.: Embriyonik ölüm.

FSAFP: Fetal serum alfa-fetoprotein.

FSH: Follikül uyarıcı hormon.

g: Gram.

GGT: Gamma glutamil transferaz.

GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon

Ig: İmmunoglobülin.

IgG: İmmunoglobülin G.

kg: Kilogram.

LH: Luteinleştirici hormon.

lig.: Ligamentum.

MSAFP: Maternal serum alfa-fetoprotein.

m²: Metrekare.

MHz: Megahertz.

mm: Milimetre.

mL: Mililitre.

ng /mL: Mililitredeki nanogram cinsinden madde miktarı.

PAPP-A: Gebelikle ilişkili plazma proteini A.

pg/ml: Mililitredeki pikogram cinsinden madde miktarı.

PGF_{2α}: Prostaglandin F2 alfa.

PMSG: Gebe kısrak gonadotropini.

RIA: Radyoimmün test.

SBhCG: Serum beta insan koryonik gonadotropini.

UE3: Serbest östriol.

μ m: mikrometre.

%: Yüzde.

$\pm$: İstatistiksel hata payı.

<: Küçük.

>: Büyük.



ÖZET

KURBAN, İ (2021). Kısıraklarda gebelik süresi boyunca maternal kanda alfa-fetoprotein ve biyokimyasal parametrelerinin araştırılması. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Doğum ve Jinekoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

At yetiştiriciliğinin en önemli problemlerinden biri olan embriyonal ve fetal kayıplar, bir senede doğacak tay sayısının azalmasına neden olarak yalnız yetiştiricileri değil aynı zamanda ülke ekonomisini de olumsuz olarak etkilemektedir. Alfa-fetoprotein (AFP) kadınlarda patolojik gebelik belirteci olarak kullanılan fetal kaynaklı bir proteindir. Bu doktora çalışmasında aynı bakım ve beslenme koşullarına sahip ve aşım sezonunda doğal aşım ile gebe kalan, 4-18 yaş aralığında 66 safkan gebe İngiliz kısıraktan gebelik süresince her ay kan alınarak AFP düzeylerine bakılmıştır. Kısıraklardan 42 tanesi sağlıklı gebelik sürdürüp sağlıklı tay doğurmuş iken, (Grup I), 24 tane kısırakta (Grup II) gebelik patolojileri gözlemlenmiştir (embriyonik ölümler, n=11; erken dönem fetal kayıplar, n=4; ileri dönem fetal kayıplar, n=6; prematüre doğum, n=2 ve prematüre plasenta ayrılması, n=1). Aynı zamanda maternal serumda aspartat aminotransferaz (AST) ve gama glutamil transferaz (GGT) değerleri, gebeliğin 1., 2. ve 3. trimesterlerinde ölçülmüştür. Çalışmanın amacı sağlıklı gebelik sürdüren kısıraklar ile patolojik gebeliği olan kısıraklarda kan serumunda AFP, AST ve GGT düzeylerinin belirlenmesi, gruplar arasındaki olası farkların araştırılması ve aynı zamanda maternal serum AFP (MSAFP) düzeyinin fetal cinsiyet, tay doğum ağırlığı, doğum mevsimi ve kolostrum kalitesi ile arasındaki olası ilişkilerinin tespit edilmesidir. Grup I (n=42) kısıraklarının MSAFP düzeyleri ortalaması $46,78 \pm 0,87$ pg/ml iken Grup II (n=24) kısıraklarının MSAFP düzeyleri ortalaması ise $70,69 \pm 3,86$ pg/ml olarak ölçülmüştür. Çalışma sonucunda Grup II kısıraklarının MSAFP düzeyleri Grup I kısıraklarından önemli derecede yüksek bulunmuştur ($P \leq 0,001$). Gruplar arası serum AST ve GGT değerleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır ($P > 0,05$). MAFP düzeyi ile kısırakların yaşı ve daha önceki doğum sayısı, gebelik sürecine girdikleri dönemdeki laktasyon durumları, tay doğum ağırlığı, cinsiyeti ve kolostrum kalitesi arasında önemli bir ilişki saptanamamıştır ($P > 0,05$). Çalışmayla elde edilen bulgular ışığında sınırlı süre içerisinde gebe bırakılmaya çalışılan safkan yarış kısıraklarında MSAFP ölçümleri ile ileride gözlemlenebilecek gebelik kayıplarının erken dönemde teşhis edilebileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda düzenli MSAFP ölçümü ile rektal ultrasonografide tespit edilemeyen gebelik patolojilerinin teşhisinin yapılabilmesi, sorunlu gebelikler için gerekli müdahale şansını doğurmaktadır. Bu sayede aynı aşım sezonu içerisinde kısıraklar tekrar gebe bıraktırırlarak ülke ekonomisine katkı sağlanacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alfa-fetoprotein, Kolostrum, Embriyonik Ölümler, AST, GGT.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2020-34658.

ABSTRACT

KURBAN, İ (2021). Investigation of Alpha-fetoprotein and Biochemical Parameters in Maternal Blood During Pregnancy in Mare. Istanbul University-Cerrahpasa, Institute of Graduate Studies, Department of Obstetrics and Gynecology. Phd Thesis. Istanbul.

Embryonic and fetal losses, which are one of the important problems of horse breeding during pregnancy, cause a decrease in the number of foals to be born in a year, negatively affecting not only the breeders but also the national economy. Alpha-fetoprotein (AFP) is a protein of fetal origin used as a pathological pregnancy marker in women. In this doctoral study, alpha-fetoprotein (AFP) levels were measured from 66 purebred pregnant British mares aged between 4-18 years, who had the same care and nutrition conditions and became pregnant by natural breeding in the breeding season. Healthy pregnancies were observed in 42 mares with normal delivery (Group I), and in 24 mares with pregnancy pathology (Group II) (embryonic deaths, n=11; early fetal losses, n=4; advanced fetal losses, n=6; premature birth, n=2 and premature placental abruption, n=1). At the same time, aspartate amino transferase (AST) and gamma glutamyl transferase (GGT) values in maternal serum were measured in the 1st, 2nd and 3rd trimesters of pregnancy. The aim of the study was to determine the levels of AFP, AST and GGT in the blood serum of healthy and pathologically pregnant mares, to investigate possible differences between the groups, and also to determine the possible relationships between maternal serum AFP (MSAFP) level with fetal sex, foal birth weight and birth season and colostrum quality, is to be done. While the mean MSAFP levels of Group I (n=42) mares were 46.78 ± 0.87 pg/ml, the mean MSAFP levels of Group II (n=24) mares were 70.69 ± 3.86 pg/ml. As a result of the study, MSAFP levels of Group II mares were found to be significantly higher than Group I mares ($P \leq 0.001$). There was no statistically significant difference between the serum AST and GGT values between the groups ($P > 0.05$). There was no significant relationship between MSAFP level and the age of the mares, the number of previous births, their lactation status at the time of gestation, the birth weight and sex of the foal and colostrum quality ($P > 0.005$). In the light of the findings obtained in the study, it is thought that future pregnancy losses can be detected in the early period with MSAFP values in mares trying to get pregnant within a limited time. At the same time, the diagnosis of early pregnancy that cannot be detected in rectal ultrasonography with regular MSAFP measurement creates the opportunity for necessary intervention for problematic pregnancies. In this way, it is thought that it will contribute to the country's economy by making the mares pregnant in the same breeding season.

Key Words: Alpha-fetoprotein, Colostrum, Embryonic Death, AST, GGT.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University-Cerrahpasa. Project No. TDK-2020-34658.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fetal gelişim sürecinde, anne karnındaki fetüste çeşitli sebeplerden dolayı gözlemlenen fiziksel ve yapısal değişiklikler ile fetal anomaliler şekillenir. Gerek insan gerekse hayvan reproduksiyonunda doğumsal anomaliler gebelik kayıplarına veya patolojik yavru elde edilmesine sebep olmaktadır.

Anomaliler açısından yüksek risk barındıran gebelikleri belirlemek için yapılan tarama testleri, genetik ve kadın doğum uzmanlarının her zaman ilgisini çekmiştir. Son 20 yıl içinde sonografide gerek teknik özellik, gerekse hekimlerin sistematik yaklaşımları sayesinde yaşanan ilerlemeler pek çok anomalinin erken dönemde tanınmasını mümkün kılmıştır (Aktaş, 2009). Beşeri hekimlikte 1970'li yıllarda fetal anomalilerin tespitinde kullanılmaya başlanan alfa-fetoprotein, günümüzde de Üçlü Test (ikinci trimester tarama testi) adı altında fetal anomalilerin teşhisinde rutin olarak kullanılmaktadır. Gebeliğin erken dönemlerinde embriyonik keseden salgılanan alfa-fetoprotein ilerleyen gebelik sürecinde ise fetal karaciğerden salgılanmaktadır (Bader ve ark. 2004). Kısıraklarda gebelik teşhis metodlarından biri olan rektal ultrasonografi ile erken gebelik teşhisi (10-12 günlük gebelik) yapılmakta ayrıca, embriyonik ölüm, ikiz gebelik ve plasentitis gibi olguların teşhisinde de rektal ultrasonografiden faydalanılmaktadır (Kılıçarslan ve Uçar, 2015). Kısıraklarda gebeliklerin yaklaşık %10'u abortla sonuçlanır. Üç yüz günden önceki dönemlerde, uterus içinde ölmüş veya dışarda yaşayacak kadar gelişmemiş canlı fetüsün uterus dışına atılması abortus olarak adlandırılırken, 40 günlük yaşa kadar olan gebeliklerin sonlanması ise embriyonik ölüm olarak adlandırılmaktadır (Şenünver ve Gültiken, 2015; Güvenç ve Tekeli, 2015).

Özellikle yarış atı yetiştiriciliğinde erken embriyonik ölümlerin ve ikiz gebeliklerin teşhis edilip akabinde gerekli müdahalelerin yapılmasıyla kısırağın sezonu boş geçirmesinin önüne geçilmektedir. Ayrıca gebeliğin herhangi bir döneminde şekillenebilecek plasentitis durumlarında da erken müdahalelerle gebelik kurtarılmış olunacaktır. Kısıraklarda nadir görülen hidropslar, fetal acaibatlar, fetal maserasyonlar ve kongenital anomalilerin teşhisinde de ultrasonografi kullanımı klinik pratikte devam etmektedir (Güvenç ve Tekeli, 2015).

Kısıraklarda gebelik sırasında plasentadan yavruya antikor geçişi yeteri kadar olmadığı için taylar yetersiz bir bağışıklıkla doğarlar. Dolayısıyla kısırağın ilk sütü olan

kolostrumu, bu dönemde yavru kendi immun sistemini kazanıncaya kadar pasif immunité sağlamaktadır. Elektrolitler, karbonhidratlar, yağlar ve proteinlerden zengin bir bileşiktir. Gebeliğin son iki haftasında meme bezinde önemli değişiklikler meydana gelir. Hormonal etkiler sonucunda meme bezinde sadece IgA sentezlenirken, kandan da IgG molekülleri geçer. Birden fazla doğum yapan kısıraklarda kolostrum sentezi yaklaşık 300 ml/saat ve değerlendirilebilir toplam süt miktarı ise ortalama 5 lt'dir. Kolostrum kalitesi tay doğmadan önce   l  lmelidir. Yoğun yapışkan ve sarı görünümde bir kolostrum kaliteli olarak tanımlanmaktadır. Spesifik ağırlığı kolostrometre ile   l  lebilir. İyi bir kolostrumun spesifik ağırlığı 1,060'dan yüksek olmalı en az 50 g/lt IgG içermelidir. Bununla beraber, kolostrumun kalitesinin belirlenmesinde birçok ticari kantitatif laboratuvar testleri ve semikantitatif hızlı elisa kitleri de kullanılabilir (Yıldız ve Zonturlu, 2015).

Kısıraklarda gebelik sürecinde gerek anneye gerekse fetüse bağlı anomalilerin teşhisinde ultrasonografiye (Kılıçarslan ve ark. 2018) alternatif bir teşhis metodu olarak, kadın jinekolojisinde olduğu gibi maternal kanda kanda alfa-fetoprotein seviyelerinin araştırılması ile ilgili çalışmalar son bir kaç yılda yapılmaya başlanılmıştır. Plasentitisli kısıraklarda kanda alpha-fetoprotein bakılmış ve kısırakların kanında, allantoik ve amnion sıvılarında arttığı tespit edilmiştir (Canisso ve ark. 2015).

Yapılan çalışmalarda gebeliğin belirli zaman aralıklarında, (gebeliğin ilk yüz günü–(Vincze ve ark. 2015b; Vincze ve ark. 2018) maternal serumda alfa-fetoprotein miktarları araştırılmış ve gebelik ile ilişkisi (ikiz gebelik, embriyonik   l  m ve plasentitis) değerlendirilmiştir. Ancak gebelik süresi boyunca maternal serumdaki alfa-fetoprotein miktarlarının belirlenmesi ve karaciğer enzimleri ile olası korelasyonu henüz araştırılmamıştır. Ayrıca kısıraklarda fetal cinsiyetin alfa-fetoprotein üzerine olan etkisi henüz ortaya konmamıştır. Konu   zerine yeterince araştırma yapılmamış olması, mevcut çalışmalarda materyal olarak az sayıda kısırak kullanılması ve tek bir örnekleme yapılmaması, alfa-fetoprotein kısıraklardaki gebelik üzerine etkilerinin ortaya konması için daha fazla sayıda materyal ile daha fazla sayıda çalışmaların yapılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Bu doktora tez çalışması maternal serum alfa-fetoprotein ile biyokimyasal parametrelerin gebeliklerin seyri ile olan ilişkilerinin araştırılması için planlanmıştır. Amacımız MSAFP seviyesiyle gebelik patolojilerinin öngörülmesinin mümkün olup olmadığını değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

Neredeyse insanlık tarihi kadar eski tarihi bulunan atçılık sektörü, geçmiş yıllarda başta savaşlar olmak üzere, tarım ile ulaşım da insanlığa hizmet etmiş köklü bir sektördür. Motorlu taşıtlar ve tarım aletlerinin üretilmesiyle atların tarım ve ulaşımından uzaklaştırılması, zamanla atçılık sektörünün binicilik ve yarış atı yetiştiriciliğine doğru yönelmesine sebep olmuştur. Günümüzde atçılığın büyük bir bölümünü, yarış atı yetiştiriciliği ile düz koşu sektörü oluşturmaktadır. At yarışlarının bir spor branşı olmasının dışında, ekonomik yönün de güçlü olmasından dolayı yarış atı yetiştiriciliği hızla büyümektedir.

Gün geçtikçe büyüyen düz yarış sektörünün ihtiyaçları doğrultusunda, daha kaliteli ve üstün ırk vasıflarına sahip başarılı yarış atı elde edilebilmesi adına her geçen gün daha da ilerleyen safkan yarış atı yetiştiriciliği, ülkemizde atçılık sektörünün temelini oluşturmaktadır.

Kısıraklar mevsime bağlı olarak yılın belirli zamanlarında ve yıl içerisinde birden fazla seksüel aktivite gösteren hayvanlardır. Havaaların sıcak olduğu ilkbahar ve yaz aylarında üreme aktiviteleri gösterirken sonbahar ve kış aylarında genellikle seksüel aktivite açısından herhangi bir aktivasyon gözlemlenmez. İlkbahar ve yaz aylarında artan gün ışığı ile hormonal mekanizmaları aktive olur, aynı zamanda hava sıcaklığı ve meralardaki otların artışı da kısıraklarda üreme sezonunun başlamasını sağlar. Kuzey yarım kürede bulunan ülkemizde de kısıraklar için üreme mevsimi Nisan-Eylül aylarında gerçekleşmesine rağmen, uluslararası at yetiştiriciliği birliklerinin kuzey yarım küre için belirlemiş olduğu resmi üreme sezonu Şubat-Haziran ayları arasındadır. (Nagy ve ark. 2000). Ülkemizde resmi aşım sezonu 15 Şubat-30 Haziran arası (Bozkurt, 2007), resmi tay doğum zamanı ise 1 Ocak olarak belirlenmiştir (Kılıçarslan ve Uçar, 2015; Nagy ve ark. 2000).

Yarış atı yetiştiriciliğinde, tayların yaşlarının doğdukları yıl esas alınarak hesaplanır. Yani sezonun başında doğan tay ile sezonun sonunda doğan tay arasında birkaç aylık fark olmasına rağmen aynı yaş grubuna dahil edilerek yarıştırlılmaktadırlar (Chemineau ve ark. 2008). Doğum zamanındaki birkaç aylık farklar taylarda, hem fiziksel hem de performans açısından oldukça önemlidir. Bu durum ise, yetiştiricilerin rakiplerine göre avantaj elde etmek için, kısıraklarını sezon başında gebe bırakmayı amaçlamalarının başlıca sebebidir.

2.1. Kısıraklarda Üreme Organları

Dişilerde reproduktif faaliyetleri sağlayan üreme organları dışında farklı yapılar da mevcuttur. Üreme organları dışında olan bu yapılar epifiz bezi, retina, hipotalamus ve hipofiz bezidir. Kısıraklarda üreme sisteminin organları sırasıyla ovaryumlar, fallopi kanalı (ovidukt, tuba uterina, yumurta kanalı), uterus, serviks, vagina, vestibulum, vulva ve perineumdur (Ashdown ve Done, 1987; Deveci, 2005; Bergfelt, 2009; Brinsko ve ark. 2011; Kaçar ve Kocamüftüoğlu, 2015; Kılıçarslan ve Uçar, 2015).

Boyut olarak büyük olan kısırak ovaryumu, hem ovulasyon çukurluğunun olması hem de korteks ve medullanın yerlerinin tam tersi olması nedeniyle diğer memelilerden farklılık gösterir (Kimura ve ark. 2005; Hirano ve ark. 2006; Kılıçarslan ve Uçar, 2015). Tüm evcil memeli hayvanlarda olduğu gibi, kısıraklarda da ovaryumlar, hem hormon hem de dişi üreme hücresi üretiminden sorumludurlar. Böbreklerin yaklaşık 10 santim caudalinde, 5. lumbal vertebra hizasında bulunan kısırak ovaryumları abdomen içerisinde karın boşluğuna güçlü ligamentlerle bağlıdırlar. Bu sebeple, inek ovaryumları gibi abdomende serbest halde değildirler (Evans ve ark. 2007; Kılıçarslan ve Uçar, 2015).

Şekil olarak böbrek-fasülye benzeri görünümde (Kaçar ve Kocamüftüoğlu, 2015) olan kısırak ovaryumları, reproduktif faaliyetlere göre mevsimsel olarak farklı boyutlarda olurlar. Ortalama olarak 70-80 gram arasında ağırlığa sahip olan kısırak ovaryumlarının boyutları, reproduktif aktivasyonluklarına göre mevsimsel olarak farklı boyutlarda olurlar. Üreme dönemleri olan ilkbahar ve yaz mevsimlerinde, aktif olan ovaryumlar boyut olarak ortalama 76 mm iken, reproduktif yönden kısırakların inaktif oldukları kış mevsiminde ise ortalama 38 mm dir. Yaklaşık olarak 20-30 cm uzunlukta iki adet fallopi kanalına sahip kısıraklarda, fallopi kanalının çapı, uzunluğu boyunca değişim göstermektedir (Kainer, 1993; Blanchard ve ark. 2011; Evans ve ark. 2007; Gore ve ark. 2008; Özgen, 2009).

Birçok değişik fonksiyonu ve görevleri olan uterus, iki adet kornu uteri ve bir adet korpus uteriden meydana gelir. Görünüm olarak dorsalden bakıldığında Y harfini andıran uterus abdomende yer alır. Karın boşluğunda lig. latum uteri ile abdomene ve pelvik boşluğa asılı durumdadır. Kornu uteriler, geriye doğru birleşerek korpus uteriye ve serviks uteriye oluştururlar. Çok doğum yapmış kısıraklarda, kornu uteriler arasında boyut olarak farklar vardır. Ancak gebe olmayan kısıraklarda, kornu uterinin her biri 20-25 cm

uzunluğa sahiptir. Uterus büyüklüğünü, kısırakların yaşı ve yapmış oldukları doğum sayıları etkilemektedir (Evans ve ark. 2007; Özgen, 2009; Brinsko ve ark. 2011; Kılıçarslan ve Uçar, 2015).

Dışarıdan belirgin olmayan serviks uteri, vagina ile korpus uteri arasında, pelvis boşluğunda yer alır. Uterusun dış ortamla bağlantısını kesen serviks uteri, sıkı ve kalın kaslı yapısı ile uterusun son koruyucu bariyeridir. Ayrıca yapısında bulundurduğu sekretorik hücreleriyle östrus, diöstrus ve gebelik dönemlerinde değişik sekretörük aktivitelerde bulunur (Kaçar ve Kocamüftüoğlu, 2015). Östrusta salgıladığı sekresyonla kayganlaştırıcı gibi işlev gören mukus üretir. Hem diöstrusta hem de gebelik döneminde servikal lumenin kapanması için yoğun mukus üreterek yabancı maddelerin uterus içerisine girmesini engeller (Lieux, 1970; Kainer, 1993; Özgen, 2009; Brinsko ve ark. 2011).

Servisk uterinin eksternal çıkışından başlayan vagina, kısıraklarda ortalama olarak 18-23 cm uzunluğa ve 10-15 cm ene sahiptir (Evans ve ark. 2007). Serviksin ön kısmından köken alan bakterisidal sekresyonları sayesinde, vagina uterusun ilk koruyucu bariyeri olmaktadır. Vaginanın bezsel bir yapısı yoktur. Ancak vulva dudaklarının kraniyalinde spermatozoitlerin üzerine öldürücü etkili salgılar salgılayan bezler vardır. Bu sebeptendir ki suni tohumlamalarda, spermatozoitler vaginaya değil serviksin kraniyal kısmına bırakılmalıdır (Kaçar ve Kocamüftüoğlu, 2015). Tubuler sistemler üzerinden yabancı materyallerin girmesini en aza indiren vestibulum, kısıraklarda 10-12 cm uzunluğa sahiptir ve bu tubuler sistemin kayganlığını sağlamak amacıyla vestibulumun ventral kısmında sekresyon yapan vestibular bezler bulunur (Evans ve ark. 2007; Brinsko ve ark. 2011; Kainer, 2011).

İki labia ve iyi gelişmiş bir klitoristen oluşan vulva, vaginayı dış ortama karşı koruyan kısırak üreme sistemindeki en dış bölgedir (Özgen, 2009; Kılıçarslan ve Uçar, 2015). Kısıraklarda oldukça önemli olan perineum bölgesi, anüs ile birlikte vulva dudaklarını içeren yapısal olarak gevşek yapıda olan bölgedir. Hava yolu ile mikroorganizmaların vagina ve uterusu girmemesi konusunda oldukça önemli bir görevi vardır. Yaş ve kötü bakım koşullarından dolayı yapısal bozulmalar perineum bölgesinin dinamik yapısını bozar, böylece pnömovagina ve ürovagina gibi sorunlar kısıraklarda infertile sebepleri olarak karşımıza çıkarlar (Easley, 1993; Evans ve ark. 2007; Brinsko ve ark. 2011).

2.2. Kısıraklarda Üreme Fizyolojisi

Aşım sezonunun erken dönemlerinde doğan dişi taylar pubertasa 12-15 aylık dönemlerde ulaşırken, geç dönemde doğanlar ise hayatlarında gördükleri ikinci aşım sezonunda pubertasa ulaşırlar (Nogueira, 2004). Yetiştiricilikte damızlık amacıyla ise ortalama 36 aylık yaşa ulaştıktan sonra kullanılırlar (Yurdaydın, 1986). Kısıraklarda da diğer hayvanlarda olduğu gibi menopoza durumu gözlenmez, kırklı yaşlarına kadar yavru verebilirler (Erk ve ark. 1972; Adams ve Bosu, 1988).

Kısıraklarda mevsime bağlı gözlemlenen kızgınlık 20-22 günlük periyotlar halinde aşım sezonu boyunca devam eder. Gün ışığının artmasıyla hormonal olarak uyarılan kısıraklar ısının ve besin maddelerinin de artması ile düzenli olarak kızgınlığa girerler. Kuzey yarım kürede konumlanmış olan ülkemizde kısırakların östrus sezonu ilkbaharda başlayıp erken sonbahara kadar devam etmektedir (Nagy ve ark. 2000; Markovic ve ark. 2003; Crowell-Davis, 2007; Kılıçarslan, 2013).

Üreme fizyolojisi tamamen mevsime bağlı olan kısıraklarda seksüel siklus, derin anöstrus, ilkbahar geçiş periyodu, ovülatör sezon ve sonbahar geçiş periyodu şeklinde gözlemlenir (Markovic ve ark. 2003).

Östrus sezonunda bir birini takip eden proöstrus (2 gün), östrus (7 gün), metöstrus (2 gün) ve diöstrus (13-14 gün) kısrağın gebe kalmadığı sikluslarda başa döner (Pryor ve Tibary, 2005; Crowell-Davis, 2007). Ancak sezonun bittiği dönemlerde diöstrusu anöstrus takip ederek kısrağın derin anöstrus dönemine girer (Adams ve Bosu, 1988; Markovic ve ark. 2003).

2.3. Kısıraklarda Üremenin Hormonal Mekanizması;

2.3.1. Melatonin

Gün ışığının olmadığı dönemlerde salgılanan melatonin hormonu ile kısıraklarda seksüel aktiviteler kontrol altında tutulur. Artan gün ışığı ile salgısı azalan melatoninin seksüel siklus mekanizmasını inhibe edici etkisi de ortadan kalkar. Böylece kısıraklarda ovarian aktivite ile kızgınlık belirtilerinin gözlemlendiği östrus sezonu başlar (Sharp ve Claver, 1993; Nagy ve ark. 2000; Ekici, 2015).

2.3.2. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH)

Küçük atımlar halinde hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) sentez ve salınımı steroid feedback mekanizması ile düzenlenir

(Kılıçarslan ve ark. 1996a; Ekici, 2015). Melatoninin inhibitorik etkisinin ortadan kalkması ile hipotalamustan salgılanmaya başlayan GnRH hipofizi uyararak ovaryumları hedef alacak olan folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinleştirici hormon (LH) üretimini tetikler (Irvine ve Alexander, 1993; Yılmaz, 1999; Kılıçarslan, 2002; Aurich, 2011).

2.3.3. Gonadotropinler (FSH – LH)

Hipofizden salgılanan folikül uyarıcı hormon (FSH) ile lüteinleştirici hormon (LH) fertilitenin sağlanması amacıyla uyum içerisinde çalışırlar. Diöstrusta salgılanarak ovaryumlarda folikül oluşumunu sağlayan FSH, kan dolaşımına girerek bifazik salınım gösterir. Siklik aktivitenin 9-12. günleri ile ovulasyonda olmak üzere iki kez salınım göstermiş olur. Folikül uyarıcı hormon, östrusun başlarında en düşük seviyede, ovulasyon esnasında pik noktasına ulaşır. Folikül uyarıcı hormon gibi hipofizden salgılanan LH ise, folikül ovulasyonundan ve korpus luteumun formülasyonundan sorumludur. Lüteinleştirici hormonunun plazmadaki düzeyi ovulasyondan hemen önce pik noktasına ulaşır. Lüteinleştirici hormon olgunlaşmış folikülün yırtılmasını sağlayarak dişi üreme hücresi olan ovumun ovaryumdan atılmasını sağladığı için aynı zamanda LH'ya yumurtlatıcı hormon da denilmektedir. Lüteinleştirici hormonun etkisiyle, yırtılan folikülün granüloza ve teka hücreleri lütein hücrelerine dönüşerek korpus luteumu (sarı cisim) oluşturur (Alexander ve Irvine, 1993; Yılmaz, 1999; Aurich, 2011; Ekici 2015).

2.3.4. Östrojen

Büyük bir kısmının ovaryumlarda olgunlaşmakta olan folikül tarafından üretildiği bilinen östrojenlerin başlıcaları östradiol (17- β östradiol), östron ve östrioldür. Östrojen, kısırlıklarda östrus ve seksüel davranışların sergilenmesinden sorumludur. Plazmadaki düzeyi LH ile paralellik gösteren östrojenin plazma konsantrasyon düzeyi, ovulasyon öncesi 6-8. günlerde artmaya başlarken, ovulasyondan 48 saat önce pik noktasına ulaşmaktadır. Diöstrusun sonunda da östrojen konsantrasyonu, bazal seviyeye inmiş olur (Nett, 1993a ; Yılmaz, 1999; Nagy ve ark. 2000; Ekici 2015).

2.3.5. Progesteron

Gebeliğin devamı için gerekli olan progesteron hormonu, östrojen gibi reproduktif aktiviteler ve üreme için önemli olan davranışsal ve fizyolojik değişikliklerden sorumludur (Ekici, 2015). Aynı zamanda seksüel siklusta östrojenin başlatmış olduğu fizyolojik değişikliklerin devamını sağlayarak, uterusu gebelik için

hazır hale getirir. (Yılmaz, 1999). Gebelik hormonu olarak da bilinen progesteron ilk olarak primer korpus luteumdan, sonrasında kısıraklarda gebeliğin ilerleyen dönemlerinde plasentadan da salgılanır (Yılmaz, 1999; Aurich, 2011). Kısıraklarda gebeliğin kırkıncı gününde endometriyal kaplardan gebe kısırak gonadotropini (PMSG) salgılanmasıyla ovaryumlarda oluşan sekonder korpus luteumlar, plasentadan gebeliğin devamını sağlayacak seviyede progesteron salgılayıncaya kadar gebeliğin devamı için progesteron salgılamaya devam ederler (Squires, 1993; Nagy ve ark. 2000; Aurich, 2011).

2.3.6. Prostaglandinler

Başlarda düz kaslarda kontraksiyonlara sebep olan hormon olarak tanımlanmasına rağmen, zamanla bir çok fizyolojik olayda etkili oldukları anlaşılmıştır. Sadece lüteolitik etkisi değil aynı zamanda hem uterus üzerine hem de embriyo üzerine etkileri vardır. Embriyonun oviduktan geçip uterusu iletiminden migrasyonuna, gebeliğin maternal tanımlanmasına, ovulasyondan servikal gevşemeye kadar bir çok reproduktif faaliyette rol alır (Yılmaz, 1999). Prostaglandinler genel olarak vücuttaki tüm dokulardan salgılanmaktadır. Prostaglandin F2 alfa ($PGF_{2\alpha}$) ise östrusun erken dönemi ile diöstrusun sonunda uterusun endometriumundan salgılanmaktadır (Allen ve Cooper, 1993; Nagy ve ark. 2000; Aurich, 2011; Ekici, 2015).

2.3.7. İnhibin-aktivin-follistatin

Folikülün olgunlaşması ve steroidogenezisinde rol alan inhibin-aktivin-follistatin protein yapısında olan hormonlardır. Gonadlardan salgılanan ve hipofiz bezinde FSH salınımını baskılayan, protein yapıları inhibinlerin folikülogeneziste önemli fonksiyonları vardır. Granuloza hücre olgunlaşması ile proliferasyonu, oositlerin maturasyonu ve steroidlerin üretimine etki ederler (Nett, 1993b; Stenvers ve Findlay, 2009; Ekici, 2015).

2.3.8. Relaksin

Gebelik dışında menstürel döngüde korpus luteum ve endometriumdan salınan relaksin hormonu, gebelikte plasentadan salgılanır. Gebeliğin başlarında tespit edilmeyen relaksin, gebeliğin son döneminde pik yapar ve doğumdan beş gün sonra kanda tamamen sıfırlanır. Miyometriyal gevşemeye de katkısı bulunan relaksin hormonu, pelvik kanalın ve sağrı kaslarının gevşemesi ile serviks ve vaginanın doğum için gevşeyerek açılmasını sağlar (Nett, 1993b; Yılmaz, 1999; Ekici, 2015).

2.3.9. Oksitosin

Gonadlar, plasenta ve bazı reproduktif olmayan dokulardan salgılanan oksitosinin asıl üretildiği yer hipotalamustur. Gebelikten önce kan plazmasında sürekli olarak bulunmayan oksitosin hormonu, gebeliğin ilerlemesiyle birlikte plazmadaki düzeyi artar. Ancak gebelik süresi boyunca progesteronun etkisi altında olan uterus, oksitosine karşı duyarsızdır. Gebeliğin sonuna doğru azalan progesteron ve artan östrojen konsantrasyonu ile uterus oksitosine karşı duyarlı hale gelir. Böylece düz kaslarda kasılmalar yapan oksitosin hormonu uterusu güçlü kasılmalara sebep olarak doğumu uyarır. Doğum sonrası oksitosinin kandaki düzeyi sıfıra inerken, emzirme esnasında meme başlarının uyarılması sonucu sinirsel uyarımlarla kandaki düzeyi kısa bir süre artar (Nett, 1993b; Yılmaz, 1999; Nagy ve ark. 2000; Ekici, 2015).

2.3.10. Prolaktin

Hipofizden salgılanan prolaktin hormonunun en önemli fonksiyonu süt salınımını sağlamaktır. Ayrıca prolaktin hormonu östrojen ve progesteron ile beraber meme bezlerinin gelişimini de sağlamaktadır. Prolaktin hormonu mevsim farklarından etkilenmektedir. Yaz aylarında gün ışığının fazla olduğu zamanlarda kış aylarına göre prolaktin hormonu daha fazla salgılanmaktadır. Kısırakların üreme sezonunda anöstrus dönemlerine göre daha fazla salınımı vardır (Yılmaz, 1999; Nagy ve ark. 2000; Ekici, 2015).

2.3.11. Pregnant Mare Serum Gonadotropin (PMSG)

Gebe kısıraklarda gebeliğin kırkıncı gününden sonra endometriyal kaplardan salgılanan gebe kısırak gonadotropini (PMSG), ovaryumlarda sekonder korpus luteumların oluşmasını sağlar. Böylece progesteron üretimini plasenta karşılayana kadar, gebeliğin devamını sağlayacak düzeyde progesteron salınımını dolaylı olarak sağlamış olur (Allen ve Stewart, 1993). Gebeliğin 40.-150. günlerinde salınan PMSG'nin gebeliğin 60-80. günlerinde kandaki düzeyi pik yapar ve sonrasında zamanla azalarak gebeliğin 150. gününden sonra maternal kanda gözlenmez (Allen ve Stewart, 1993; Yılmaz, 1999).

2.4. Kısıraklarda Gebelik

2.4.1. Gebeliğin Fizyolojisi

Çiftleşme sonrası vaginaya bırakılan spermatozoonlar, başta serviksi geçerek uterusu, uterustan sonra ise ovidukta ulaşırlar. Ovulasyon sonrası fertilizasyon için

ovidukta ulaşmış olan oosit, matürasyonunu tamamladıktan sonra, kapasitasyonunu tamamlamış spermatozoon tarafından döllenerek zigotu oluşturur (Şenünver ve Gültiken, 2015). Zigotun oluşumundan sonra erkek ve dişi pronükleusları birleşerek embriyoyu oluşturur. Embriyo fetal gelişimin en erken safhasıdır ve tüm türlerde embriyolar benzerdir (Şenünver ve Gültiken, 2015).

İlk altı gün boyunca ovidukta (ampulla-istmus kavşağı) bulunan kısırak konseptusu, erken blastosist aşamasında tamamladıktan sonra uterusu gelir. Kısıraklarda diğer türlerden farklı olarak blastosist küre şeklindedir. Kısırak blastosisti çevresini saran kapsül sebebiyle inek embriyosu gibi uzayamaz küre şeklinde kalır (Şenünver ve Gültiken, 2015). Ayrıca bu kapsül, gebeliğin maternal tanımlanmasında embriyonun 16 gün boyunca uterus lumeninde hareketini kolaylaştırır ve miyometriyal hareketlerin embriyoda oluşturabileceği fiziksel stresten de korumuş olur (Betteridge, 2000).

Uterus lümeninde ilerleyemeyecek kadar büyüyen 16-17 günlük kısırak embriyosu, miyometriyal kasların yardımıyla kornu uterilerden birine tutunur. Embriyonun gelişmesiyle vitellüs kesesi artık embriyonun besin değerlerini karşılayamaz ve 25. günde koryonik kuşakta implantasyon başlar (Morel, 2003).

İlerleyen günlerde ise konseptus embriyogenesiz, organogenezis, fetal membranların gelişimi, endometriyal kapların oluşumu ve embriyonik hücrelerin endometriyal epitelyuma bağlanmasıyla diffuz tipte mikrokotiledoner, epiteliyokoryal kısırak plasentası oluşur. Plasenta oluşumundan sonra histiyotrofik beslenme ile beslenen konseptus, hemotrofik beslenmeye geçer. Taylarda ortalama 70-100 cm uzunlukta olan göbek kordonunda 2 arter, 1 vena ve 1 urakus bulunur. Kısırak plasentası gebeliğin 150. gününden itibaren progesteron üretimini tamamen üstlenerek gebeliğin devamını sağlar (Ekici, 2015).

2.4.2. Gebeliğin Hormonal Mekanizması

Gebe olmayan kısıraklar ile gebe olan kısırakların ovulasyon sonrası ilk 14 günleri birbirlerine benzerdir. Onbeşinci günden itibaren gebe kısırak ve gebe olmayan kısırak arasında hormonal fark ortaya çıkar. Gebe olmayan kısırak endometriyumlarından salgılanan $PGF_{2\alpha}$ ovaryumdaki korpus luteumu lize ederek uterusu progesteron hormonunun etkilerinden çıkarır ve dişi üreme organları bir sonraki sıklusa hazırlanır. Gebe olan kısıraklarda ise embriyonun gönderdiği sinyallerle $PGF_{2\alpha}$ sentezi inhibe edilir ve korpus luteumun varlığı sürerek gebeliğin devamı sağlanmış olunur. Folikülün

ovulasyonu sonucu oluşan korpus luteum primer korpus luteum olarak adlandırılır. Ancak kısıraklarda primer korpus luteumdan salgılanan progesteron seviyesi gebeliğin 25. gününden sonra düşmeye başlar. Endometriyal kapların oluşmasıyla gebeliğin 35-42. günlerinde PMSG salgılanmaya başlar. Gebeliğin 120. gününe kadar maternal kanda varlığını sürdüren PMSG gebeliğin 60-80. günlerinde en yüksek seviyededir (Allen ve Stewart, 1993). Gebeliğin başlarında progesteron üretiminin ana kaynağı olan primer korpus luteuma, gebeliğin 35. gününden sonra endometriyal kaplardan salgılanmaya başlayan PMSG hormonunun etkisiyle oluşan sekonder korpus luteumlar da eşlik eder. Böylece gebeliğin ilk 150. gününe kadar hormon üretimine devam ederler. Gebeliğin 150. gününden sonra plasentanın progesteron üretimini üstlenmesiyle, korpus luteumlar işlevlerini yitirir ve gebeliğin 200. gününde hepsi lize olur. Ancak plasental progesteronun etkisi lokal olduğundan maternal kandaki progesteron seviyesi, gebeliğin 5. ayından sonra düşük ölçülür (Allen ve Stewart, 1993). Kısıraklarda gebeliğin devamı için sekonder korpus luteumların oluşturulmasından sorumlu olan PMSG hormonu, endometriyal kaplardan gebeliğin 40. gününde salgılanmaya başlar. Gebe kısırak gonadotropini hormonu maternal kanda gebeliğin 60-80. gününde pik yapar ve 120. gününde bazal seviyeye inmiş olur (Allen ve Stewart, 1993). Gebelikte östrojenler lokal etkili olarak konseptustan 12. günden itibaren salgılanır. Bu durum maternal kanda herhangi bir konsantrasyon artışına sebebiyet vermez (Ekici, 2015). Ovaryumlardan da gebelikte östrojen salgılanır, hatta endometriyal kapların oluşumu ve aktif olarak PMSG salgılamalarıyla maternal kandaki östrojen konsantrasyonunda artış gözlemlenir. Kısıraklarda maternal kanda ve idrarda gebeliğin 300. gününe kadar östrojen konsantrasyonu yüksek seyrederken, bu günden doğuma kadar geçen sürede zamanla düşüş gösterir. Ayrıca östronun fetal karaciğerde östron sülfata dönüştürülmesi sebebiyle, gebe kısırak kanındaki östron sülfat tayin sağlığı hakkında da bilgi verir nitelik taşır. Gonadotropinlerden LH gebelik boyunca düşük seviyede devam ederken FSH ise gebeliğin 100. gününe kadar episodik bir biçimde artış gösterir. Ayrıca endometriyal kaplardan salgılanan PMSG ile birlikte artış göstererek ovaryumlardaki aktivasyonlara uyarıcı etki yapar (Ekici, 2015).

2.4.3. Gebelik Teşhis Metodları ve Gebeliğin Takibi

Ülkemizde gün geçtikçe büyüyen yarış atı yetiştiriciliği, ülkemizin at popülasyonunun büyük bir kısmını oluşturmaktadır. At yetiştiriciliğinde hedef, her yıl bir

yavru elde edebilme başarısıdır. Bu sebeple aşım sezonu içerisinde yetiştiriciler, kısıraklarının gebe kalmasını ve sağlıklı bir gebelik geçirmelerini isterler. Bu bağlamda erken dönem gebelik teşhisi ve erken embriyonik ölümlerin teşhisi yetiştiricilikte önemlidir.

Kısıraklarda erken dönem gebelik teşhis metodları, yetiştiricilerin önemseydiği bir konudur. Gebeliğin erken dönem teşhisinin asıl önemi, gebe kalmayan boş kısırakların tespit edilip, aşım sezonu içerisinde bir sonraki siklusta gebe bırakabilmektir (Atlı ve ark. 2012). Ayrıca at yetiştiriciliğinde istenmeyen ikiz gebelik durumlarının, erken dönemde tespit edilip müdahale edilebilmesi sebebiyle de erken dönem gebelik muayeneleri önemlidir. Kısıraklarda gebelik 3 trimestere ayrılmıştır. Birinci trimester 0-113. günlük gebelik dönemini, ikinci trimester 114-225. günlük gebelik dönemini ve son olarak üçüncü trimester ise 226-340. günlük gebelik dönemini ifade eder (McKinnon, 1993). Kısıraklarda gebelik teşhisinde, direkt olarak fetal varlığın belirlendiği metodlar ile genital kanalın ve bir takım hormon konsantrasyonlarının tespit edildiği dolaylı metodlar da vardır. Bazı yetiştiriciler tarafından, kısırakların östrus davranışlarının gözlenmesi yöntemi olan, aşım-tohumlama sonrası siklik aktivite göstermemeleri durumunda kısırakların gebe olduğu kanaati güvenilir değildir (Atlı ve ark. 2012). Çünkü kısıraklar gebe iken bile kızgınlık gösterebilirler, gebe kısıraklarda FSH dalgalanması sebebiyle (Atlı ve ark. 2012) %10 oranında görülen gebelik kızgınlığında, şayet kısırak çiftleşirse serviksin açık olduğu durumlarda gebelik embriyonik ölümle son bulur (Şenünver ve Gültiken, 2015). Kısıraklarda, gebelik teşhisinde aktif olarak kullanılan rektal palpasyon ile gebelik teşhisi, günümüzde halen en çok tercih edilen gebelik teşhisi metodudur. Erken dönem gebelik teşhisinde, ovaryumların rektal palpasyonu ile kıvamlarının ve foliküler varlığın tespit edilmeye çalışılması gebelik teşhisi için belirleyici bir yöntem değildir. Çünkü bazen kısırak ovaryumlarında CL'lar palpasyonla tespit edilemediği gibi, gebe kısırak ovaryumlarında folikül olabileceği de bilinmektedir (Atlı ve ark. 2012). Rektal palpasyonla erken dönem gebelik teşhisinde, embriyonik migrasyondan dolayı (Cross ve Ginther, 1988) uterus tonusunda meydana gelen artışın, gebeliğin 14-15. günlerinde tecrübeli bir hekim tarafından hissedilmesi gebelik açısından önemli bir bulgudur. Aynı zamanda gebe kısırakta serviks sıkıca kapanmış bir durumda iken, rektal muayene esnasında pelvisin tabanında kolaylıkla hissedilebilir bir hal alır ve gebelik ilerledikçe, fetüsün yerleştiği kornudaki şişkinlik kolaylıkla hissedilir (Roberts, 1986; McKinnon, 1993; Pycoc, 2007). Bütün bu avantajlarının yanında rektal palpasyonun dezavantajlı

olduğu durumlar da vardır. Ülkemizdeki kısırakların birçoğunun, tay kızgınlığında aşım yaptırıldığı bilinmektedir. Postpartum kısırak gebeliklerinde, uterusun involüsyonunun henüz tamamlanmamış olması sebebiyle, uterusun gebelik tonusunun tespit edilebilmesi zordur. Bu sebeple postpartum kısırakların erken dönem gebelik teşhisinde, uterusun rektal palpasyonla tonusunun muayenesi yanıltıcı olabilmektedir (Atlı ve ark. 2012). Tecrübesiz hekimler tarafından kaçınılan bir muayene olan rektal muayene, muayene esnasında kısıraklarda aşırı ıkınmalardan dolayı, rektumda zorlanmalara bağlı yırtılmalar, sancı ve sonrasında ise peritonitis şekillenmesi durumunda ölümle sonuçlanabilmektedir (Atlı ve ark. 2012). Beş-on MHz frekansta ultrason eşliğinde yapılan rektal muayeneye, kısıraklarda başarılı bir biçimde gebeliğin tespiti ve takibi yapılmaktadır. Aynı zamanda at yetiştiriciliğinde önemli bir konu olan, tayların cinsiyetlerinin anne karnında tespit edilmesi, gebe kısırak satışlarında mali açıdan önemli bir konudur. Fetal cinsiyet tayini ise gebeliğin 55-90. günlerinde rektal ultrasonografi ile tespit edilebilmektedir (Kılıçarslan ve ark. 1996b; McKinnon, 1993; Şenünver ve Gültiken, 2015). Kısıraklarda rektal ultrasonografiyle ilk gebelik teşhisi, ovulasyondan sonraki 10. günde yapılabilmektedir. Kısıraklarda rektal ultrasonografi ile gebelik muayene protokolü bulunmaktadır. Ovulasyondan 14-16 gün sonra yapılan ilk ultrasonografik gebelik muayenesinde konseptusun varlığının tespiti, ovulasyonun gerçekleştiği folikülün yerinde CL'un varlığının tespiti ve ikiz gebelik açısından konseptusların sayısının belirlenmesi amaçlanmaktadır. Kısıraklarda istenmeyen ikiz gebeliklerin erken dönem tespit edilmesi ve küçük olanın ezilerek gelişiminin sonlandırılması açısından da gebeliğin ilk muayenesi önemlidir. Hatta ilk gebelik muayenesinde tek görülen konseptus, iki gün sonra tekrar muayene edilerek ikizlik yönünden değerlendirilmelidir (Şenünver ve Gültiken, 2015). Gebe kısıraklarda ovulasyondan sonraki 21-22. günlerde yapılan ikinci rektal ultrasonografide ise konseptusun gelişimi, embriyonun varlığının tespiti ile fetal nabız alınması amaçlanmaktadır. Konseptusun gelişim göstermediği ve embriyonun varlığının tespit edilmediği gebelikler PGF_{2α} ile sonlandırılarak bir sonraki siklusta kısırağın gebe bırakılması amaçlanır (Şenünver ve Gültiken, 2015). Ovulasyondan sonraki 35-40. günlerde yapılan gebeliğin üçüncü muayenesi ise geç dönem embriyonik ölümlerin tespiti açısından önemlidir. Henüz endometriyal kaplar oluşmadan, embriyonik gelişimin olmadığı gebeliklere müdahale edilebilmesi açısından önemli bir muayenedir. Bilindiği gibi endometriyal kapların oluşması ile PMSG salgılaması sonrasında sonlanan gebeliklerde, endometriyal kapların aktivasyonunun devam etmesi sebebiyle kısıraklar

aylarca östrus göstermemektedir. Bu durum yetiştiricilik açısından yılda bir yavru elde edebilme ihtimalini düşürmekte ve mali kayıp olarak görülmektedir (Şenünver ve Gültiken, 2015). Rektal ultrasonografi ile gebelik teşhisinde, kısıraklarda sıklıkla karşılaşılabilen uterus kistleri ile embriyonik keseler karıştırılabilmektedir. Kistlerin çeperlerinin düzensiz olması, genellikle loplu yapıda olmaları, sabit pozisyonlu olmaları ve embriyonik keselerde bulunan dorsal ve ventral kutuplarının uterus kistlerinde olmamaları göz önünde bulundurulduğunda embriyonik keselerden kolaylıkla ayırt edilebilmektedirler. Ayrıca gebeliğin 21-22. günlerinde embriyonik kese içerisinde embriyo gözlemlenirken uterus kistleri içerisinde embriyonal yapı görülmez (Şenünver ve Gültiken, 2015). Kısıraklarda gebeliğin teşhisinde laboratuvar analizleri de kullanılabilmektedir. Kısıraklarda kandaki hormon konsantrasyonlarının belirlenmesiyle de gebelik durumları hakkında bilgi edinilebilmektedir. Ancak endokrinolojik gebelik teşhisi için gebeliğin doğru zamanı seçilmelidir. Progesteron, östrojen ve PMSG kısırakların endokrinolojik gebelik teşhisinde kullanılan hormonlardır (Şenünver ve Gültiken, 2015). Progesteron hormonu, östrustaki düşük konsantrasyonu ve gebelikte yükselmesi sebebiyle gebeliğin erken dönem tanısında kullanılmaktadır. Kısıraklarda kan progesteron düzeyleri, gebe olmayanlarda 1ng/ml'nin altında iken, gebe olanlarda gebeliğin 6-14. günlerinde 8-15 ng/ml (Atlı ve ark. 2012) düzeyine çıkmaktadır (Günay ve ark. 1999). Unutulmamalıdır ki progesteron hormonu ölçümüyle gebelik teşhisinde, nadir de olsa kısa süreli düşük progesteron seviyesine sahip gebeliklerin varlığı, embriyonik ölümlerde, hatalı numune alımında, uzayan diöstrus veya kısa östrusta progesteron seviyesinin yüksek olması gibi durumlarda yanlış yorumlama durumları oluşabilir (Atlı ve ark. 2012). Embriyo tarafından gebeliğin 12. gününde düşük konsantrasyonda üretilmeye başlanan östrojenin etkisi lokal olarak kalır maternal plazmada ölçülecek düzeyde değildir. Gebe ve boş kısırakların östrojen hormonu bakımından farklılıklarının, gebeliğin birinci ayından sonra gözlemlendiği bildirilmiştir (Atlı ve ark. 2012). Gebelik teşhisinde östrojenin idrar ve kan plazmasında güvenilir sonuç vermesi için, ölçümün gebeliğin 60. gününden sonra yapılması gereklidir. Geç gebelik teşhisinde ise, fetal ovaryum kaynaklı östrojen gebeliğin 210. gününde en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Bu sebeplerle erken dönem gebelik teşhisinde, östrojen hormonunun değerlendirilmesi klinik tanıda önem bulmamıştır (Nett ve ark. 1975). Endometriyal kapların oluşumuyla gebeliğin 35-40. günlerinde kanda ölçülebilen PMSG, gebeliğin 60-80. günlerinde pik yaptıktan sonra endometriyal kapların fizyolojik olarak

küçülmesinden dolayı gebeliğin 150. gününde bazal seviyeye inmiş olur (Allen, 2000). Plazmada PMSG nin saptanması yalnızca endometriyal kapların var olduğu anlamına gelir. Endometriyal kapların oluşumundan sonra, embriyonik ölümlerin gerçekleşmesi durumlarında da endometriyal kaplar 120-150. güne kadar PMSG salgılamaya devam ettiğinden gebeliğin teşhisinde yanlış pozitif tanı konmasına sebep verir (Şenünver ve Gültiken, 2015). Kısıraklarda gebeliğin maternal tanımlanmasında, embriyo tarafından üretildiği bilinen embriyonik büyüme faktörü adı verilmiş bir glikoprotein gebeliğin 2. gününde kan serumunda tespit edilmiştir. Fetal fonksiyonların sürekliliğini sağlayan ve immun sistemi baskılayan embriyonik büyüme faktörünün ölçümü, gebeliğin immunolojik tanısında kullanılan kompleks bir test olan, Rosette Inhibition Test (RIT) ile yapılır. Testin zor ve bir takım prosedürlerinin olması sebebiyle gebelik tanısında kullanımı pratik değildir (Takagi ve ark. 1998). Rosette Inhibition Test'in kompleks yapısına karşılık, embriyonik büyüme faktörü (EGF) glikoproteinine karşı üretilmiş antikorların tespiti için geliştirilen pratik Concepto-Diagnostics Corporation kiti, üretici firma tarafından %95 üzeri doğruluk payının olduğu ifade edilmesine rağmen, yapılan bilimsel çalışmalar kısıraklar için güvenilir olmadığını ortaya koymuştur (Atlı ve ark. 2012).

2.4.4. Kısıraklarda Plasenta Tipi ve Fizyolojisi

Plasenta kısıraklarda nondesidua, diffuz ve epiteliyokoryal tiptedir. Ayrıca koryoallantoik membranda, maternal kriptlerle bağlantılı villi koryalisler mevcuttur. Plasenta işlev olarak karaciğer, böbrek, akciğer, gastrointestinal sistem ve endokrin bezlerin fonksiyonunu üstlenir (Asbury ve Le Blanc, 1993).

2.4.5. Kısıraklarda Gebelik Patolojileri

Gebelik patolojisi, gebelik sırasında anne ve yavrunun hayatını tehlikeye sokabilecek anomaliler veya hastalıklar gibi istenmeyen olayların hepsini tanımlamaktadır. Gebeliğin herhangi bir zamanında ortaya çıkabilen bu patolojik durumlar, plasenta ile ilgili bozukluklar, yavru ile ilgili bozukluklar ve anne ile ilgili bozukluklar olabilir (Erk ve ark. 1972; Liepold ve Dennis, 1993; Güvenç ve Tekeli, 2015).

2.4.5.1. Embriyonik Kayıplar

At yetiştiriciliğinde, ekonomik kayıp nedenlerinin başında damızlık kısırakların aşım sezonundan boş çıkması gelir. Aşım sezonunun son ayında elde edilen gebeliklerin, embriyonik ölüm sonucunda kaybı, yetiştiriciler için yılda bir tay elde etme isteklerini olumsuz etkilemiş olur. Bu da bir sezon boyunca boş kalan damızlık kısırakların bakım ve besleme masraflarının, o yıl için bir karşılığı olmayacağı anlamına gelmektedir. Kısıraklarda gebeliğin 40. gününden önce gerçekleşen gebeliğin sonlanması durumları, embriyonik ölümler olarak adlandırılır. Kısırak gebelikleri %10-15 oranlarında embriyonik ölüm veya abortuslarla sonlanmaktadır. Bu oranın büyük bir kısmını primer CL'un yetersiz kalması ve gebelik devamı için yeteri kadar progesteron salgılayamaması nedeniyle şekillenen embriyonik ölümler oluşturmaktadır. Ovulasyondan sonra oluşan primer CL, embriyonik migrasyon sayesinde luteolitik etkinliğin engellenmesiyle varlığını sürdürmeye devam eder. Gebeliğin 40. gününden itibaren PMSG'nin etkisiyle oluşan sekonder CL'lar, primer CL'u desteklemeye başlarlar (Ball, 1993; Allen, 2001). Hormonal yetersizliğin dışında, eksternal etkenlerden kaynaklanan embriyonik ölümler de vardır. Beslenme, stres, mevsim, aygıra bağlı sebepler ve hatalı transrektal palpasyon gibi nedenler de kısıraklarda erken embriyonik ölümler gözlemlenebilmektedir (Ball, 1993; Immegart, 1997). Ayrıca gebe kısırakların transportu da embriyonik ölümler açısından önem arz etmektedir. Yapılan saha çalışmalarında 9 saate kadar ki gebe kısırak transportlarının, kısıraklarda embriyonik ölüme sebep olmadığı bildirilmiş olup, güzergâhın daha uzun olduğu yolculuklarda gebe kısırakların 8 saatte bir mola verilecek biçimde nakil edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Plasentasyonun başladığı ve dolayısıyla gebeliğin de riskli olduğu ilk haftalarda, gebe kısırakların nakillerinin yapılmaması gerektiği, gebeliğin beşinci haftasından sonra nakillerin yapılmasının uygun olduğu bildirilmiştir (Ball, 1993; Pycock, 2001). Embriyonik ölümlerin maternal kaynaklı sebeplerinin başında hormonal yetersizlikler ve dengesizlikler gelse de, annenin yaşı, uterus ortamının genel durumu ile kısırağın laktasyon durumu da önemli maternal sebeplerdendir (Pycock, 2001). Herhangi bir sebepten dolayı aktive olan uterus oksitosin reseptörleri, gebeliğin 18. gününden sonra embriyonik dönemde gebeliğin devamı için gerekli olan primer CL'un prematüre lizisine sebep olarak embriyonik ölüme neden olur (Irvine ve Alexander, 1993; Allen, 2000; Allen, 2001; Stout ve Allen, 2001). Endometriyumun bakteriyel veya fungal etmenlerden dolayı enfeksiyonu ve bir takım dejeneratif değişiklikleri neticesinde, embriyonik ölümlerin oluşması kaçınılmaz olur (Allen, 2001).

Doğum sayısından ziyade, kısırakların yaşıyla daha alakalı olan endometriyumun kalitesinin azalması da embriyonik ölümlerin sebeplerindendir. Damızlık kısırakların yaşı, embriyoda oluşan bir takım morfolojik değişiklikler ve uterustaki bir takım patolojik değişimler de embriyonik ölümlerin sebeplerindendir (Ball ve ark. 1989). Yetiştiriciler tarafından her yıl bir tay elde etme isteği, kısırakların doğum sonrası 7-10 gün sonrasında şekillen tay kızgınlığında aşım yaptırılmasıyla sonuçlanır. Böylelikle postpartum 25-30 gün içerisinde gebelik oluşması ile yetiştiricilerin yılda bir tay elde etme istekleri karşılanmış olunur (Gündüz ve ark. 2007). Postpartum ilk ovulasyonun 10 günden sonra şekillendiği tay kızgınlıklarındaki gebelik oranlarının, ovulasyonun daha erken olduğu tay kızgınlıklarına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Hurtgen, 2006). Çünkü postpartum 10-12. günlerde şekillenen ovulasyon sonrası fertilizasyon olursa, embriyonun uterusu inmesi için geçen 6 günlük bir sürenin daha olması uterusun tam involüsyonun gerçekleşmesi için yeterli olabilmektedir (Blanchard ve Varner, 1991). Güç doğumlar, vagina ve perineum bölgesi travmaları, plasentanın atılmasındaki gecikmeler ve postpartum uterus enfeksiyonları, tay kızgınlığı aşimleri ile beklenen gebeliklerde, embriyonik ölümlerin muhtemel sebeplerindendir (Pycock, 2001).

2.4.5.2. Çoklu Gebelik

Kısıraklarda, unilateral veya bilateral olarak şekillenen çoğul ovulasyonlar sonucunda elde edilen ikiz gebelikler, ırka ve reproduktif durumlarına göre % 8-33 oranında gözlemlenir (Newcombe, 1995; Morel ve O'sullivan, 2001; Pycock 2001; Gorecka ve ark. 2005, Morel ve ark. 2005). Kısıraklarda ikiz gebelikler, % 65-70 oranında abortusla (Whitwell, 2011) ve yüksek oranda neonatal ölümle sonuçlanması sebebiyle at yetiştiriciliğinde istenmemektedir (Pycock, 2001). Gebeliğin 14-16. günlerinde tespit edilen ikiz gebeliklerde, klasik bir yöntem olan rektal yolla konseptuslardan az gelişmiş olanının ezilerek patlatılması tercih edilirken (Horoz ve ark. 2002; Mari ve ark. 2004), embriyonik fiksasyonun oluşumundan sonra tespit edilen, 30 günlük gebelikten önceki ikiz gebeliklerde, PGF_{2α} ile gebeliğin sonlandırılması tercih edilmektedir (Pycock, 2001). Ayrıca transvaginal yolla konseptuslardan birinin aspire edilmesi, gebeliğin 25. gününden önce uygulandığı takdirde yüksek oranda başarılı olduğu vurgulanmıştır (Woods ve Hallowell, 1993; Mari ve ark. 2004).

2.4.5.3. Fetal Ölüm ve Abortuslar

Kısraklarda gebeliğin 300. gününden önce, ölü veya uterus dışında yaşayamayacak durumda olan canlı fetüsün yavru keseleri ile birlikte (Pycock, 2001) uterus dışına atılması durumlarına abortus denilmektedir (Erk ve ark. 1972). Gebeliğin 60. gününden sonra %10 oranında gözlemlenen gebelik kayıplarının %70'i non-enfeksiyöz ve %15'i ise enfeksiyöz sebeplerden dolayı şekillenirken, geri kalan %15'inin sebepleri henüz bilinmemektedir (Pycock, 2001). Başlıca non-enfeksiyöz etmenler, ikiz gebelikler, plasentasyon sorunları, göbek kordonundaki anomaliler, fetal gelişim anomalileri, kromozomal bozukluklar, beslenme, stres, travmalar, toksik etmenler ve teratojenik etkiler olarak açıklanmaktadır (Immegart, 1997; Güvenç ve Tekeli, 2015). Enfeksiyöz etmenlerin başlıcaları ise, Equine Herpes Virus, Equine Viral Arterit, Equine Infectious Anemi, *leptospirosis*, *nokardiya*, *klebsiella*, streptokoklar, stafilokokal mikroorganizmalar, *Mucor spp.*, *Aspergillus fumigatus*, *Trypanosoma equiperdum*, *Babesia equi* ve *Babesia caballid* (Acland, 1993; Kılıçarslan ve ark. 1994; Güvenç ve Tekeli, 2015).

2.4.5.4. Plasentitis ve Premature Placenta Ayrılması

Plasentitis, mikrobiyal etmenlerin hematogen, lenfogen veya vaginal yolla plasentaya bulaşması sonucunda, plasentanın tamamında veya bazı bölümlerinde meydana gelen yangı durumlarını ifade eder (Erk ve ark. 1972, Güvenç ve Tekeli, 2015). Kısraklarda genellikle vaginal yolla bakteriyel bulaşma sonucu oluşan plasentitis durumlarında, kısırağın enfeksiyona karşı salgılamış olduğu prostaglandinler prematüre plasenta ayrılmasına, erken doğumlara ve abortuslara sebep olmaktadır (Güvenç ve Tekeli, 2015). Kısraklarda ileri dönem gebeliklerin abortusla sonuçlanmasından %3-5 oranında plasentitis sorumlu tutulmaktadır (Troedsson ve Zent, 2004). Ayrıca Kentucky'de yapılan bir retrospektif çalışmada, abortuslar, ölü doğumlar ve postpartum 24 saat sonrası neonatal ölümler %60 oranında plasentasyon yetersizlikleri ve plasenta patolojileri sebebiyle gözlemlendiği vurgulanmıştır (Giles ve ark. 1993).

Bakteriyel plasentitis etkenlerinden en sık karşılaşılanlar *Streptococcus equi* ve *zooepidemicus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Leptospira* iken, *Aspergillus fumigatus* ise en yaygın mantar türüdür (Güvenç ve Tekeli, 2015). Halk arasında kırmızı kese doğum olarak adlandırılan prematüre plasenta ayrılması sonucu şekillenen doğumlarda, koryoallantoik membran parlak kırmızı renkte

vulva dudaklarından dışarı sarkar (Perkins ve Frazer, 1994). Plasentasyonun anne karnında bozulması nedeniyle bu tür doğumlar, yavru için en riskli doğumlardandır. Hemen yavru zarları yırtılıp, yavrunun asfeksiden kaybedilmesinin önüne geçilmesi önem arz etmektedir (Akkuş ve Erdoğan, 2017).

2.5. Kısraclarda Doğum

Doğum, evcil hayvanlarda yavru tarafından başlatılır. Gebeliğin son döneminde yavrunun iyice gelişmesi, uterus içerisindeki darlık, yeteri kadar beslenememesi ve oksijenin de yetersiz kalmasıyla birlikte yavru da stres oluşur. Yavru da oluşan bu stres ile doğumun hormonal mekanizması tetiklenir ve kısrağa doğum sinyalleri verilmiş olunur. Ancak kısraclar doğumu ortamdaki stres faktörlerine göre erteleyebilirler. Bu sebeple doğum anında kısraclarda stres oluşturabilecek her şeyden kaçınılmalıdır. Kısraclarda gebelik süresi normalde 330-360 gün arasında olup, 300-330 günler arasında gerçekleşen doğumlar prematüre doğum olarak adlandırılırken 365-400 gün arasında gerçekleşen doğumlar geç doğum olarak adlandırılmaktadır. Doğum genital organların ve pelvik kanalın doğuma hazırlanması ile başlayıp, fetüsün çıkışı ve yavru zarlarının atılması sürecini kapsayan fizyolojik bir durumdur (Card ve Hillman, 1993; Christensen, 2011). Kısraclar, ortamın sessiz ve sakin olmasından dolayı, doğumlarını %85 oranında gecenin geç saatlerinde (23:00-04:00 saatleri arasında) yaparlar (Threlfall, 1997). Doğum 3 aşamada gerçekleşir. Birinci aşama yarım saat ile dört saat arasında değişmektedir. Daha önce birçok kez doğum yapmış yaşlı kısraclarda doğumun ilk aşaması, ilk kez doğum yapacak olan kısraclara göre daha kısadır. Doğumun klinik tablosunun gözlemlendiği bu aşamada tipik sancı bulguları görülür. Kısrağın solunum sayısı artar, boks içinde gezinir, kuyruğunu havada tutar, ön ayakları ile yeri eşeler, burnuyla karnına dokunur, yatar debelenir ve ayrıca terlemeler de görülür. Bazı olgularda memelerden süt akar, kısa kısa idrar yapmalar ve dışkılamalar doğumun ilk aşamasının bulgularındandır (Youngquist, 1986). Doğumun ilk aşaması uterus kontraksiyonlarının başlamasından serviksin tamamen açılmasına kadar sürer. Bu aşamada uterus kontraksiyonları ile yavrunun doğum kanalına uygun giriş pozisyonu alması sağlanır. Kısraclardaki bu kasılmalarla fetüs servikse doğru itilir. Fetüsün baskısı ve hormonal mekanizmalar sonucu serviks yumuşamaya ve açılmaya başlar (Card ve Hillman, 1993; Yıldız ve Zonturlu, 2015). Fetüsün uygun pozisyon alıp doğum kanalına girmediği durumlarda, kısraclar yerde yatıp yuvarlanarak fetüsün doğum kanalına girmesi için debelenirler. Bazı kısraclarda yavru

uygun pozisyon almadığı için doğumun birinci aşaması günlerce sürebilir. Serviksin tamamen açılması ve yavrunun doğum kanalına girmesi ile doğumun birinci aşaması bitmiş olur (Youngquist, 1986). Fetüsü gebelik boyunca anne karnındayken dışardan gelecek darbelere karşı koruyan ve uterus içerisinde rahat hareket etmesini sağlayan, içlerinde sıvı bulunan keseler vardır. En dıştaki kese olan allantois kesesi, yavrunun da içerisinde olduğu amniyon kesesini sarar. Allantoik zar doğumun başlamasıyla yırtılır ve allantoik sıvı vulvadan dışarı akar. Fetal idrar olarak da bilinen ortalama 8-15 litre, sarı renkteki allantoik sıvı, ayrıca doğum kanalını kayganlaştırarak doğumun rahat gerçekleşmesini de sağlar (Christensen, 2011). Bazı patolojik durumlarda koryoallantoik zar yırtılmamış bir şekilde gelmesi, halk arasında kırmızı kese olarak adlandırılan prematüre plasenta ayrılmasıdır. Bu tip olgularda vulva dudakları arasında kırmızı renkte kadifemsi yapıdaki kese çok belirgin bir şekilde dikkati çeker. Kırmızı kesede müdehale edilmez ise, plasenta uterustan ayrıldığı için yavruya oksijen ulaşmaz ve yavru hipoksiden kaybedilir. Yetiştiriciler bu tip vakalarda dikkatli ve hızlı olmalıdırlar, doğum ekibi hemen kırmızı keseyi yırtıp yavrunun nefes almasını sağlamalıdır (Blanchard ve ark. 2003). Doğumun ikinci aşaması allantoik zarın yırtılması ile başlar ve yavrunun doğum kanalından dışarı çıkması ile sonlanır. Koryoallantoik kesenin yırtılmasının ardından, beş dakika içerisinde amniyon kesesi vulva dudaklarından sarkmaya başlar. Kısraklar genellikle sağ veya sol yanlarına yatarak doğumlarını gerçekleştirirler. Bazı durumlarda tayın rahat çıkması adına ara ara sırtüstü pozisyonda da yatarlar. Bazı kısraklar ayakta doğum yapabilirler. Bu tip doğumlarda dikkatli olunması gerekmektedir. Çünkü ayakta gerçekleşen doğumlarda, ilk olarak tay kafa üstü yere düşüp kafa travması yaşayabilir ayrıca göbek kordonunun tayın karın duvarına yakın yerden kopmasıyla karşılaşılacak kan kaybı durumları da gözlenebilmektedir. (Card ve Hillman, 1993; Blanchard ve ark. 2003). Doğumun ikinci aşaması normalde kısadır ve yaklaşık yarım saat sürer. Yarım saat içerisinde gerçekleşmeyen doğumlar güç doğum yönünden değerlendirilmeye alınmalıdır. Kısraklarda doğumun kolay ve rahat gerçekleşmesi, kısrağın doğum kanalının yeteri kadar geniş olmasına, fetüsün iriliğine ve geliş pozisyonuna bağlıdır. Doğumda yavrunun normal gelişi, longitidüal anteriyör presentasyonda, dorsosakral pozisyonda ve fetüsün başı burun ucuyla birlikte uzanmış bir biçimde ön bacakların üzerinde gelir. Kısaca normal doğum pozisyonu, yavrunun ön kısmından, vücudu uzunlamasına olarak doğum kanalına girdiği, başın ön karpal eklemlerinin üzerinde vulva dudaklarından uzunlamasına bir şekilde çıktığı pozisyonudur.

Doğumun ikinci aşamasının yarım saati aştığı durumlar, genellikle yavrunun geliş pozisyonunun uygunsuzluğundan dolayı şekillenir. Karnındaki yavrunun uygun doğum pozisyonu alabilmesi için kısrağın defalarca yatıp kendi etrafında yuvarlanır. Takip altına alınması gereken bu tip vakalarda çok geç kalınmadan doğuma müdahale edilmesi hem tay hem de kısrağın sağlığı açısından hayati önem taşır (Card ve Hillman, 1993; Blanchard ve ark. 2003; Christensen, 2011). Normal bir doğum sonrasında, kısrağın yeterince soluklandıktan sonra tayını koklamaya ve yalayarak kurulamaya başlar. Kısrağın özellikle tayın ağız ve burun kısımlarını yalaması, doğum sıvılarının tayın solunum yolundan uzaklaştırılmasına katkı sağlar. Böylelikle kısrağın yaptığı bu hareketle, doğum sıvılarının tayın nefes almasıyla akciğerlerine kaçmasını engellemiş olur. Ayrıca tayın omurlarını boylu boyunca yalayarak da tayda sinirsel uyarımları tetikler ve tayı hareket etmeye-kalkmaya teşvik eder (Card ve Hillman, 1993). Tayın tamamen doğum kanalından çıkmasının ardından doğumun ikinci aşaması bitmiş, üçüncü aşamaya geçilmiş olunur. Doğumun üçüncü aşaması da birinci aşaması gibi kısrağın huzursuzluklara ve yatıp kalkıp debelenmelere sebebiyet verebilir. Doğumun üçüncü aşamasında ise, fetüsün uterustan çıkışını sağlayan uterus kontraksiyonları bu kez yavru zarlarının atılması için devreye girer. Güçlü miyometriyal kontraksiyonlar sağlıklı kısraklarda ortalama 30 dakika ile 3 saat (Akar, 2012) içerisinde yavru zarlarının uterustan atılmasını sağlar (Blanchard ve ark. 2003). Kısraklarda doğumdan sonraki 3 saat içerisinde yavru zarlarının atılmaması durumu doğum sonrası problemlerden sayılmaktadır ve bu durum kısraklarda %2-15 oranında gözlemlenmektedir (Akar, 2012).

2.5.1. Kolostrum

Embriyonik dönemde ektoderm ve mezoderm tabakalarından köken alan meme bezleri, erken fetal dönemlerde gelişimine devam eder. Pubertada hormonal değişimlerin etkileriyle meme bezlerindeki gelişim hızlanır, meme bezlerindeki gelişim doğum sonrası ve laktasyon dönemlerinde de devam eder (Özyurtlu ve Doğruer, 2016). Doğumun son haftalarında meme bezlerindeki büyümeler doğumun yaklaştığının sinyallerinden birisidir. Kısrağın meme başlarında görülen süt incisi diye tabir edilen, meme başına yapışmış şeklindeki kolostrum damlasının görülmesi doğumun 1-4 gün içerisinde gerçekleşebileceğinin habercisidir (Blanchard ve ark. 2003). Kısrağın kolostrumu, meme bezlerinde östrojen ve progesteronun etkisiyle doğumun son 2-3 haftasında üretilmektedir (Jeffcott, 1974). Kolostrum karbonhidratlar, proteinler, yağlar

ve elektrolitlerden zengin, yoğun kıvamlı, yapışkan ve sarımsı renktedir (Erk ve ark. 1972). Kısıraklardaki plasenta yapısı epiteliyokoryal olduğundan, büyük moleküller olan antikorların gebelik döneminde yavruya geçişi söz konusu değildir. Dolayısıyla taylar çok düşük düzeyde esansiyel gammaglobulinlere sahip olarak doğarlar ve bu durum savunmayı sağlayacak bir immun yanıtı oluşturmamaktadır (Vivrette, 2001; Chuceri ve ark. 2010). Bu sebeple taylarda primer immun yanıtın gelişmesine kadar geçecek olan yaklaşık 2 haftalık süreçte, kolostrumdan alacakları antikorlar önemlidir. Kolostrumun neonatal taylarda, hem pasif bağışıklığın oluşmasını hem de sindirim sisteminin gelişimini sağladığı bilinmektedir (Le Jan, 1996). Tayların bağışıklık düzeylerinin belirlenmesinde immunglobülinlerin düzeyine bakılır. Çoğunluğunu IgG nin oluşturduğu immunglobülinlerin ölçümüne IgG ölçümü denmektedir. IgG seviyesinin neonatal dönemde belirlenmesi, taylardaki pasif bağışıklık hakkında bilgi verici olmaktadır. Taylarda 24 saatlik yaştan sonra kan serumlarındaki IgG seviyeleri, 400 mg/dL'den az olduğunda pasif immun transfer yetersizliği, 400-800 mg/dL arasında kısmi pasif immun transfer yetersizliği ve 800 mg/dL üzerinde olduğunda ise yeterli pasif bağışıklığın var olduğu anlaşılmaktadır (Kohn ve ark. 1989; Le Blanc ve ark. 1992; Giguere ve Polkers, 2005). Taylarda serum IgG ölçümleri için birçok metod bulunmaktadır. IgG ölçüm metodları, çinko sülfat turbidite, tek radial immunodifüzyon, turbidoimmuno radiometrik assay, gluteraldehide koagülasyon, enzim immunoassay (ELISA), latex aglutinasyon, total plazma protein (TPP) konsantrasyonu ve serum globulin (sGlob) konsantrasyonu ölçümüdür (Hurcombe ve ark. 2012). Kolostrumun kalitesi pasif bağışıklığın oluşmasında önemli bir etkidir. Kolostrum kalitesi kolostrometreler ve Brix refraktometresi ile ölçülebilmektedir. Sahada kolay kullanımı, kolaylıkla tekrarlanabilirliği ve kesinliği sebebiyle Brix refraktometresi kolostrometreye göre daha çok tercih edilmektedir. Brix refraktometresine göre kolostrum kalitesi Tablo 1'de belirtilmiştir (Cash, 1999; McCue, 2018).

Tablo 1: Kolostrum kalitesinin BRM ile değerlendirilmesi (Cash, 1999).

<u>BRM (%)</u>	<u>Kolostrum Kalitesi</u>
<10-15	Zayıf
15-20	Sınırdan
20-30	Yeterli
>30	Çok iyi

2.6. Atlarda Doğmasal Anomaliler

Genel olarak gelişme anomalileri ve patolojik fetüs olarak sınıflandırılan fetal acaibatlar, atlarda nadir olarak gözlemlenmektedir. Kısıraklarda patolojik fetüs olarak adlandırılacak yavruların gebeliklerinin devam etmedikleri, erken dönemde embriyonik ölümlerle gebelik kaybı olarak sonuçlandığı düşünülmektedir. Kısıraklarda %3-4 olarak tahmin edilen doğmasal anomaliler, kısırakların ırkları ve yetiştirildikleri bölgeler (Leipold ve Dennis, 1993) gibi birçok değişkenden dolayı gözlemlenebilmektedir (Güvenç ve Tekeli, 2015). Embriyolardaki genetik kusurlar, ileri derecede gelişim sorunlarına yol açarak kısırak gebeliklerinin erken dönemde sonlanmasına yol açmaktadır ve bu durumun da atlarda fetal anomali görülmesinin enderliğinin başlıca sebebi olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca kısırak gebeliklerinin % 3-7,6'sı fetal anomalili sayılırken, kısıraklarda gözlemlenen abortus vakalarının toplamının % 8,5-10 kadarı ise bu fetal anomalilerden dolayı kaynaklandığı vurgulanmıştır. Kardiyak anomali, distrofik kondropati, hidrosefali, ensefalit, meningoensefalosel, mikroftalmi, kraniyofasiyal malformasyonlar ve umbilikal fitik atlarda karşılaşılan kongenital gelişim problemlerindendir (Güvenç ve Tekeli, 2015). Beynin ventrikuluslarında ve beyin zarları arasında çeşitli sebeplerden dolayı normalden fazla miktarda sıvı toplanması hidrosefali olarak tanımlanmaktadır (Erk ve ark. 1972). Crowe ve Swerczek (1985), yaptıkları çalışmalarında 602 vakanın 18'inde hidrosefali tespit etmiş ve bu çalışmalarıyla atlarda hidrosefalinin %3 oranında görüldüğünü bildirmişlerdir. Sipma ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, son yıllarda hidrosefali olgularının at ırkları arasında Friesian atlarında daha sık karşılaşıldığı, bunun sebebinin ise hem Friesian ırkı atların gen havuzlarının sınırlı olması, hem de otozomal bir genetik mutasyon sonucu şekillendiği düşünülen juguler foramenin darlığından kaynaklandığını ileri sürmektedirler (Sipma ve ark. 2013). Sonrasında Ducro ve arkadaşları, 2015 yılında yaptıkları çalışmayla Friesian atlarında hidrosefalinin, B3GALNT2 geninin mutasyonu sonucunda otozomal resesif kalıtsal olduğunu bildirmişlerdir (Ducro ve ark. 2015). Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'daki veteriner hastanelerindeki toplam 137.717 tay doğumlarından, 6.455'inin kongenital defektli olduğu (%17,5), en çok kriptorşidizm, tendogen kontraktül ve patellar luksasyonlu tayların gözlemlendiği bildirilmiştir (Leipold ve Dennis, 1993). Bindokuzyüzyetmiş ile 1982 yılları arasında Kentucky'de 608 tayın anomaliler açısından

taranmasıyla, tendojen kontraktül (%33,2), çoklu defektler (%5,3), mikroftalmi (%4,6), kraniofasial defektler (%3,5), umbilikal defektler (%3,5) ve hidrosefalus (%3) gözlemlenmiştir (Leipold ve Dennis, 1993). Atlarda doğmasal oftalmik anomalilerin görülme sıklığı düşüktür. Nispeten yaygın gözlemlenen oftalmik anomaliler ise katarakt ve mikroftalmidir. Safkan İngiliz kısıraklarda kalıtsal olan entropion ise prematüre veya dehidre kalmış taylarda gözlemlenebilen bir başka oftalmik anomalidir (Barsotti ve ark. 2012). Kuyruk, sakrum ve bel omurlarının eksikliğiyle bilinen perosomus elumbus ve vücudunun çeşitli bölgeleriyle birbirlerine yapışmış halde olan ve ikili acaibat olarak adlandırılan anomalilikler her ne kadar ruminantlarda gözlemlense de (Erk ve ark. 1972) bu güne kadar akademik olarak atlarda bildirilmiş bir vaka bulunmamaktadır. Kolumna vertabralisin değişen doğrultusu neticesinde sacrum, kalça kemikleri ve arka bacakların öne doğru geldiği (Kılıçarslan, 1999), göğüs ve karın boşluklarının tamamen kapanmaması sebebiyle bütün iç organların dışarda, amniyon sıvısının içerisinde yüzmesiyle karakterize olan shistosoma reflexum (Erk ve ark. 1972) olarak adlandırılan fetal gelişim anomalisine atlarda ender de olsa rastlanmaktadır (Güvenç ve Tekeli, 2015). Bir diğer congenital gelişim anomali olarak tanımlanan kontraktüller (Erk ve ark. 1972), kısıraklarda çoğu zaman güç doğumlara sebep olan fetal malformasyonlardır. Atlarda baş-boyun tortikolisi, skoliyozis ve ekstremitte kontraktürleri sık karşılaşılan kongenital defektlerdendir (Güvenç ve Tekeli, 2015). Taylarda gözlemlenen bu kontraktüllerin fetal gelişim döneminde uterus pozisyonundan kaynaklandığı, ayrıca annenin beslenme yetersizlikleri ve gebelik döneminde geçirdiği bir takım hastalıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (Güvenç ve Tekeli, 2015).

2.7. Kan Parametreleri

Hematolojik ve serum biyokimyasal analizleri atlarda metabolik durumun yorumlanmasında, hastalıkların teşhisinde ve tedavinin seyrinin takibinde aktif olarak kullanılmaktadır. Her tür için özel referans aralıkları olan biyokimyasal parametreler, aynı türün farklı yaş gruplarında da değişiklik gösterebilmektedir (Gurgoze ve Icen, 2010; Miknienė ve ark. 2014). Örneğin Gurgoze ve Icen'in yapmış oldukları çalışmada, safkan arap taylarında alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin, fosfor (P) seviyeleri ileri yaştaki arap kısıraklara göre yüksek iken, blood urea nitrogen (BUN), kreatin, total protein, total bilirubin ve kalsiyum (Ca) seviyelerini ise düşük bulmuşlardır (Gurgoze ve Icen, 2010). Gebelik dönemlerinde hayvanlardaki fizyolojik ve hormonal değişiklikler,

metabolizmalarını önemli ölçüde etkilemektedir (Milinković-Tur ve ark. 2005; Bazzano ve ark. 2014). Laktasyonda ve gebelik döneminde kan hematolojik ve biyokimyasal parametreleri gebe olmayanlarla farklı referans aralığındadır (Bonelli ve ark. 2016; Milinković-Tur ve ark. 2005). Vincze ve ark. yaptıkları çalışmada gebelik döneminde kısıraklarda bir çok biyokimyasal parametrelerin fetal yaş ile birlikte değişim gösterdiklerini vurgulamışlardır (Vincze ve ark. 2015a). Takahiro ve Ishii, gebe kısıraklarda kırmızı kan hücreleri (RBC), hemoglobin (Hb), hemotokrit (Ht), ortalama hücresel hacim (MCV), eritrosit başına düşen ortalama hemoglobin miktarı (MCH) ve ortalama korpusküler hemeoglobin miktarı (MCHC) değerlerinin doğum öncesinde ve sonrasında herhangi bir değişime uğramadıklarını, beyaz kan hücrelerinin (WBC) ise doğumda yükseldiğini ancak lenfositlerin önemli ölçüde azaldığını vurgulamışlardır (Takahiro ve Ishii, 2012).

2.7.1. Aspartat Aminotransferaz (AST)

Aspartat aminotransferaz (AST), karaciğerde yüksek aktivasyonu olan, birçok doku ve organda bulunan (Zimmerman ve ark. 1968; Milinkovic-Tur ve ark., 2005), klinik pratikte başta karaciğer harabiyetini ölçmek için kullanılan bir enzimdir (Stockham, 1995; Meyer ve Harvey, 1998; Duman ve Erden, 2004). Tür, ırk ve yaşın dışında AST aktivitesi, egzersizler ile kas aktivitesinin bir sonucu olarak da etkilenebilir (Weigbert ve ark. 1980). Atlarda AST aktivitesi diğer hayvanlardan çok daha yüksek seyretmektedir (Cornelius ve ark. 1958). Weigbert ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, idman yapan atların AST değerlerinin istirahat halindeki atlara oranla % 60 daha fazla aktiviteye sahip olduğunu vurgulamaktadırlar (Weigbert ve ark. 1980). Hipoksi, siroz, nekroz, neoplazi, lipidozis, karbon tetraklorür zehirlenmesi, demir zehirlenmesi, travma, rabdomyolizis ve tetanoz antitoksinleri ile ilişkili patolojik durum bozukluklarında AST yükselmesi gözlemlenirken, aynı zamanda anestezi sonrası atlarda (Steffey ve ark. 1993) şekillenebilen karaciğer hasarı ve miyopati sonrası da AST değerinde yükselme gözlemlenir (Thomson ve ark. 1977; Murray, 1985; Lessard ve ark. 1986; Bernard ve Divers, 1989; West, 1989; Valberg ve ark. 1993; Messer ve Johnson, 1994). gebe kısıraklarda AST değerlerinin fetal yaş ile negatif bir korelasyon sergilediğini Vincze ve ark. (2015a) yaptıkları çalışmalarında bildirmişlerdir. Takahiro ve Ishii, AST değerinin gebe kısıraklarda doğum sırasında yükseldiğini ve doğumdan sonra yavaşça azaldığını yaptıkları çalışmalarında vurgulamışlardır (Takahiro ve Ishii, 2012). Mariella

ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, AST değerinin, gebe kısırakların serumunda doğumdan önceki onuncu günde, laktasyonda olmayan boş kısıraklarınkinden anlamlı derecede düşük seviyede olduğunu belirtmişlerdir (Mariella ve ark. 2014). Milinković-Tur ve ark. gebe kısıraklarda yapmış oldukları çalışmalarında, gebeliğin üç trimesteri ve erken laktasyon döneminde serum AST değerlerini incelemiş ve gebeliğin son trimesterinde AST değerini anlamlı düzeyde düşük bulduklarını ifade etmişlerdir (Milinković-Tur ve ark. 2005).

2.7.2. Gamma Glutamil Transferaz (GGT)

Bakterilerden memelilere kadar geniş bir skalada gözlemlenen gamma glutamil transferaz (GGT), hücre membranlarının dış yüzeylerinde bulunarak hücre dışı aktivasyon sergileyen bir enzimdir (Tate ve Meister, 1976; Storozhenko ve ark. 2002; Okada ve ark. 2006). Yüksek seviyelerde böbreklerde bulunuyor olmasına karşın, serumda bulunan GGT enzimi hepatobiliyer sistemden dolayıdır. Yaşa ve cinsiyete bağlı değişimler sergileyen serum GGT seviyesi, klinik olarak hayvanlarda karaciğer disfonksiyonun bir belirteci olarak kullanılmaktadır (West, 1989; Kramer ve Hoffman, 1997; Whitfield, 2001; Emdin ve ark. 2007). Mikniene ve ark. ile Kaneko ve ark. yapmış oldukları çalışmalarında yaşlı atlarda GGT referans aralıklarının genç atlara göre yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Kaneko ve ark. 1997; Mikniene ve ark. 2014). Serum GGT düzeylerindeki artışlar şeker hastalığı, obezite ve konjestif kalp yetmezlikleri ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca böbrek hastalıklarının klinik tanısında da GGT düzeylerindeki artışlar değerlendirilmektedir (Braun ve ark. 1983; Skinner ve ark. 1984; Karlson ve ark. 2000; Arkkila ve ark. 2001; Şekeroğlu ve ark. 2005; Lee ve ark. 2007). Vincze ve arkadaşları gebe kısıraklarda yaptıkları bir çalışmada, fetal yaş ile maternal serum GGT düzeylerinin pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (Vincze ve ark. 2015a). Takahiro ve Ishii, GGT değerinin gebe kısıraklarda doğum sırasında yükseldiğini ve doğumdan sonra yavaşça azaldığını yaptıkları çalışmalarında vurgulamışlardır (Takahiro ve Ishii, 2012). Mariella ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, gebe kısıraklarda serum GGT düzeylerinin doğumda ve doğumdan önceki onuncu günde diğer örnekleme zamanlarına (T-20: Doğumdan 20 gün öncesi; TP: Doğumda; T+7: Doğumdan yedi gün sonra; Kontrol: Laktasyonda olmayan boş kısıraklar) göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Mariella ve ark. 2014). Milinković-Tur ve ark. gebe kısıraklarda yapmış oldukları çalışmalarında, gebeliğin üç trimesteri ve erken laktasyon döneminde serum

GGT değerlerini incelemiş ve hiçbir grupta istatistiksel olarak bir fark görmediklerini ifade etmişlerdir (Milinković-Tur ve ark. 2005).

2.7.3. Alfa-Fetoprotein (AFP)

2.7.3.1. Alfa-Fetoprotein'in Biyolojik Özellikleri

Bergstrand ve Czar tarafından ilk kez 1956 yılında fetal bir protein olarak tanımlanan, insan alfa-fetoproteininin molekül ağırlığı ortalama 69.000 (65.000-72.000) dalton olarak (Milunsky, 1986) tespit edilmiş ve Gitlin ve Boesman, Masopust ve ark., Zizkovsky ve Masopust, gibi bilim insanları tarafından da, insanların dışında diğer memeli türlerinde de var olduğu bildirmiştir (Gitlin ve Boesman, 1967; Zizkovsky ve Masopust, 1974). Fetal serumun (pH 8,6)'da elektroforezinde, serum albümininden yavaşken alfa-1-globulininden daha hızlı göç ettiğinin saptanmış olması ve alfa globülinlerin bölgesinde bulunması sebebiyle bu fetal proteine “alfa-fetoprotein-AFP”denilmiştir (Bergstrand ve Czar, 1956; Masopust ve ark.1971). Karbonhidrat ve % 3-4 oranında sialik asit içeren AFP, glikoprotein yapıda olup tek polipeptid zincirinden oluşur. Aminoasit dizilimi ile özellikleri bakımından albümine benzerlik gösteren AFP galaktoz içermemektedir. Geni 4 no'lu kromozomun q kolu üzerinde bulunan AFP, fetüse özgü olarak erken fetal hayatta dolaşımda en fazla bulunan proteindir ve fetal serum globülinlerinin % 90'ını oluşturur (Milunsky ve Alpert, 1974). Kopulasyondan 29 gün sonra fetal serumda belirlenecek düzeylere ulaşan AFP, başlıca yolk kesesi ve fetal karaciğerden sentezlenirken, çok düşük miktarlarda olsa da fetal gastrointestinal sistem, böbrekler ve plasentadan da sentezlendiği araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Milunsky ve Alpert, 1974). Atlarda AFP'nin ağırlığı, McDowell ve ark. (1995) tarafından, 68,350 dalton olduğu bildirilmiştir. AFP kısırlarda da, erken gebelik dönemlerinde konseptus tarafından yüksek oranda salgılanmaktadır (Simpson ve ark. 2000). AFP'nin başlıca iki izomeri bulunmaktadır. Bunlar konkavali-A bağlayan ve bağlamayan izomerlerdir. Bütün AFP lerin %16-19'luk kısmını oluşturan, yolk kesesinden sentezlenen AFP konvakalin-A'yı bağlamayan izomerdir. Otuziki ila otuşbeş günlük gebelikte, yolk kesesinden ve fetal karaciğerden neredeyse birbirine eşit düzeyde AFP sentezlenir (Gitlin ve Pericelli, 1970). Fetal karaciğer AFP'nin yanı sıra, alfa 1 antitripsin, prealbumin, albümin, alfa 2 makroglobulin, C1 esterase inhibitör, hemopeksin, transferin ve betalipoprotein gibi birçok plazma proteinleri sentez eder. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fetal karaciğer AFP'nin başlıca sentezlendiği yer olur (Gitlin ve

Biasucci, 1969). Yapılan çalışmalar memelilerde amniyotik ve allantoik sıvılarda da gebelik boyunca bulunan AFP nin önemli bir protein olduğunu savunmaktadır (Okano ve ark. 1978; Smith ve ark. 1979; Luft ve ark. 1984; Deutsch, 1991).

2.7.3.2. Alfa-Fetoprotein Fonksiyonu

Fetüs açısından fonksiyonunun tam olarak ne olduğu bilinmemesine karşın, AFP'nin albümine benzer fizik ve kimyasal özellikleri olması, araştırmacılar tarafından onkotik basıncın düzenlenmesinde bir rol sahibi olduğu kanaati kabul görmüştür (Wald ve ark. 1974; Milunsky, 1986; Haddow, 1990; Thomas ve Blakemore, 1990). Aynı zamanda, Uriel ve Swartz'ın yaptıkları çalışmada AFP'nin östron ve 17-beta-östradiol'ü bağladığı ve söz konusu bu hormonların plazma içerisinde transportunda rol oynadığını vurgulamışlardır (Gitlin ve Boesman, 1966; Uriel ve ark. 1972; Swartz ve ark. 1974). Ayrıca anti-oksidatif faaliyetlerde etkili olan (Peck ve ark. 1978; Mizejewski, 1995; Gabant ve ark. 2002; De Mees ve ark. 2006) AFP'nin, yeni doğan insanlarda immünolojik gelişimde önemli rollere sahip olduğu bildirilmiştir (Yılmaz, 2005).

2.7.3.3. Maternal Serum Alfa-Fetoprotein (MSAFP)

Maternal kana AFP geçişi, %75-90 oranında transplasental diffüzyon ile olurken % 6-10 oranında da amniyotik sıvıdan amniyon zarı diffüzyonu ile olmaktadır (Thomas ve Blakemore, 1990). Maternal serum alfa-fetoprotein (MSAFP) düzeyi fetal serum alfa-fetoprotein (FSAFP) ile doğru orantılıdır. Fetüsten anneye geçen AFP miktarı ise başlıca, fetomaternal bariyerin permeabilitesi, plasentanın büyüklüğü ve fetal AFP konsantrasyonuna bağlıdır. Temel üretim kaynağı fetüs olduğundan, ikiz gebelikte artan fetal salınım ile MSAFP düzeyinde neredeyse iki katı bir artış gözlemlenir (Yılmaz, 2005). Gebe olmayan kadın serumlarında, düzeyleri neredeyse ölçülemeyecek kadar az olan AFP gebe kadınlarda gebeliğin 7. haftasından sonra artar, 28-32. haftalar arasında en yüksek seviyeye ulaşır ve sonrasında giderek azalır (Purves ve Geddes, 1972; Rouslahti ve Seppala, 1972; Seppala ve Rouslahti, 1972). Ayrıca sebebi tam olarak açıklanmamasına rağmen, siyah ırk gebe kadınlarda ikinci trimester MSAFP değerinin her gebelik haftası için % 22-51 daha yüksek olduğu da bildirilmiştir (Haddow, 1990; Greenberg ve ark. 1983; Kronquist ve ark. 1990; Crandall ve ark. 1983). Postpartum dördüncü haftanın sonrasında AFP'nin maternal kandaki seviyesi ya tamamen kaybolur ya da normal yetişkin insanlarda olduğu gibi çok düşük konsantrasyonlarda seyrederek (Lamerz ve Fateh-Moghadam, 1975). İnsan jinekolojisinde, gebeliğin ikinci trimester

üçlü tarama testinde ölçümü yapılan MSAFP düzeyi, gebeliklerin risk durumları ve fetal anomaliler hakkında hekimlere bilgi vermektedir. Maternal serum AFP düzeyindeki artışlar başlıca fetal ve neoplastik oluşumlar sonucu gözlemlenirken, plasental ve maternal kaynaklı bir artış da gözlemlenebilmektedir. Özellikle karaciğer dokusu kaynaklı karsinomlarda, hepatitte ve sirozda karaciğer kaynaklı bir AFP artışı gözlemlenmektedir (Lamerz ve Fateh-Moghadam, 1975). Fetal kaynaklı artış ikiz/çoğul gebeliklerde, fetal tümörlerde, fetal anomaliler ve fetal ölümlerde şekillenirken, maternal kaynaklı artış ise tümöral hastalıklar, endojen biyolojik değişiklikler, karaciğer metastazik tümörleri ve hepatit gibi durumlarda gözlemlenir. Plasental kaynaklı artışlar ise başlıca plasenta defektleri, hemanjiom, anormal lokalizasyonlar (ektopik gebelikler) ve prematüriteden kaynaklanmaktadır (Yılmaz, 2005). Yapılan çalışmalarla, kısıraklarda deneysel olarak gebeliğin son trimesterinde indüklenen plasentitis vakalarında, MSAFP konsantrasyonlarının sağlıklı gebeliklere oranla yüksek olduğu ispat edilmiştir (Canisso, 2014; Canisso ve ark. 2015; Vincze ve ark. 2015b; Vincze ve ark. 2016; Vincze ve ark. 2018). Ayrıca Vincze ve ark. 2016 yılında yapmış oldukları çalışmalarında, kısıraklarda ikiz gebeliklerde AFP düzeylerinin tek gebeliklere oranla yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır (Vincze ve ark. 2016). Atlarda AFP, neonatal tay serumunda, maternal serumda, göbek kordonu kanında ve fetal sıvılarda ölçülmüştür (Canisso, 2014; Canisso ve ark. 2015; Vincze ve ark. 2015b; Vincze ve ark. 2016; Vincze ve ark. 2018).

2.7.3.4. Alfa-Fetoprotein'in Ölçüm Yöntemleri

AFP ölçümü için birçok yöntem kullanılmıştır. Bu yöntemlerden, Mancini Radyal İmmunodifüzyon metodu, Laurell Elektroimmunoassay metodu ve Çapraz İmmunoelektroforez metodu ile yalnızca amniyotik sıvıdaki AFP değeri ölçülmektedir. Bindokuzyüzyetmişbir yılında Rouslahti ve Seppala fetal ve maternal serumda AFP tayini yapabilen (Rouslahti ve Seppala, 1971; Rouslahti ve Seppala, 1972), immundifüzyon yöntemlerinden 10.000 kat daha hassas olan radioimmunoassay metodunu (RIA) geliştirmişlerdir (Rouslahti ve Seppala, 1972; Seppala ve Rouslahti, 1972). Vincze ve ark. 2015 yılında yaptıkları çalışmalarında, tür spesifik ticari Enzyme Linkes İmuunosorbent Assay (ELİSA) kiti kullanarak (ELISA for Afp Species: Equus Caballus; Equine; MybioSource Ltd., San Diego, CA, USA) atlarda sağlıklı gebelik ve gebelik kayıplarında AFP oranlarını ölçmüşlerdir (Vincze ve ark. 2015b). Günümüzde tür spesifik ticari

kitlerin artması ile Enzyme Linked İmmunosorbent Assay (ELISA) ile AFP ölçümü pratikte aktif kullanım alanı bulmuştur.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Hayvan materyalini Türkiye Jokey Kulübü Karacabey Pansiyon Harasında daimi bulunan safkan 66 adet İngiliz kısırak oluşturmaktadır. Harada bulunan kısıraklara düzenli olarak iç-dış paraziter ilaçlama ve aşı (İnfluenza, Tetanoz, EHV-1 ve 4) takip programları uygulanmaktadır. Çalışmaya dahil edilen kısıraklar klinik bakıda herhangi bir hastalık durumu olmayan ve düzenli sıklık aktivite gösterip 2019 yılının resmi aşım sezonu içerisinde (15 Şubat-30 Haziran) harada gebe bırakılan kısıraklar arasından rastgele olarak seçilmişlerdir. Kısırakların vücut kondüsyon skorları 5-6 (Vücut Kondüsyon Skoru Kartı, Kentucky Equine Research, USA) arasındaydı ve yaşları ortalaması $10,71 \pm 0,47$ 'dir. Tüm kısıraklar bireysel localı (3,5m×3,5m) tavlalarda bulunmakta, aynı zamanda kısırakların gün içerisinde (ortalama 8-9 saat) padoklarda gezinmesi sağlanmaktadır. Beslenmeleri günde üç kere (sabah 06:00, öğleden sonra 15:00 ve akşam 23:00) her öğünde 3,5-4 kg kesif yem (50 kg yulaf yemleme zamanından beş saat öncesinde ısıtılarak bekletilip, sonrasında 15 kg arpa ezmesi, 12 kg soya fasülyesi ile birlikte bir karışım hazırlanmaktadır) ve kaba yem (yonca ve çayır otu) ile yapılmakta, *ad libitum* taze su tüketimi yapması sağlanmaktadır. Kısırakların hepsine aynı tip beslenme programı uygulanıp, aynı düzende padoklara salınmaktadır. Çalışmadaki kısırakların çalışmaya dahil oldukları zamandaki laktasyon durumları ve önceki yıllara ait doğum sayıları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Kısırakların Doğum Sayısı ve Laktasyon Bilgileri.

No.	D.S.	L.	No.	D.S.	L.	No.	D.S.	L.
#1	1	+	#23	2	-	#45	7	+
#2	2	+	#24	4	+	#46	1	+
#3	2	+	#25	11	+	#47	6	+
#4	3	-	#26	2	-	#48	6	+
#5	5	+	#27	0	-	#49	2	+
#6	1	+	#28	4	+	#50	1	+
#7	2	+	#29	9	+	#51	3	+
#8	6	+	#30	7	+	#52	3	-
#9	3	+	#31	7	-	#53	10	+
#10	1	-	#32	1	+	#54	2	+

#11	6	+	#33	6	+	#55	9	-
#12	4	+	#34	5	+	#56	0	-
#13	7	+	#35	3	+	#57	7	+
#14	9	+	#36	7	+	#58	0	-
#15	3	+	#37	0	-	#59	7	+
#16	5	+	#38	1	+	#60	3	+
#17	12	+	#39	8	+	#61	1	+
#18	4	+	#40	3	+	#62	1	+
#19	0	-	#41	3	-	#63	2	+
#20	7	-	#42	8	+	#64	3	-
#21	2	+	#43	2	+	#65	7	+
#22	2	+	#44	0	-	#66	7	+

3.2. Yöntem

Çalışmaya dahil edilen tüm kısırakların seksüel siklusları düzenli olarak transrektal ultrasonografi ile takip edilmiş ve herhangi bir probleme sahip olup olmadığı tespit edilmiştir. Aşıma uygun olan kısıraklar doğal aşım yöntemi ile çiftleştirilmiştir. Kısırakların gebelik teşhisleri ovulasyondan 14-16 gün sonra B-Mod'da 7,5 Mhz'lik frekansta linear proba yapılan transrektal ultrasonografi (Sonosite EDGE II Ultrasound) ile yapılmıştır. Her bir kısırak için ovulasyon anı gebeliğin sıfırıncı günü olarak kabul edilmiş, ovulasyon sonrası 14-16. günlerde gebeliğin ilk teşhis muayenesi olan kontrol 1 (K1)' de çalışmaya dahil edilen kısırakların ilk kan numuneleri alınmıştır. Sonrasında her ay bir numune olacak şekilde, gebeliği sorunsuz devam eden kısıraklar için onbir ay boyunca K1 numunesi ile birlikte toplamda kısırak başına 12 kan numunesi alınmıştır. Herhangi bir sebeple gebeliğin sonlanması gibi gebelik patolojileri ile karşılaşılan kısıraklardan ise, patolojik durum gözlenene kadar ayda bir kere kan örnekleme yapılmaya devam edilmiştir.

Alınan kan serumu örnekleri biyokimyasal ölçümler için, gebeliğin üç trimesterine göre ayrıştırılmış (1.Trimester: K1 numunesi; 2.Trimester: gebeliğin 6.ay numunesi; 3.Trimester: gebeliğin 9.ay numunesi), gebeliğin her bir trimesteri için bir örnek olacak şekilde toplamda kısırak başı üç numune AST ve GGT ölçümü için kullanılmıştır.

Kısraklardan gebelikleri sorunsuz devam eden ve sağlıklı bir tay dünyaya getiren kısraklar çalışmanın 1. grubunu (Grup I), embriyonik ölüm ve fetal ölümlerle sonuçlanan gebelik kayıpları, prematüre plasenta ayrılması ve prematüre doğumlar görülen kısraklar ise çalışmanın 2. grubunu (Grup II) oluşturmaktadır.

3.2.1. Kan Örneklerinin Toplanması, Hazırlanması ve Saklanması

Çalışmaya alınan kısrakların juguler bölgesinin alkollü pamuk yardımıyla dezenfeksiyonun yapılmasından sonra, vena jugularis'ten, BD Vacotainer Konvansiyonel Kan Alma İğnesi (sarı renkli iğne 0,9*38 mm (20G x 1½)) ile bir tüp (Gel + Clot Activator Vacuum Tubes) kan alındı.

Alınan kan numunelerinin soğutmalı santrifüjde (NF800R, Nüve,Türkiye) 10 dk 3000 devirde santrifüj edilerek serumları çıkartıldı. Çıkartılan serum 2 ml' lik steril eppendorflara aktarılıp, kısrakların bilgileri ve numune tarihleri not edilerek kilitli poşetlere konuldu ve haradan digital göstergeli oto buzdolabı (Igloo YA1178) ile transport edilen numuneler İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarının derin dondurucusunda, analiz yapılana kadar muhafaza edilmek üzere -80 °C de saklandı.

3.2.2. Kan Serumu Örneklerinin Analizi

Toplanan numuneler Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında (Thermo Scientific™ Multiskan™ FC Microplate Photometer) ELISA cihazında işlendi.

İlk olarak numuneler -80 °C de muhafaza edildikleri derin dondurucudan çıkartılarak ependorf küvetine dizildi ve analiz edilmesi için oda sıcaklığına (18°-25° C) erişmesi beklenildi. Bir adet PBS (SIGMA Phosphate Buffered Saline, Batch: 066K8205) tableti 200 ml deiyonize su ile sulandırılarak oda sıcaklığında hazırlandı (pH:7,2) ve 88 adet ependorf, numuneler için numaralandırılarak ependorf havuzuna dizildi.

Sonrasında her bir ependorfa 380 µl PBS solüsyonundan eklendi. Akabinde her bir ependorfa 20 µl oda sıcaklığında çözündürülmüş kan serumu numunelerinden sırasıyla eklendi. Standartların hazırlanması işlemi, yedi tane ependorf birden yediye kadar numaralandırıldı. Sonrasında bir numaralı ependorftan başlanmak üzere ilk yedi ependorfa, 1000-500-250-125-62,5-31,25 ve son olarak 16,4 pg/ml standart solüsyonu

eklendi ve sekizinci ependorfa standart eklenmedi(0 pg/ml). Kitteki ilk sütun olan sekiz kuyucuğun standartları hazırlandıktan sonra, 1/20 oranında steril distile su ile dilüe edilen serum numunelerinden sıralı olarak, 100 µl her bir ependorfa eklenip kit 37 °C’ de 60 dakika süreyle ilk inkübasyonuna (Memmert IN110 İnkübatör) bırakıldı. Sonrasında 100 µl Regent A ve 9.900 µl ve Regent A Solüsyonu ile hazırlanan toplam 10.000 µl’ lik karışımdan her bir kuyucuğa 100 µl ilave edilip 37 °C’ de 60 dakika süreyle ikinci inkübasyonuna bırakıldı. İkinci inkübasyonun tamamlanmasının ardından, 20 ml Wash Buffer Solüsyonu ve 580 ml steril distile su ile hazırlanan 600 ml lik karışım ile üç kez kuyucukların yıkanması, plate yıkama cihazıyla (Thermo Scientific™ Wellwash™ Microplate Washer) otomatik olarak yapılıp plate kurulandı (steril kurutma kağıtlarının üzerinde ters çevrilerek). Sonrasında 100 µl Regent B ve 9.900 µl ve Regent B solüsyonu ile hazırlanan toplam 10.000 µl’ lik karışımdan her bir kuyucuğa 100 µl ilave edilip 37 °C’ de 30 dakika üçüncü kez inkübasyona bırakıldı. Üçüncü inkübasyonun ardında daha önce hazırlanan Wash Buffer solüsyonu ile beş kez, her bir kuyucuk cihazla (Thermo Scientific™ Wellwash™ Microplate Washer) otomatik olarak yıkandı ve kurulandı. Sonrasında TBM substrattan 90 µl her bir kuyucuğa eklenip 37 °C’ de 20 dakika dördüncü kez son inkübasyonuna bırakıldı. İnkübatörden çıkartılan kitin her bir kuyucuğuna 50 µl Stop Solüsyonu eklenerek kitin okunmaya hazır hale getirilmesi tamamlanmış oldu. Hazırlanan plateler, ELISA cihazında (Thermo Scientific™ Multiskan™ FC Microplate Photometer) 450 nanometrede okutularak sonuçları kaydedildi.

Maternal kan serumunda biyokimyasal parametrelerden aspartat aminotransferaz ve gamma glutamil transferaz ölçümleri de yapılmıştır. Gebeliğin her bir trimesterinden (I.trimester için 14-16 günlük gebelik; II. trimester için 180 günlük gebelik; III.trimester için ise 270 günlük gebelik numuneleri) toplamda kısırak başı üçer numune olacak şekilde, gebeliğin dönemleri arasındaki serum biyokimyasal parametreleri ölçülmüştür. Ölçümler İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Hastanesinin Merkez Laboratuvarı’nda yapılmıştır. Biyokimyasal parametreler (GGT ve AST) kuru sistem biyokimya cihazında (IDEXX Catalyst One™, MVM) analiz edilmiştir.

3.2.3. Kolostrum Kalitesinin Belirlenmesi

Postpartum kısıraklardan kolostrum örnekleri memelerin doğumun akabinde ılık su ile temizlenmesi ve ilk birkaç sağım kolostrumun dışarı akıtılmasından sonra alınmıştır. Alınan kolostrum örneğinden, bir damla Brix Refraktometresinin cam

yüzeyine damlatılarak hava kabarcığı oluşturmayacak bir şekilde yayılması sağlanıp haznenin kapağı kapatılmıştır. Sonrasında ışık kaynağına tutularak refraktometredeki değer okunmuş ve kayıt altına alınmıştır.

3.2.5. İstatistik

Çalışmamızdaki n sayısı 30'dan büyük olduğu için veriler normallilik testine tabi tutuldu. Normallilik testi sonucunda birbirinden bağımsız olan verilerin normal bir dağılım gösterdiği durumlarda, bağımsız grupların kıyaslanması amacıyla T-testi (Independent-Samples T test) kullanılmıştır. Normallilik testi sonucunda birbirinden bağımsız olan verilerin normal bir dağılım göstermediği tespit edildiği durumlarda bağımsız grupların kıyaslanması amacıyla Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Çalışmadaki n sayısı 30'dan büyük olduğu için Kolmogorov-Smirnov significancy değeri dikkate alınmıştır (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

3.3. Çalışmada Kullanılan Alet ve Malzemeler;

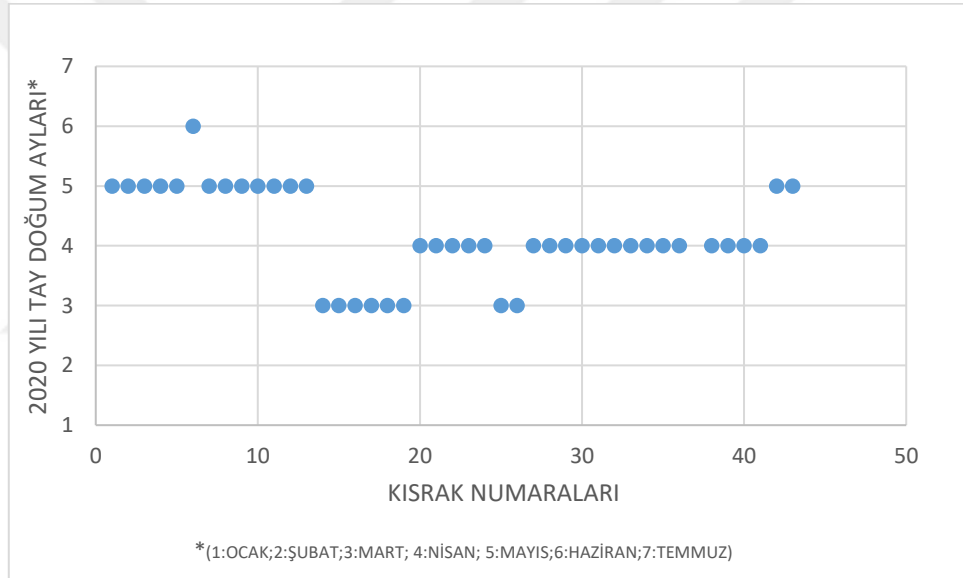
- Soğutmalı Santrifüj (Nüve, NF 800 R): İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı,
- Derin dondurucu (New Brunswick U570-86): İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı,
- Brix Refraktometresi, At Tartısı, Ultrasonografi cihazı (Sonosite EDGE II Ultrasound) : Türkiye Jokey Kulübü Karacabey Pansiyon Harası,
- Alfa-fetoprotein ELISA kitleri (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit, For Alpha-Fetoprotein (aFP) Lot: L200706545 ; Wuhan USCN Business Co.,Ltd. USCN life science KIT INC.) : İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Birimi,
- ELISA cihazı (Thermo Scientific™ Multiskan™ FC Microplate Photometer), Otomatik plate yıkama cihazı (Thermo Scientific™ Wellwash™ Microplate Washer), Inkübatör (Mettler IN110 Inkübatör) : Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
- Kuru Sistem Biyokimya Cihazı (IDEXX Catalyst One™, MVM): İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Hastanesi, Merkez Laboratuvarı,

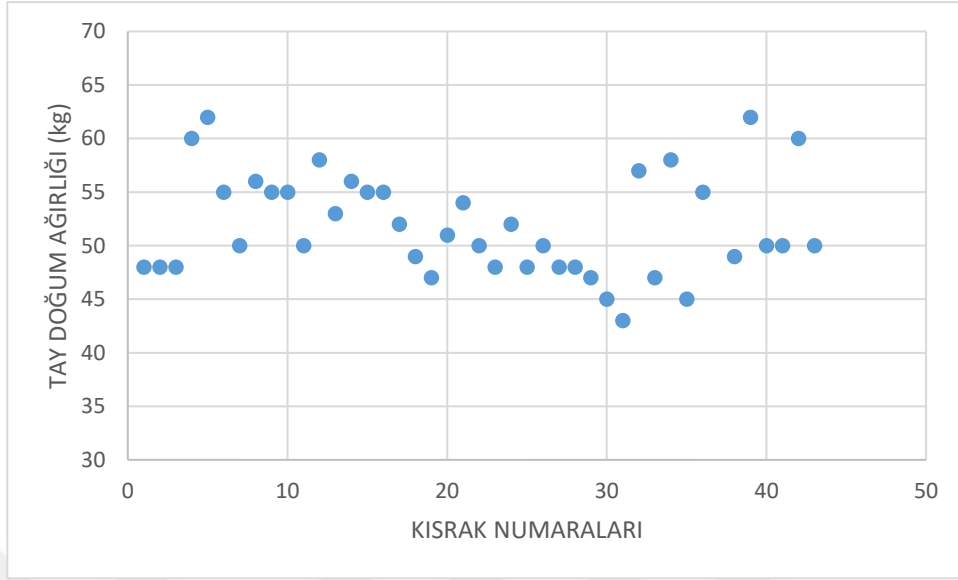


4. BULGULAR

Çalışmada kullanılan kısıraklardan 42'sinde gebelik süresi boyunca herhangi bir gebelik patolojisi gözlemlenmemiş, tüm kısıraklar gebelik sürelerini sağlıklı bir şekilde tamamlayıp, 2020 yılı doğum sezonu içerisinde, Mart (n=8), Nisan (n=19), Mayıs (n=14) ve Haziran (n=1) aylarında canlı ve sağlıklı tay doğurmuşlardır (Grafik 1). Sağlıklı gebelik sürdüren kısıraklar çalışmanın birinci grubunu (Grup I) oluşturmuştur. Grup I' deki kısıraklardan en yaşlısı 17, en genci ise 4 yaşındadır. Doğan tayların 15'i dişi (% 36) ve 27'si erkek (% 64) cinsiyettedir. Taylar ortalama olarak $51,88 \pm 0,73$ kg ağırlıkta (en ağır: 62 kg; en hafif: 43 kg) dünyaya gelmişlerdir (Grafik 2).

Grafik 1: Grup I kısıraklarının tay doğum ayları dağılımı.



Grafik 2: Grup I kısıraklarının tay doğum ağırlığı değerleri.

Doğum sonrasında kolostrum kalitesinin ölçülmesi için Brix refraktometresi kullanılmış ve her bir kısrağın kolostrum kalitesi değerlendirilerek kaydedilmiştir. Tablo 3'de kısrağın Brix refraktometresi ile ölçülen kolostrumlarının sayısal değerleri verilmiştir. Doğum sonrası rutin olarak yapılan neonatal izoeritrolizis taramasında kısrağlardan 9 numaralı kısrağın tayında neonatal izoeritrolizis testi pozitif çıkmış, tay 72 saat boyunca başka bir kısrağın kolostrumu kullanılarak biberonla beslenmiştir.

Tablo 3: Grup I kısraklarının kolostrum değerleri.

Numara	Kolostrum Değeri*(%)	Numara	Kolostrum Değeri*(%)
#1	25	#22	24
#2	27	#23	27
#3	24	#24	24
#4	27	#25	25
#5	27	#26	24
#6	28	#27	24
#7	30	#28	29
#8	22	#29	32
#9	17	#30	24
#10	30	#31	22
#11	15	#32	19
#12	24	#33	26
#13	21	#34	17

#14	24	#35	26
#15	24	#36	26
#16	13	#38	28
#17	20	#39	31
#18	24	#40	19
#19	30	#41	23
#20	24	#42	15
#21	26	#43	22

*Brix refraktometresi ile ölçülmüştür.

Çalışmada erken dönem embriyonik ölümler (n=11), erken dönem fetal kayıplar (n=4), ileri dönem fetal kayıplar (n=6), prematüre doğum (n=2) ve prematüre plasenta ayrılması (n=1) gibi gebelik patolojileri gösteren toplam 24 tane kısrak çalışmanın ikinci grubunu (Grup II) oluşturmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4: Grup II kısrak numaraları ve teşhis bilgileri (Durum).

Numara	Durum	Numara	Durum
#37	Prematüre Doğum	#55	Embriyonik Ölüm
#44	Embriyonik Ölüm	#56	2. Ay Abort
#45	Embriyonik Ölüm	#57	3. Ay Abort
#46	Embriyonik Ölüm	#58	2. Ay Abort
#47	Embriyonik Ölüm	#59	5. Ay Abort
#48	Embriyonik Ölüm	#60	5. Ay Abort
#49	Embriyonik Ölüm	#61	5. Ay Abort
#50	2. Ay Abort	#62	6. Ay Abort
#51	Embriyonik Ölüm	#63	6. Ay Abort
#52	Embriyonik Ölüm	#64	6. Ay Abort
#53	Embriyonik Ölüm	#65	Prematüre Doğum
#54	Embriyonik Ölüm	#66	Kırmızı Kese

4.1. MSAFP Değerleri:

Çalışmadaki MSAFP değerleri Grup I için Tablo 5’te, Grup II için ise Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 5: Gebelik süresince Grup I MSAFP değerleri (pg/ml).

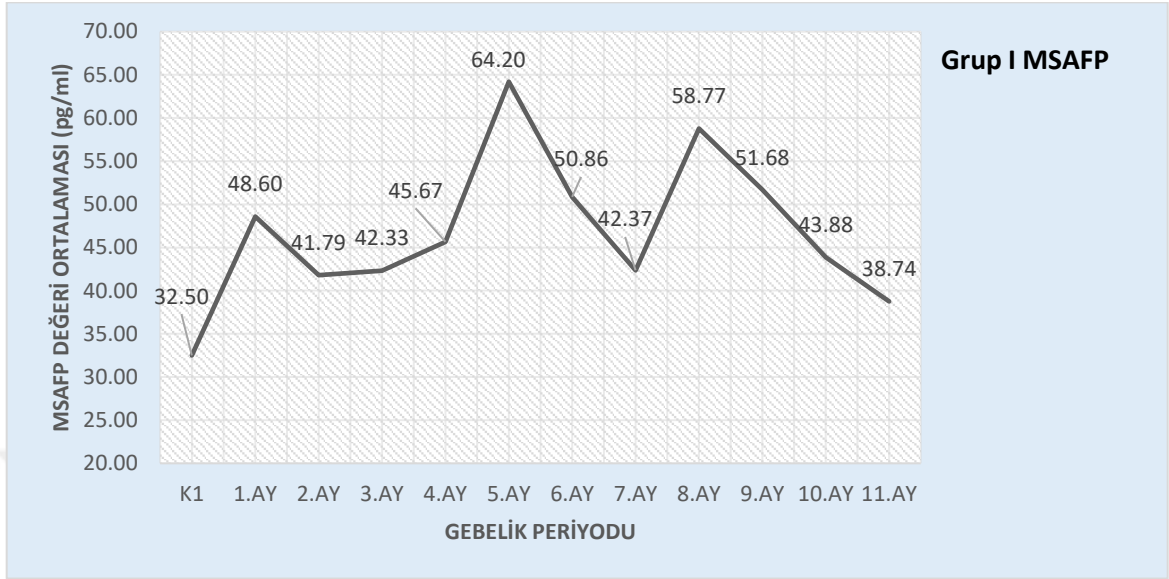
No.	K1*	1.ay	2.ay	3.ay	4.ay	5.ay	6.ay	7.ay	8.ay	9.ay	10.ay	11.ay
#1	31,27	34,13	45,52	27,92	33,6	58,37	62,28	59,21	47,68	50,12	51,1	52,85
#2	71,07	76,55	70,5	47,68	47,14	84,45	64,82	33,87	59,21	54,5	46,81	39,12
#3	29,98	78,29	32,56	39,91	34,39	89,78	44,98	39,38	30,75	27,41	28,3	29,2
#4	70,28	113,02	70,79	52,58	74,52	77,41	71,35	61,17	85,63	76,84	60,9	46,22
#5	40,71	29,46	31,53	35,69	38,06	118,68	91,88	66,51	76,25	78	72,25	66,79
#6	40,21	35,17	27,66	25,34	20,81	81,5	58,93	48,49	59,49	54,5	48,22	42,31
#7	38,59	82,67	33,34	47,68	28,69	76,83	50,94	38,32	23,1	30,75	31,11	29,72
#8	56,44	110,21	65,95	47,14	46,6	75,1	43,11	40,45	75,1	77,42	55,65	42,58
#9	27,41	78,29	83,27	59,77	65,1	107,73	41,51	41,78	88,63	67,93	63,23	60,33
#10	35,96	96,1	38,59	44,99	44,72	58,65	56,43	34,91	57,54	68,22	45,85	31,53
#11	20,06	82,68	58,1	40,98	61,72	41,51	40,71	30,24	55,61	57,27	45,25	30,75
#12	47,41	33,08	40,44	53,95	30,75	84,44	82,97	39,91	38,06	37,01	30,23	28,78
#13	24,09	49,3	36,22	53,13	57,54	78,87	46,33	48,22	36,49	34,39	32,8	28,4
#14	19,56	26,89	32,82	35,34	37,8	49,04	35,7	34,13	34,1	34,65	33,87	24,35
#15	21,32	24,86	26,89	30,23	49,85	62	43,91	35,7	40,45	50,67	25,9	27,41
#16	25,36	23,08	29,98	39,39	41,78	55,87	38,59	65,95	68,22	39,99	49,31	33,09
#17	29,72	29,72	33,23	80,04	63,69	112,13	85,52	53,68	140,95	69,93	41,78	86,52
#18	27,41	31,01	32,67	66,23	63,41	60,33	60,05	44,99	84,45	64,25	60,88	58,58
#19	24,35	27,92	35,25	43,64	40,45	35,44	34,65	32,04	30,75	29,72	24,09	27,66
#20	27,92	28,69	33,68	36,74	42,31	43,64	47,95	37,27	37,53	31,3	30,49	27,9
#21	31,53	36,74	34,45	28,69	26,64	63,12	55,33	27,41	35,7	31,27	29,98	34,39
#22	27,41	33,5	38,55	40,98	60,61	59,49	46,06	28,95	90,09	66,8	46,06	37,8
#23	33,6	35,43	32,82	42,58	50,94	47,68	39,39	46,87	114,27	89,19	77,42	57,54
#24	22,83	23,59	41,78	35,25	37,01	33,87	34,91	40,45	51,21	44,45	31,79	21,1
#25	30,75	40,71	42,54	30,49	38,18	40,32	49,85	48,71	46,06	42,84	40,72	32,27
#26	27,66	32,82	37,67	32,67	26,89	48,22	34,39	26,38	26,64	32,04	31,9	24,75
#27	25,36	33,85	38,85	29,2	22,07	38,07	37,53	31,53	39,39	32,57	33,61	29,98
#28	26,41	77,29	82,27	58,77	64,1	106,73	40,51	40,78	87,63	66,93	62,23	61,33
#29	28,5	38,6	40,4	28,2	36,1	38,1	47,6	40,52	44,23	40,65	38,62	30,17
#30	22	47,2	34,22	51,13	55,54	76,87	44,33	46,22	34,49	32,31	31,4	26,2
#31	26,09	51,3	38,22	55,13	59,54	80,87	48,33	50,22	38,49	36,39	34,8	30,4
#32	32,27	35,13	46,52	28,92	34,6	59,37	63,28	60,21	48,68	51,12	52,1	53,85
#33	33,96	94,1	36,59	42,99	42,72	56,65	54,43	32,91	55,54	66,22	43,85	29,53
#34	23,83	24,59	42,78	34,25	36,01	32,87	33,91	41,45	52,21	43,45	32,79	22,1

#35	29,41	33,01	34,67	68,23	65,41	62,33	62,05	46,99	86,45	66,25	62,88	60,58
#36	17,56	24,89	30,82	33,34	35,8	47,04	33,7	32,13	32,1	32,65	30,87	22,35
#38	22,32	26,86	22,89	32,23	51,15	64	45	37,3	42,45	52,67	27,9	29,41
#39	31,75	41,71	43,54	31,49	39,18	41,32	50,85	49,71	47,06	43,84	41,72	33,27
#40	31,6	33,43	30,82	40,58	48,94	45,68	37,39	44,87	112,27	87,19	75,42	55,54
#41	72,28	115,02	72,79	54,58	76,52	79,41	73,35	63,17	87,63	78,84	62,9	48,22
#42	28,41	34,5	39,55	41,98	61,61	60,49	47,06	29,95	91,09	67,8	47,06	38,8
#43	30,53	35,74	33,45	27,69	25,64	62,12	54,33	26,41	34,7	30,27	28,98	33,39

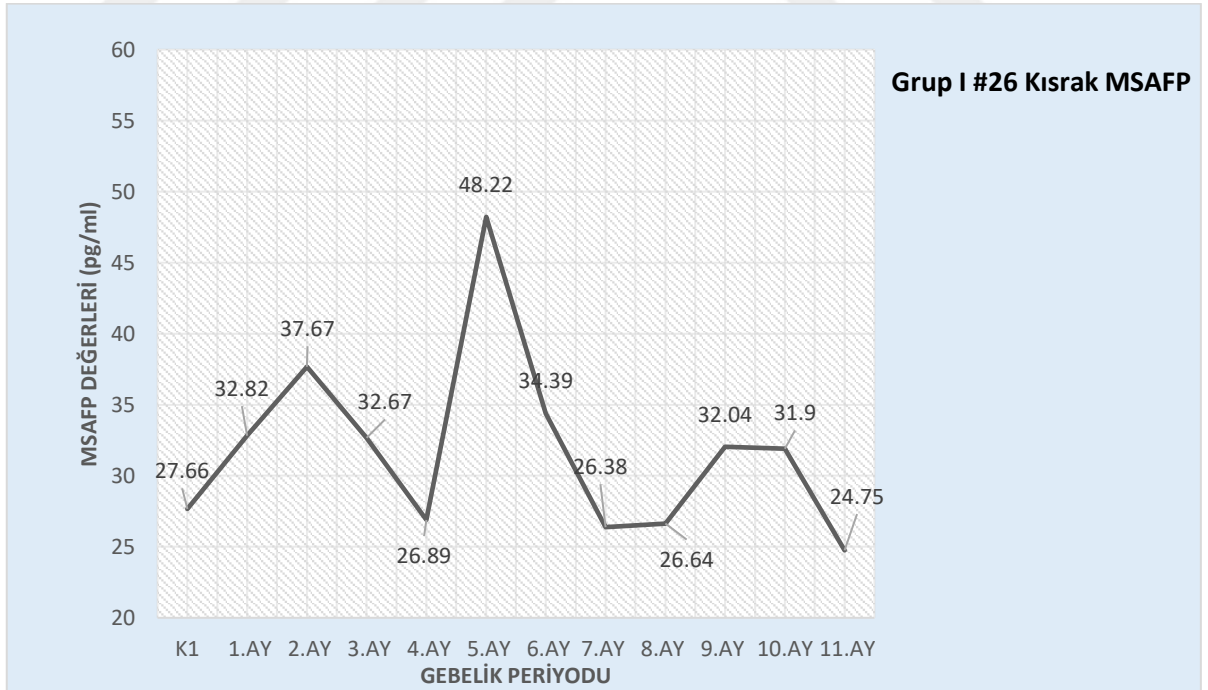
*: İlk gebelik kontrolü. Ay'lar gebelik aylarını tanımlamaktadır.

Grup I' de MSAFP'nin, K1 numunelerinin ortalama değeri $32,50 \pm 2,02$ pg/ml, 1. ay numunelerinin ortalama değeri $48,60 \pm 4,24$ pg/ml, 2. ay numunelerinin ortalama değeri $41,79 \pm 2,29$ pg/ml, 3. ay numunelerinin ortalama değeri $42,33 \pm 1,93$ pg/ml, 4. ay numunelerinin ortalama değeri $45,67 \pm 2,23$ pg/ml, 5. ay numunelerinin ortalama değeri $64,20 \pm 3,39$ pg/ml, 6. ay numunelerinin ortalama değeri $50,86 \pm 2,22$ pg/ml, 7. ay numunelerinin ortalama değeri $42,37 \pm 1,69$ pg/ml, 8. ay numunelerinin ortalama değeri $58,77 \pm 4,21$ pg/ml, 9. ay numunelerinin ortalama değeri $51,68 \pm 2,79$ pg/ml, 10. ay numunelerinin ortalama değeri $43,88 \pm 2,23$ pg/ml ve 11. ay numunelerinin ortalama değeri $38,74 \pm 2,28$ pg/ml olarak ölçülmüştür (Grafik 3). Grup I' de MSAFP düzeyi ortalaması, gebeliğin birinci trimesterinde (K1, 1, 2, 3 ve 4. ay numuneleri ortalama değeri) $41,61 \pm 1,89$ pg/ml; gebeliğin ikinci trimesterinde (5, 6, 7 ve 8. ay numuneleri ortalama değeri) $54,04 \pm 2,15$ pg/ml; gebeliğin üçüncü trimesterinde (9, 10 ve 11. ay numuneleri ortalama değeri) $44,39 \pm 2,25$ pg/ml olarak ölçülmüştür. Grup I'deki bir kısırağın (#26) gebelik süresince olan MSAFP değişimi Grafik 4'te gösterilmiştir.

Grafik 3: Grup I kısıraklarının gebelik süresince MSAFP (pg/ml) değerleri ortalamaları.



Grafik 4: Grup I, 26 numaralı kısrağın gebelik süresince MSAFP (pg/ml) değerleri.



Grup II'de MSAFP'nin, K1 numunelerinin (n=24) ortalama değeri $57,13 \pm 3,92$ pg/ml, 1. ay numunelerinin (n=18) ortalama değeri $65,19 \pm 5,97$ pg/ml, 2. ay numunelerinin ortalama değeri (n=13) $83,74 \pm 11,57$ pg/ml, 3. ay numunelerinin (n=10) ortalama değeri $74,27 \pm 14,10$ pg/ml, 4. ay numunelerinin ortalama değeri (n=9) $61,71 \pm 5,04$ pg/ml, 5. ay numunelerinin (n=9) ortalama değeri $55,52 \pm 4,45$ pg/ml, 6. ay numunelerinin (n=6) ortalama değeri $99,08 \pm 34,98$ pg/ml, 7. ay numunelerinin (n=3) ortalama değeri $80,49 \pm 20,11$ pg/ml, 8. ay numunelerinin (n=3) ortalama değeri $100,08 \pm 27,55$ pg/ml, 9. ay numunelerinin (n=3) ortalama değeri $125,23 \pm 46,58$ pg/ml, 10. ay numunesinin (n=1) değeri 55,95 pg/ml olarak ölçülmüştür. Gebelik sürelerince Grup II'deki MSAFP değerleri Tablo 6'da, gebelik aylarına göre MSAFP ortalamaları Grafik 5' de verilmiştir. Prematüre doğum yapan #65 kısırağa ait MSAFP değişimi Grafik 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Grup II kısıraklarının MSAFP değerleri (pg/ml).

No.	K1	1. ay	2. ay	3. ay	4. ay	5. ay	6. ay	7. ay	8. ay	9. ay	10.ay
#44	34,13										
#45	29,46										
#46	85,33										
#47	49,85										
#48	67,08										
#49	38,06										
#50	55,1	50,39	84,15								
#51	47,14	55,4									
#52	55,6	64,25									
#53	33,08	59,49									
#54	73,65	63,4									
#55	48,49	104,33									
#56	37,53	29,2	173,8	115,75							
#57	46,06	86,5	127,93								
#58	69,35	69,65	68,78								
#59	58,93	33,4	36,4	34,1	80,04	54,77					

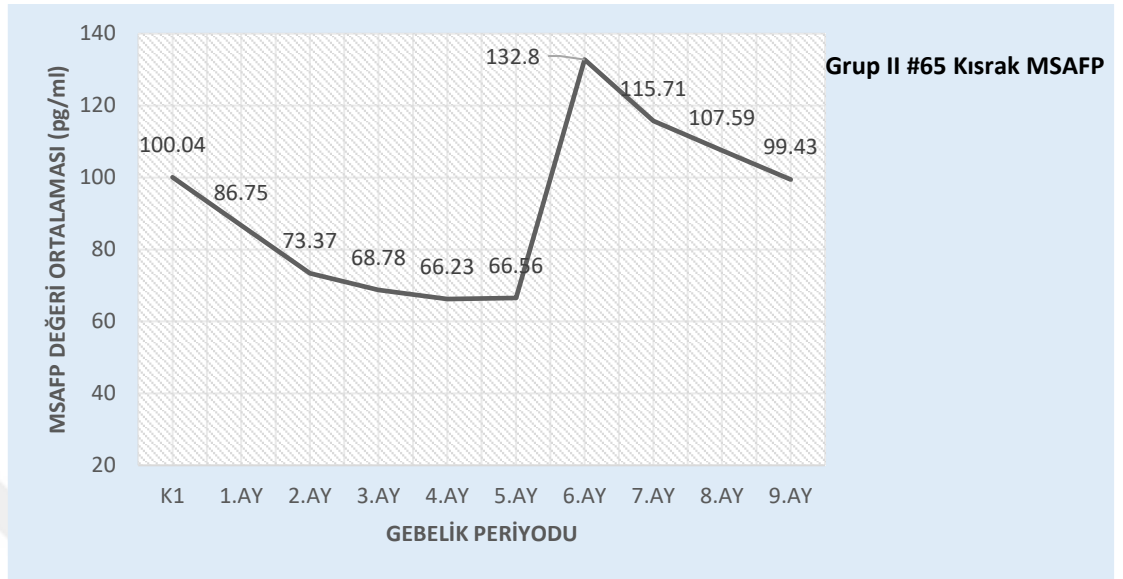
#60	55,61	31,53	34,13	35,96	36,6	37,27					
#61	62,56	65,75	68,5	50,39	65,8	55,65					
#62	75,1	67	58,65	58,1	46,6	54,22	44,18				
#63	37,27	26,38	73,08	31,53	51,48	36,74	38,85				
#64	86,51	74,5	63,12	85,924	59,48	51,5	53,67				
#65	100,04	86,75	73,37	68,78	66,23	66,56	132,8	115,71	107,59	99,43	
#37	44,53	92,1	149,57	174,8	83,5	64,7	259,5	79,7	143,6	215,65	
#66	80,63	113,33	77,13	87,41	65,67	78,29	65,5	46,06	49,04	60,61	55,95

*: İlk gebelik kontrolü. Ay'lar gebelik aylarını tanımlamaktadır.

Grafik 5: Grup II kısıraklarının gebelik süresince MSAFP (pg/ml) değeri ortalaması.



Grafik 6: Grup II, 65 numaralı kısırağın gebelik süresince MSAFP (pg/ml) değerleri.



4.2. AST Değerleri:

Maternal serumda AST değeri Grup I deki kısıraklarda gebeliğin birinci, ikinci ve üçüncü trimesterlerinde referans aralığında (100-600 U/L) seyir etmiştir (Tablo 7). Aynı şekilde Grup II deki kısıraklarda da gebeliklerinin devam ettiği sürece, gebeliğin hiçbir döneminde AST düzeylerinde artış veya azalış gözlemlenmemiş olup normal seyirli olarak referans aralığında (100-600 U/L) ölçülmüştür (Tablo 8).

Tablo 7 : Grup I kısıraklarının serum AST değerleri.

No.	Trimester 1	Trimester 2	Trimester 3	No.	Trimester 1	Trimester 2	Trimester 3
#1	333	227	236	#22	257	226	213
#2	264	196	190	#23	254	269	236
#3	371	230	371	#24	266	255	262
#4	235	334	250	#25	286	237	228
#5	239	291	270	#26	347	317	335
#6	251	228	294	#27	289	299	215
#7	310	259	269	#28	335	230	332
#8	217	195	221	#29	294	265	223
#9	229	206	196	#30	279	255	199
#10	263	279	301	#31	239	240	236
#11	224	180	202	#32	357	291	236

#12	251	238	218	#33	289	276	318
#13	236	189	186	#34	302	273	273
#14	302	252	273	#35	346	316	346
#15	286	217	252	#36	236	218	227
#16	406	262	239	#38	300	277	293
#17	265	234	202	#39	250	237	250
#18	247	180	187	#40	310	289	279
#19	354	301	266	#41	256	293	260
#20	192	176	167	#42	266	213	295
#21	292	240	250	#43	347	304	269

AST referans aralığı: 100-600 U/L

Tablo 8 : Grup II kısıraklarının serum AST değerleri.

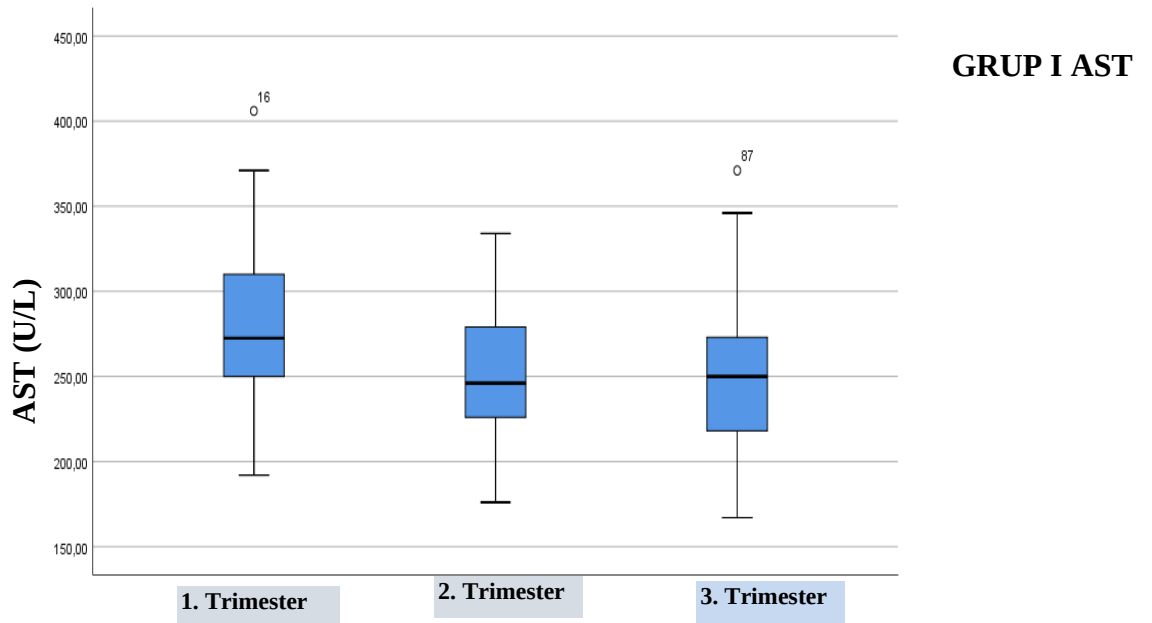
No.	Trimester 1	No.	Trimester 1	Trimester 2	Trimester 3
#44	309	#56	280	-	-
#45	306	#57	297	-	-
#46	336	#58	315	-	-
#47	263	#59	267	237	-
#48	233	#60	244	217	-
#49	347	#61	225	215	-
#50	308	#62	324	229	-
#51	236	#63	276	231	-
#52	286	#64	277	229	-
#53	230	#65	330	232	210
#54	301	#66	266	240	266
#55	244	#37	232	230	261

AST referans aralığı: 100-600 U/L

Grup I kısıraklarının serum AST değerlerinin (n=42) 1.trimester ortalaması $282,66 \pm 7,28$ U/L, 2.trimester ortalaması $249,85 \pm 6,27$ U/L ve 3.trimester ortalaması $251,54 \pm 7,23$ U/L olarak ölçülmüştür. Grup II kısıraklarının serum AST değerlerinin 1.trimester ortalaması $280,5 \pm 7,56$ U/L, 2.trimester ortalaması $228,88 \pm 2,73$ U/L ve 3.trimester ortalaması $245,66 \pm 17,89$ U/L olarak ölçülmüştür. Grup I kısıraklarının gebelik trimesterlerinde alınan (trimester 1, trimester 2, trimester 3) numunelerinin (kısırak başı 3 örnek; toplam 126 örnek) maternal serum AST düzeylerinin ortalamasının trimesterler arası ilişkisinin araştırılması için öncelikli olarak, IBM-SPSS Statics 25 istatistik

programında $n=126$ örnek için normallik testi yapılmıştır. Yapılan analizde örnek sayısı $n>30$ olduğundan Kolmogorov-Smirnov Sig. değeri dikkate alınmıştır. Kolmogorov-Smirnov Sig. değeri trimesterlerde ($P>0,05$) çıkması sebebiyle verilerin normal dağılım gösterdiği ve bu sebeple bu verilerin karşılaştırılmasında, istatistiksel analiz için One Way Anova testinin kullanılmaması gerektiğini bizlere göstermiştir. One Way Anova analiziyle trimesterler arası Grup I kısıraklarının serum AST değerlerinde istatistiksel olarak $P=0,001$ anlamlılık düzeyinde ileri derecede önemlilik tespit edilmiştir. Serum AST değerlerinin trimesterler arası ilişkilerinin (Post Hoc Test-Tukey HSD) tespitinde, 1. trimester Grup I kısıraklarının serum AST değerleri ortalamasının ($282,66\pm 7,28$ U/L), 2. trimester Grup I kısıraklarının serum AST değerleri ortalamasından ($249,85\pm 6,27$ U/L) istatistiksel olarak $P=0,003$ anlamlılık düzeyinde yüksek olduğu; 3. trimester Grup I kısıraklarının serum AST değerleri ortalamasından ($251,54\pm 7,23$ U/L) ise $P=0,005$ anlamlılıkta önemli düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Grup I kısıraklarının serum AST değerleri ortalamasının 2. trimester ile 3. trimester arasındaki ilişkisinde ise istatistiksel olarak herhangi bir fark gözlemlenmemiştir ($P>0,05$) (Grafik 7).

Grafik 7: Grup I kısıraklarının serum AST değerlerinin trimesterler arası görünümü.



Kısırakların serum AST değerlerinin, gruplar arası yapılan istatistiksel analizinde, gebeliğin hiçbir trimesterinde Grup I ile Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P>0,05$).

4.3. GGT Değerleri:

Maternal serumda GGT değeri Grup I deki kısıraklarda gebeliğin birinci, ikinci ve üçüncü trimesterlerinde referans aralığında (0-87 U/L) seyir etmiştir (Tablo 9). Aynı şekilde Grup II deki kısıraklarda da gebeliklerinin devam ettiği sürece, gebeliğin hiçbir döneminde GGT düzeylerinde artış veya azalış gözlemlenmemiş olup normal seyirli olarak referans aralığında (0-87 U/L) ölçülmüştür (Tablo 10).

Tablo 9: Grup I kısıraklarının serum GGT değerleri.

No.	Trimester 1	Trimester 2	Trimester 3	No.	Trimester 1	Trimester 2	Trimester 3
#1	22	18	21	#22	25	19	19
#2	25	18	18	#23	0	19	19
#3	21	26	17	#24	17	23	18
#4	23	14	13	#25	17	22	12
#5	23	28	17	#26	26	18	17
#6	19	20	16	#27	27	19	16
#7	27	16	9	#28	26	22	17
#8	12	17	14	#29	26	21	14
#9	19	15	12	#30	20	22	14
#10	11	14	17	#31	18	12	12
#11	25	16	20	#32	21	13	13
#12	29	21	23	#33	27	16	14
#13	41	14	16	#34	22	18	18
#14	18	23	21	#35	27	15	0
#15	28	20	19	#36	27	12	19
#16	26	23	24	#38	17	16	17
#17	20	25	12	#39	24	15	16
#18	18	15	11	#40	26	15	17
#19	18	14	11	#41	20	15	16
#20	19	16	14	#42	24	19	13
#21	50	13	17	#43	26	24	18

GGT referans aralığı: 0-87 U/L.

Tablo 10: Grup II kısıraklarının serum GGT değerleri.

No.	Trimester 1	No.	Trimester 1	Trimester 2	Trimester 3
#44	16	#56	18	-	-
#45	28	#57	25	-	-
#46	27	#58	22	-	-
#47	18	#59	56	17	-
#48	0	#60	25	16	-
#49	22	#61	20	17	-
#50	28	#62	45	15	-
#51	24	#63	9	11	-
#52	16	#64	30	22	-
#53	35	#65	22	20	18
#54	20	#66	21	15	15
#55	15	#37	15	23	14

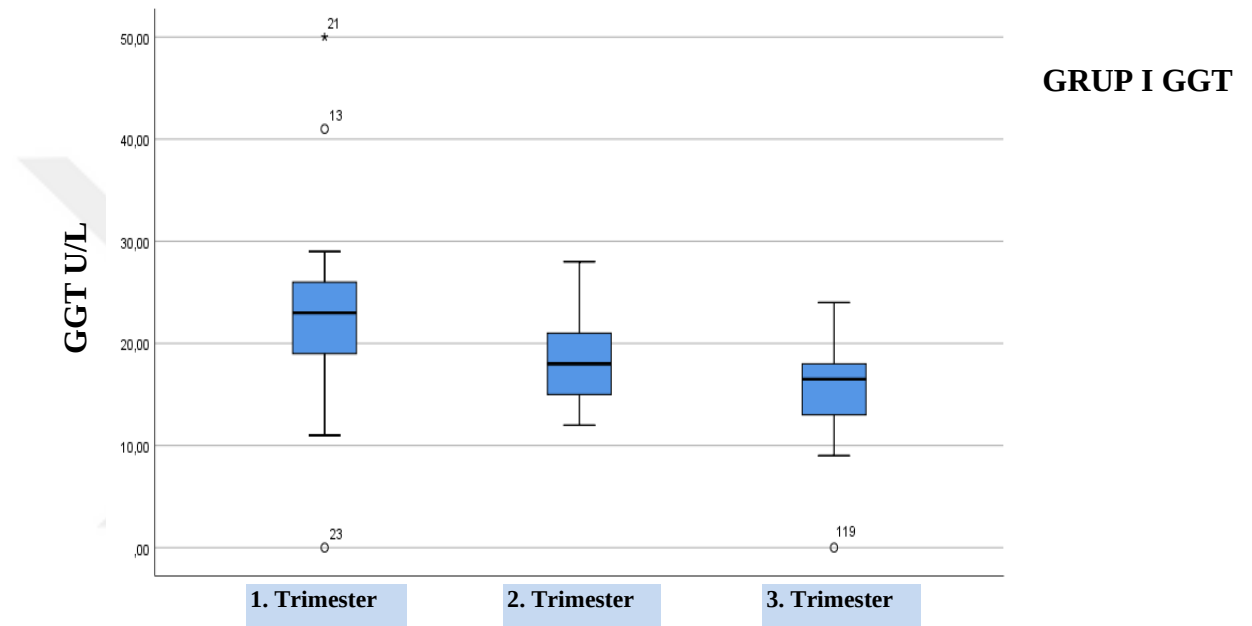
GGT referans aralığı: 0-87 U/L.

Grup I kısıraklarının gebelik trimesterlerinde alınan (trimester 1, trimester 2, trimester 3) numunelerinin (kısırak başı 3 örnek; toplam 126 örnek) maternal serum GGT düzeylerinin ortalamasının trimesterler arası ilişkisinin araştırılması için öncelikli olarak, IBM-SPSS Statics 25 istatistik programında n=126 örnek için normallilik testi yapılmıştır. Yapılan analizde örnek sayısının n>30 olduğundan Kolmogorov-Smirnov Sig. değeri dikkate alınmıştır. Kolmogorov-Smirnov Sig. değerinin trimesterde (P<0,05) çıkması sebebiyle verilerin normal dağılım göstermediği ve bu sebeple bu verilerin karşılaştırılmasında istatistiksel analiz için Kruskal-Wallis testini kullanmamız gerektiğini bizlere göstermiştir.

Grup I kısıraklarının serum GGT değerlerinin (n=42) 1. trimester ortalaması 22,78±1,17 U/L, 2. trimester ortalaması 18,11±0,62 U/L ve 3. trimester ortalaması 15,75±0,64 U/L olarak ölçülmüştür. Grup II kısıraklarının serum GGT değerlerinin 1. trimester ortalaması (n=24) 23,20±2,27 U/L, 2. trimester ortalaması (n=9) 17,33±1,25 U/L ve 3. trimester ortalaması (n=3) 15,66±1,20 U/L olarak ölçülmüştür. Grup I ve Grup II kısıraklarının serum GGT değerlerinin gebeliğin ilk trimesterinde yüksek başlayıp son trimesterinde düşüş sergilediği gözlemlenmiştir. Yapılan analizde (Mann-Whitney U) Grup I kısıraklarının trimesterler arası serum GGT değerlerinin istatistiksel olarak

$P=0,0005$ anlamlılık düzeyinde ileri derecede önemlilik tespit edilmiştir. Trimesterler arası ilişkide, 1. trimester serum GGT değerleri ortalamasının, 2. trimester ve 3. trimesterdekilerden yüksek olduğu istatistiksel olarak $P=0,0005$ anlamlılık düzeyinde ileri derecede önemlilik ile tespit edilmişken 2. trimester ile 3. trimester arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır (Grafik 8).

Grafik 8: Grup I kısıraklarının serum GGT değerlerinin trimesterler arası görünümü.



Çalışma kısıraklarının serum GGT değerlerinin yapılan istatistiksel analizinde, gebeliğin hiçbir trimesterinde Grup I ile Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P>0,05$).

4.4. MSAFP Karşılaştırmaları:

Grup I içerisindeki kısırakların, sağlıklı bir gebelik dönemi geçirmeleri ve çalışmanın normal grubunu oluşturması sebebiyle, yalnızca Grup I kısıraklarının ($n=42$) gebelik boyu alınan numunelerinin (kısırak başı 12 numune) MSAFP düzeylerinin ortalamaları, kısırakların yaşları, kısırakların bu zamana kadar yapmış olduğu doğum sayıları, kısırakların laktasyon durumları (taylı veya boş kısırak), kısırakların doğum yaptıkları aylar, kısırakların kolostrom kalitesi, doğan tayların cinsiyetleri, doğan tayların vücut ağırlığı arasında korelasyon varlığı araştırılmış olup, yalnızca beklenen ve bilinen bir durum olan doğum sayısı ile kısırak yaşları arasında pozitif korelasyon olduğu

saptanmış, geri kalan hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Grup I ve Grup II kısıraklarının gebelikleri boyunca alınan numunelerinde, MSAFP düzeylerinin ortalamasının gruplar arası ilişkisinin araştırılması için öncelikli olarak IBM-SPSS Statics 25 istatistik programında $n=66$ kısırak için normallilik testi yapılmıştır. Yapılan analizde $n>30$ olduğundan Kolmogorov-Smirnov Sig. değeri dikkate alınmıştır. Kolmogorov-Smirnov Sig. değeri $P=0,003$ çıkması sebebiyle verilerin normal dağılım göstermediğini ve bu sebeple bu verilerin analizi için Mann-Whitney U testinin kullanılmaz olduğunu bizlere göstermiştir. Yapılan istatistiksel analizde Grup I ($n=42$) ile Grup II ($n=24$) arasında istatistiksel olarak $P=0,001$ anlamlılık düzeyinde fark olduğu saptanmıştır.

Grup II' nin patolojik bir gebelik durumu sergileyen kısırakların (E.Ö.: K1 numuneleri, E.Ö.: K1, 1. ay numuneleri ortalaması; 2. ay abort: K1+1.+2. ay numuneleri ortalaması; 3. ay abort: K1+1.+2.+3. ay numuneleri ortalaması; 5. ay abort: K1+1.+2.+3.+4.+5. ay numuneleri ortalaması; 6. ay abort: K1+1.+2.+3.+4.+5.+6. ay numuneleri ortalaması; 9. ay prematüre doğum: K1+1.+2.+3.+4.+5.+6.+7.+8.+9. ay numuneleri ortalaması; prematüre plasenta ayrılması sonucu doğum: K1+1.+2.+3.+4.+5.+6.+7.+8.+9.+10. ay numuneleri ortalaması) ile Grup I numunelerinin toplamının ($n>30$) MSAFP değerleri ortalamalarının normallilik testinde, Kolmogorov-Smirnov Sig. değerinin yalnızca 'K1+1.+2.+3.+4.+5.+6. aylarının' ve 'K1+1.+2.+3.+4.+5.+6.+7.+8.+9.+10. aylarının' verilerinde MSAFP değerleri $P>0,05$ olması yalnız bu verilerin normal dağılım sergilediği, diğer verilerin ise $P<0,05$ olması sebebiyle normal dağılım sergilemediği saptanmıştır. Söz konusu ilk altı aylık numunelerin (kısırak başı 7 numune) değerlendirildiği veri analizinde ve ilk on aylık numunelerin (kısırak başı 11 numune) değerlendirildiği veri analizinde bağımsız grupların kıyaslanması amacıyla t-testine (Independent Samples T Test) yönelinmiştir. Ancak ilk on aylık numunelerin (kısırak başı 11 numune) değerlendirilmesinde Grup II' deki kısırak sayısının ($n=1$) yetersiz olması sebebiyle istatistik çalışması yapılmamıştır. Normal dağılım göstermeyen diğer verilerin kıyaslanması amacıyla Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Çalışmanın Grup I kısıraklarından ($n=42$), 24 tanesi ilkbahar ayları olan Nisan-Mayıs (I) aylarında ve 18 tanesi ise yaz ayı olan Haziran (Y) ayında gebe bırakılmıştır. Gebe kaldıkları mevsimin, K1 numunelerinin MSAFP düzeyleri ortalamaları ile ilişkisi araştırılmış, ilkbahar aylarında gebe kalan kısırakların MSAFP ($26,54\pm0,88$ pg/ml) düzey ortalamalarının, yaz ayında gebe kalan kısıraklarınkinden

(40,44±3,88 pg/ml) daha az olduğu görülmüş, aralarındaki farkın ise istatistiksel olarak $P=0,0005$ olarak yüksek önemlilikte bir anlamlılık olduğu saptanmıştır. Çalışmanın Grup I kısıraklarından ($n=42$), ikisi maiden olup (19 ve 27 numaralı kısıraklar) daha önce doğum yapmamış kısıraklarken kırk tanesi daha önce bir veya daha fazla sayıda doğum yapmış kısıraklardan oluşmaktadır. Maiden kısırakların ($n=2$) gebelik boyu MSAFP düzeyleri ortalaması (32,41 pg/ml) , daha önce bir veya daha fazla doğum yapmış kısırakların ($n=40$) gebelik boyu MSAFP düzeyleri ortalamasından (47,22±1,78 pg/ml) düşük bulunmuştur.

Çalışma Grup I kısıraklarının ($n=42$), bir önceki sezondan tayları olduğundan laktasyonda olan kısıraklar ($n=33$) ile taysız olan dolayısıyla laktasyonda olmayan kısırakların ($n=9$), gebeliğin ilk trimesteri, taylarından ayrılma zamanı (altı aylık tay yaşı) ve gebelik süresi boyunca MSAFP düzeyleri ortalamaları ile ilişkisi araştırılmış ve hiçbirisinde istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde bir ilişki saptanmamıştır ($P>0,05$).

Çalışmanın Grup I kısıraklarından ($n=42$), Mart ($n=8$), Nisan ($n=19$), Mayıs ($n=14$) ve Haziran ($n=1$) aylarında doğum yapanların, doğum yaptıkları aylar ile gebelik süresi boyunca MSAFP düzeyleri ortalamaları ve gebeliğin yalnız 11. ayı MSAFP düzeylerinin ortalamaları ilişkisi araştırılmış ve hiçbirisinde istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde bir ilişki saptanmamıştır ($P>0,05$).

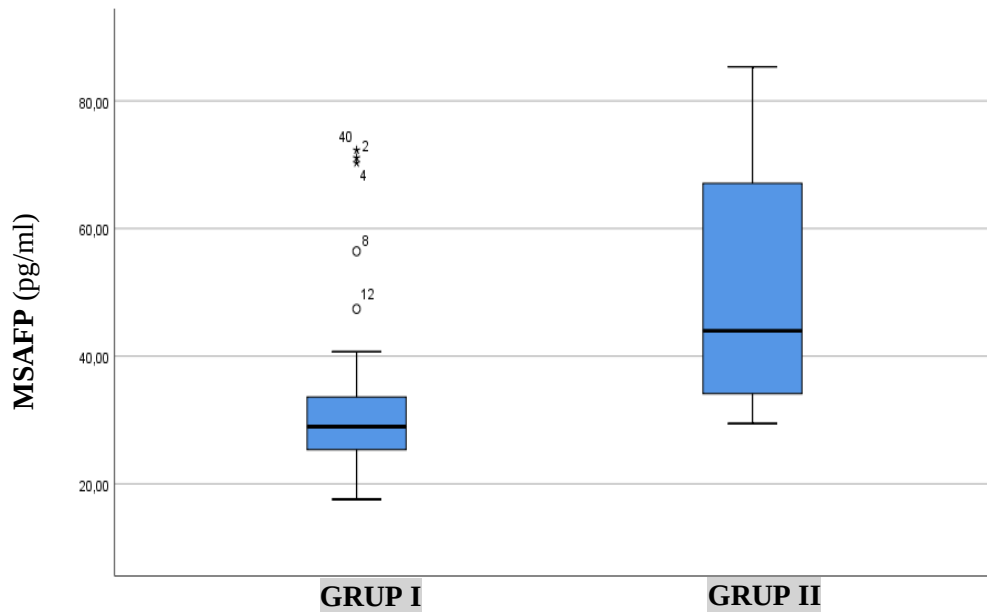
Çalışmanın sağlıklı kontrol grubunu oluşturan Grup I kısıraklardan ($n=42$), doğum yaptıktan sonra alınan kolostrumun Brix refraktometresi ile değerlendirilmesi sonucunda belirlenen kolostrum kalitesinin (%15-20: Sınırdaki; %20-30: Yeterli; >%30: Çok İyi) gebelik boyu MSAFP düzeylerinin ortalaması, gebeliğin 3. trimester MSAFP düzeylerinin ortalaması ve gebeliğin yalnız 11. ayı MSAFP düzeyleri ile ayrı ayrı ilişkisi araştırılmış olup, hiçbir karşılaştırımda istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde bir ilişki saptanmamıştır ($P>0,05$).

Çalışmanın Grup I kısıraklarından ($n=42$), 15 dişi (%36) , 27 erkek (%64) tay 2020 doğum sezonunda dünyaya gelmiştir. Erkek tay doğuran kısırakların ($n=27$) gebelik boyu MSAFP ortalaması 45,25±2,19 pg/ml iken dişi tay doğuran kısırakların ($n=15$) gebelik boyu MSAFP ortalaması 48,79±2,82 pg/ml olarak tespit edilmiştir. Her ne kadar dişi tay doğuran kısırakların gebelik boyunca MSAFP ortalamalarının erkek tay doğuran kısıraklarınkinden rakamsal yüksek olsa da, verilerin yapılan istatistiksel analizinde anlamlılık düzeyinde bir artış gözlemlenmemiştir ($P>0,05$).

Çalışmanın Grup I kısıraklarından (n=42), 2020 doğum sezonunda dünyaya gelen tayların (n=42) ortalama ağırlıkları $51,88 \pm 0,73$ kg, en yüksek ağırlık 62 kilogram (5 ve 39 numaralı kısırakların tayları) ve en düşük ağırlık 43 kilogram (32 numaralı kısırağın tayı) olarak ölçülmüştür. Tayların kiloları ile gebeliğin son trimesteri MSAFP, gebeliğin son ayı MSAFP ve gebelik periyodu boyunca ölçülen MSAFP düzeyleri ortalamalarıyla ayrı ayrı ilişkisi araştırılmış olup, hiçbir karşılaştırımda istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde bir ilişki saptanmamıştır ($P > 0,05$).

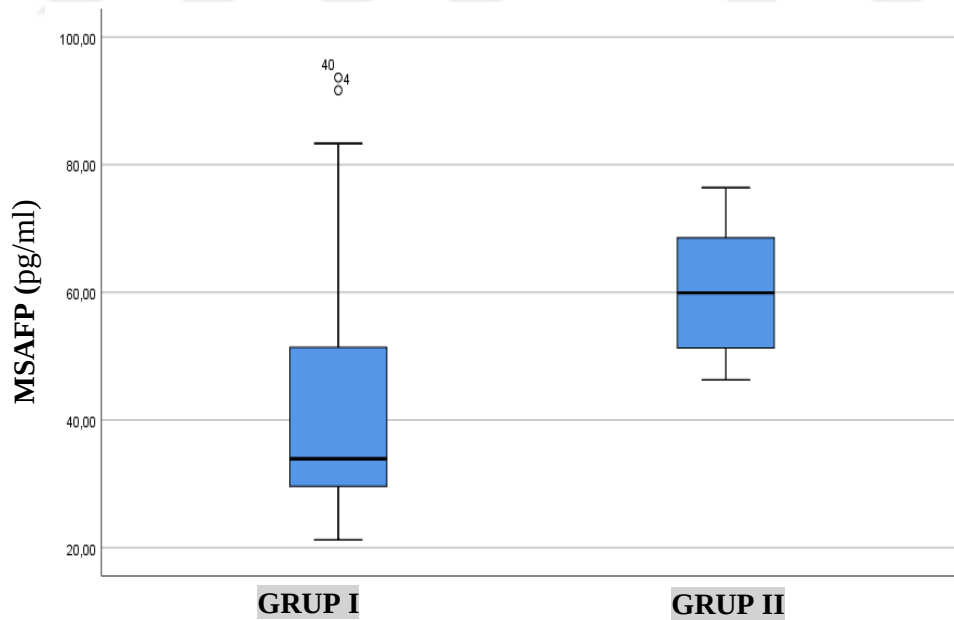
Kısıraklarda gebelik süresince MSAFP düzeyleri, Grup I (n=42) ile Grup II (n=24) arasında karşılaştırılmıştır. Gebeliğin ilk teşhisi olan birinci kontrol muayenesinde (K1) gebeliği pozitif olup çalışmaya dahil edilen kısıraklar, ovulasyon sonrası 24-26. günlerinde yapılan ikinci kontrol muayenesinde (K2) boş çıkmaları sonucunda, çalışmanın ikinci grubunda (Grup II) yer almışlardır. Grup II kısıraklarının erken dönem embriyonik ölümle sonuçlanan K2 boşları (n=6) kısıraklarının K1 numuneleri ile Grup I kısıraklarının K1 numuneleri karşılaştırılmış olup, Grup II kısıraklarının K1 numunelerinin (n=6) MSAFP değerleri ortalaması ($50,65$ pg/ml), Grup I kısıraklarının K1 numunelerinin (n=42) MSAFP değerleri ortalamasından ($32,50 \pm 2,02$ pg/ml) istatistiksel olarak $P = 0,008$ anlamlılık düzeyinde önemli derecede yüksek bulunmuştur (Grafik 9).

Grafik 9: Grup I, K1 MSAFP ortalamaları ile Grup II, K1 MSAFP ortalamaları arasındaki ilişkinin görünümü.



Gebeliğin ikinci kontrol muayenesinde (K2), gebeliğin sağlıklı devam etmesi durumunda, ovulasyon sonrası 35-40. günlerde kısırlara üçüncü kontrol muayenesi (K3) yapılmıştır. Gebeliğin üçüncü kontrol muayenesinde (K3) gebe kısırların boş çıkmaları sonucunda, çalışmanın ikinci grubunda yer almışlardır. Grup II kısırlarının embriyonik ölümle sonuçlanan K3 boşları (n=5) ile Grup I kısırlarının K1+1.ay numunelerinin MSAFP değerleri ortalaması karşılaştırılmıştır. Grup II K3 boşları kısırlarının, K1+1. ay numunelerinin (n=5) MSAFP değerleri ortalaması (60,48 pg/ml) ile Grup I kısırlarının, K1+1. ay numunelerinin (n=42) MSAFP değerleri ortalamasından ($40,55 \pm 2,87$ pg/ml) $P=0,015$ anlamlılık düzeyinde yüksek bulunmuştur (Grafik 10). Ayrıca Grup II kısırlarının embriyonik ölümle sonuçlanan K3 boşlarının (n=5) 1. ay numunelerinin MSAFP ortalaması (69,37 pg/ml) ile Grup I kısırlarının 1. ay numunelerinin MSAFP ortalaması (48,60 pg/ml) arasında, istatistiksel olarak $P=0,045$ anlamlılık düzeyinde bir farkın varlığı da tespit edilmiştir.

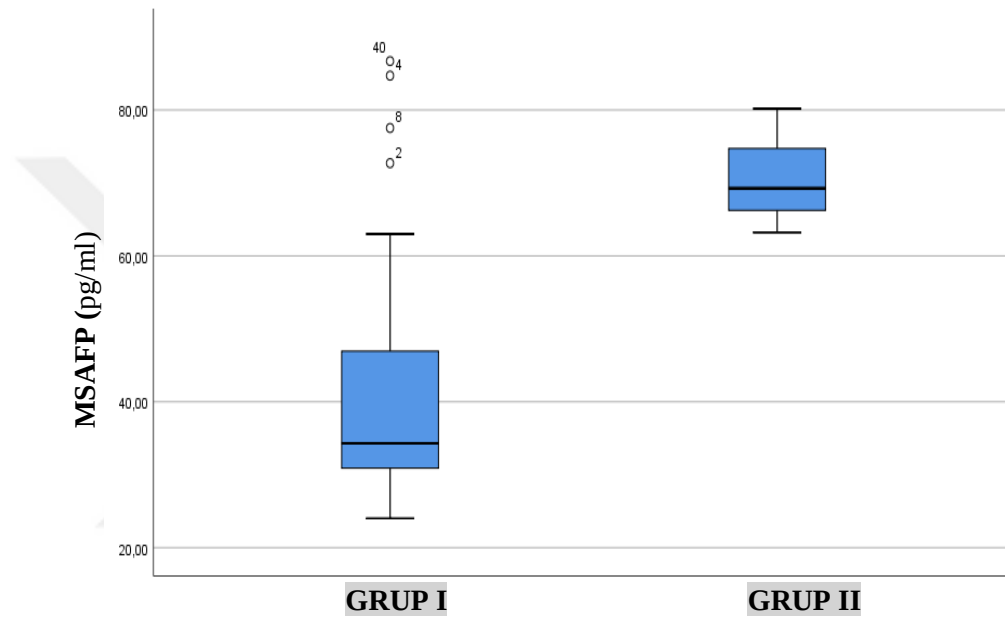
Grafik 10: Grup I K1, 1. ay MSAFP ortalamaları ile Grup II K1, 1. ay MSAFP ortalamaları arasındaki ilişkinin görünümü.



Grup II' deki kısırlardan gebeliği erken dönem (gebeliğin 2. ayı) fetal ölümle sonuçlanan (n=3) kısırların, K1+1.+2. ay numunelerinin ortalaması (70,83 pg/ml) ile Grup I kısırlarının (n=42) K1+1.+2. ay değerleri ortalaması ($40,96 \pm 2,50$ pg/ml)

karşılaştırılmış ve $P=0,009$ anlamlılık düzeyinde yüksek bulunmuştur (Grafik 11). Ayrıca Grup II' deki kısıraklardan gebeliği erken dönem (gebeliğin 2. ayı) fetal ölümle sonlanan ($n=3$) kısırakların, 2. ay numunelerinin MSAFP ortalaması ($108,91 \text{ pg/ml}$) ile Grup I kısıraklarının 2. ay numunelerinin MSAFP ortalaması ($41,79 \pm 2,29 \text{ pg/ml}$) arasında istatistiksel olarak $P=0,045$ anlamlılık düzeyinde bir farkın varlığı da tespit edilmiştir.

Grafik 11: Grup I K1+1.+2. ay MSAFP ortalamaları ile Grup II K1+1.+2. ay MSAFP ortalamaları arasındaki ilişkinin görünümü.



Grup II'deki kısıraklardan gebeliği erken dönem (gebeliğin 3. ayı) fetal ölümle sonlanan ($n=1$) kısırağın K1+1.+2.+3. ay numunelerinin MSAFP değerleri ortalaması ($94,06 \text{ pg/ml}$) ile Grup I kısıraklarının ($n=42$) K1+1.+2.+3. ay değerleri ortalaması ($41,30 \pm 2,09 \text{ pg/ml}$) karşılaştırılmış ve Grup II'deki fetal ölüm şekillenen kısırakta MSAFP değeri normale göre iki katından yüksek bulunmuştur. Ayrıca Grup II' deki kısıraklardan gebeliği erken dönem (gebeliğin 3. ayı) fetal ölümle sonlanan ($n=1$) kısırağın, 3. ay numunesinin MSAFP değeri ($108,91 \text{ pg/ml}$), Grup I kısıraklarının 3.ay numunelerinin MSAFP ($42,32 \pm 1,93 \text{ pg/ml}$) değeri ortalamasından da oldukça yüksek bulunmuştur.

Grup II'deki kısıraklardan gebeliği 5. ayda abortla sonlanan ($n=3$) kısırakların K1+1.+2.+3.+4.+5. ay numunelerinin MSAFP değerleri ortalaması ($49,86 \text{ pg/ml}$) ile Grup I kısıraklarının ($n=42$) K1+1.+2.+3.+4.+5. ay değerleri ortalaması ($45,85 \pm 1,96$)

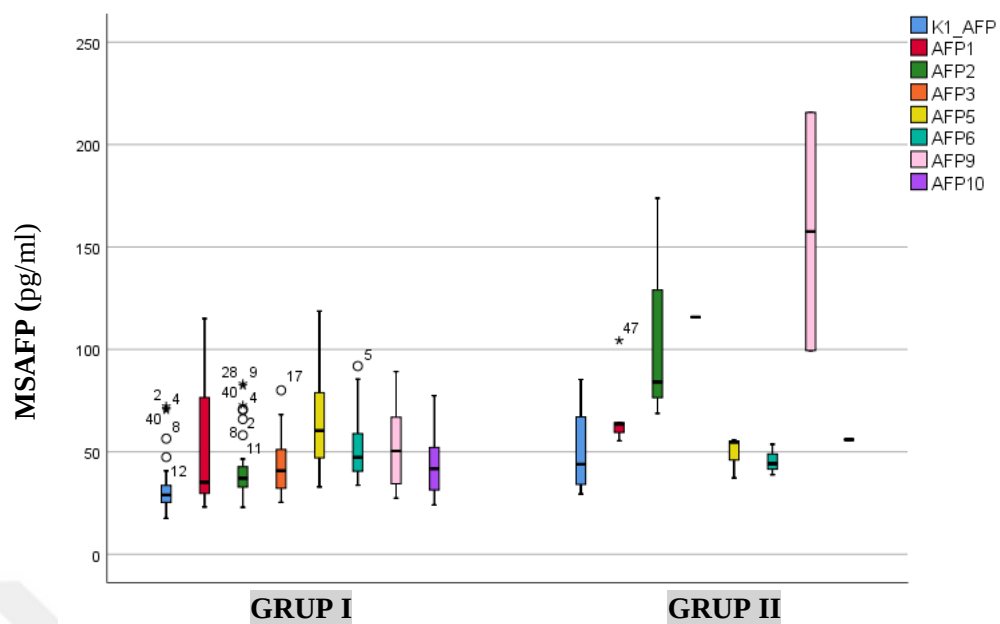
pg/ml) karşılaştırılmış ve Grup II’de abort yapan kısıraklarda MSAFP’nin bir miktar yüksek olduğu bulunmuştur.

Grup II’deki kısıraklardan gebeliği 6. ayda abortla sonlanan (n=3) kısırakların K1+1.+2.+3.+4.+5.+6. ay numunelerinin MSAFP değerleri ortalaması (55,89 pg/ml) ile Grup I kısıraklarının (n=42) K1+1.+2.+3.+4.+5.+6. ay MSAFP değerleri ortalaması (46,56±1,84 pg/ml) karşılaştırılmış olup MSAFP düzeyi Grup II’de yüksek bulunmuştur.

Grup II’deki kısıraklardan gebeliğin 9. ayında prematüre canlı doğum yapan (n=2) kısırakların K1+1.+2.+3.+4.+5.+6.+7.+8.+9. ay numunelerinin MSAFP değerleri ortalaması (111,25 pg/ml) ile Grup I kısıraklarının (n=42) K1+1.+2.+3.+4.+5.+6.+7.+8.+9. ay MSAFP değerleri ortalaması (47,88±1,81 pg/ml) karşılaştırılmış ve Grup II’de prematüre canlı doğum yapan kısıraklarda MSAFP değerleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca Grup II kısıraklarından gebeliğin 9. ayında prematüre canlı doğum ile sonuçlanan (n=2) kısırakların, 9. ay numunesinin MSAFP değeri ortalaması (157,54 pg/ml), Grup I kısıraklarının 9. ay numunelerinin MSAFP ortalaması (51,68±14,21 pg/ml) değerinden istatistiksel olarak P=0,002 anlamlılık düzeyinde yüksek bulunmuştur.

Grup II kısıraklarından prematüre plasenta ayrılması sonucu canlı doğum yapan (n=1) kısırağın, K1+1.+2.+3.+4.+5.+6.+7.+8.+9.+10. ay numunelerinin MSAFP değerleri ortalaması (70,87 pg/ml) ile Grup I kısıraklarının (n=42) K1+1.+2.+3.+4.+5.+6.+7.+8.+9.+10. ay MSAFP değerleri ortalaması (47,51±1,79 pg/ml) karşılaştırılmış olup, MSAFP değeri Grup II’deki kısırakta normale göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca Grup II kısıraklarından prematüre plasenta ayrılması sonucu canlı doğum yapan (n=1) kısırağın, 10. ay numunesinin MSAFP değeri (55,95 pg/ml), Grup I kısıraklarının 10. ay numunelerinin MSAFP değerleri ortalamasından (43,88±2,23 pg/ml) yüksek bulunmuştur. Gruplar arası MSAFP karşılaştırması Grafik 12’de verilmiştir.

Grafik 12: Grup I (n=42) ile Grup II (n=24) kısıraklarının MSAFP düzey ortalamalarının görünümü.



5. TARTIŞMA

Beşeri hekimlikte, gebelik patolojilerinin erken dönem tespitinde tarama testlerinin bir parametresi olarak kullanılan alfa-fetoprotein (AFP), hem gebelikte gözlemlenen fetal anomalilerin tespitinde hem de tümör belirteci olarak kullanımı, klinik pratikte önem arz etmektedir (Haddow ve ark. 1981; Aktaş, 2009; Taura ve ark. 2012; Wang ve ark. 2016).

Kadın jinekolojisinde, gebelik durumlarında tarama testleriyle henüz dünyaya gelmemiş fetüslerin, sağlıklı veya anormal olup olmadıkları hakkında bilgilere kolay ve pratik analizlerle ulaşılabilir. Aktaş (2009) çalışmasında, kadın jinekolojisinde, prenatal tanıda çeşitli tarama testlerinin aktif olarak kullanıldığını belirtmiştir. Ayrıca Aktaş (2009) aynı çalışmasında, gebeliğin ilk trimester tarama testinde maternal serum alfa-fetoprotein (MSAFP), sBhCG (Serum Beta İnsan Koryonik Gonadotropini) ile PAPP-A (Gebelik İlişkili Plazma Proteini A) analizi, ikinci trimester üçlü tarama testi biyokimyasal analizlerinde ise MSAFP, SBhCG ve UE3'un (Serbest Östriol) değerlendirilmesi ile fetal kromozom anomalilerinin yanında, gebelik patolojilerinin de tespit edildiğini vurgulamaktadır. Down sendromlu gebeliklerde, gebeliğin ikinci trimester tarama testinde MSAFP düzeyinin düşük seyrettiği tespit edilmiştir. Bu düşük MSAFP düzeyinin tam olarak sebebi netlik kazanmamakla birlikte, immatür fetal karaciğerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Kromozomal defektli fetüslara gebe kadınlarda, MSAFP düzeylerindeki anormalliklerin plasentanın yetersiz vaskülarizasyonu sebebiyle gözlemlendiği, plasentanın yapılan histolojik muayenesi sonucunda tespit edilmiştir. Düşük MSAFP düzeylerinin anjiogenezisi durmuş veya geciken immatür plaseenta sonucu gözlemlendiği bildirilmiştir (Yılmaz, 2005).

Haddow ve ark. (1981) yaptıkları çalışmalarında gebeliğin ikinci trimesterinde (16-20 haftalık gebelik) 1644 kadında, MSAFP düzeyleri ile hamile kadınların vücut ağırlıkları arasındaki ilişkiyi incelemişler ve istatistiksel olarak vücut ağırlığının MSAFP ile önemli bir ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir ($P>0,05$). Çalışmamızdaki kısrakların tümü normal vücut kütle indeksi (4-6 arasında) sahip kısraklardan oluşmaktaydı ve kısraklar arasında vücut kondüsyonu açısından bir farklılık olmadığı için MSAFP ve vücut kütle indeksi arasındaki ilişki kısrakların bir örnek olması nedeniyle çalışmamızda değerlendirilememiştir.

Veress ve ark. (1988) yaptıkları çalışmada, herhangi bir komplikasyonu olmayan ikiz gebelikleri olan kadınlarda (n=90) MSAFP düzeylerinin yaklaşık iki katına çıktığını ve bu yükselişin sebebinin de fetal kaynaklı olduğunu belirtmişlerdir. Vincze ve ark. (2016) yapmış oldukları bir çalışmada Lipizzaner ırkı iki kısırakta ikiz gebelik durumunu, MSAFP seviyesini ölçerek belirlemişlerdir. İkiz gebeliği gebeliğin ileri dönemi (246–256. günleri) ve erken post partum döneminde (postpartum 7.–14. günler) aldıkları kısırak başına toplam dört adet maternal kan serumu örneğiyle tespit etmişlerdir (MSAFP ort. 117,7–133,5 pg/ml). İkiz gebe kısıraklardan birinin abort yaptığını diğerinin ise canlı doğum yaptığını, ancak taylorların altı aylık yaşa erişmeden eks olduklarını bildirmişlerdir. Sorensen ve ark. (1990) yapmış oldukları çalışmada Thoroughbred ırkı 522 gebe kısıraktan aldıkları 2053 maternal serum örneğinde (kısırak başı ortalama 3,9 serum örneği), fetal protein incelemişlerdir ve ikiz gebelikte fetal protein seviyesinin normal gebeliğe göre yüksek olduğunu, gebelik elde edilemeyen kısıraklarda ise normal gebeliğe göre düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda herhangi bir şekilde ikiz gebelik veya ikiz embriyo ile karşılaşmadığı için bu durum değerlendirilememiştir.

Taura ve ark. (2012) yapmış oldukları bir çalışmada, aynı zamanda bir tümör belirteci olarak da kullanılan AFP'nin, kronik hepatit C viruslu (HCV) hastalarda, ileride gelişebilecek hepatosellüler karsinom (HCC) olgularının öngörülmesinde etkin olduğunu bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışmalarında, 1976 ile 2010 yılları arasında, HCV teşhis edildilen 107 hastaya, 1-3 ayda bir AFP düzeylerinin ölçümü ile 3-6 ayda bir HCC için ultrason taramaları yapılmıştır. Aylık yüksek AFP (>20 ng/ml) ve hafif yükselmiş AFP düzeylerine (6-19 ng/ml) sahip HCV'li hastaların, ileride HCC geliştirdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca, AFP ile birlikte aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerindeki artışın da bildirildiği bu çalışmada, HCV'li hastalarda AFP seviyesinin, HCC için risk faktörü olarak değerlendirilebileceğini vurgulamışlardır. Diğer yandan tümör belirteci olarak da kullanılan AFP'nin, karaciğer hasarları ve neoplastik oluşumlarda kanda artış sergilediği bilinmektedir. Bu gebelik dışı patolojik artış Wang ve ark. (2016)'nın belirttiği gibi karaciğer hasarı kaynaklı artan karaciğer enzim değerleri ile birlikte seyretmektedir. Çalışmamızda MSAFP düzeyindeki artışların yalnızca gebelikle ilişkilendirilebilmesi adına, gebeliğin her bir trimesterinde çalışma kısıraklarının serum AST ve GGT değerleri de incelenmiştir. Değerlendirme neticesinde maternal serum AST ve GGT düzeylerinin hem Grup I'de hem de Grup II'de gebelik süresince referans aralık içerisinde seyrettiği görülmüştür. Bu durum bize,

çalışmamızda kullanılan gebe kısrakların gebeliğin ilerlemesiyle beraber elde edilen MSAFP düzeylerindeki artışların yalnızca fetüse bağlı olarak artış gösterdiğini karaciğere ait bir patoloji ile ilişkilendirilemeyeceği sonucunu vermektedir.

Milinković-Tur ve ark. (2005), yaşları 5-10 arasında değişen altı tane Holstein ırkı kısrakta yapmış oldukları çalışmada, üç kez gebelik döneminde (Grup 1: 16 haftalık, Grup 2: 17 ila 31 ve Grup 3: 32 ila 48 haftalık gebelik yaşlarında) ve bir kez erken laktasyon döneminde (Grup 4: 1 ila 14 haftalık laktasyon zamanında) aldıkları maternal kanda serum AST, ALT, GGT, total protein ve albumin konsantrasyonlarını dört grup arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda, maternal serum AST düzeylerinin Grup I'de $126,88 \pm 8,22$ U/L, Grup II'de $124,15 \pm 4,43$ U/L, Grup III'te $97,00 \pm 2,94$ U/L ve son olarak Grup IV'te ise $117,27 \pm 8,50$ U/L tespit ederken; GGT düzeylerini ise Grup I'de $10,55 \pm 1,48$ U/L, Grup II'de $10,19 \pm 0,93$ U/L, Grup III'te $8,67 \pm 0,71$ U/L ve son olarak Grup IV'te ise $9,99 \pm 1,61$ U/L olarak ölçmüşlerdir. Grup III'te AST düzeylerinin, Grup I'de $P < 0,01$ düzeyinde ve Grup II'den ise $P < 0,001$ düzeyinde istatistiksel olarak önemli bir derecede düşüş sergilediğini; maternal serum GGT düzeyleri için ise gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Vincze ark. (2015a) ise Lipizzaner ırkı atlarda kan biyokimyasal parametrelerinin (albumin, total protein, üre, trigliserit, glikoz, kreatin, alkalın fosfat, aspartat transaminaz, glutamat dehidrogenaz, gamma glutamil transferaz, kreatin kinaz ve laktat dehidrogenaz) yaşları ortalaması 13 ± 3 olan, gebe ($n=20$) ve gebe olmayan boş kısraklardaki ($n=10$) değerlerini incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmada, erken gebelik (3-6 aylık gebelik yaşı) ve orta-geç gebelik dönemi (7-11 aylık gebelik yaşı) ile gebe olmayan kısrakların biyokimyasal parametrelerini karşılaştırmış; GGT'nin fetal yaşla anlamlı bir ilişkisi yokken, AST'nin fetal yaşla negatif bir korrelasyon sergilediğini, serum AST ve GGT değerlerinde gebeliğin erken dönemi ile gebeliğin orta-geç döneminde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir ($P > 0,05$).

Bizim çalışmamızda, MSAFP yükselişinin, maternal karaciğer kaynaklı olup olmadığının değerlendirilmesi amacıyla gebeliğin her bir trimesteri için (1. trimester'de 14-16 günlük gebelik, 2. trimester'de 6 aylık gebelik, 3. trimester'de 9 aylık gebelik) birer kan örneği alınarak Grup I ($n=42$) ve Grup II ($n=24$)'deki kısraklarda serum AST ve GGT seviyeleri ölçülmüştür. Grup I ile Grup II kısraklarında AST ve GGT değerlerinde gebelik trimesterleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($P > 0,05$).

Ayrıca çalışmamızda, Grup I kısıraklarının (n=42) maternal serum GGT değerlerinin gebeliğin trimesterleri ile ilişkisi Milinković-Tur ve ark. (2005)'nin belirttiği gibi gebeliğin ilk trimesterinde yüksek iken son trimesterinde düşük seyretmiştir. İstatistiksel olarak gebelik trimesterleri arasında serum GGT seviyesi, anlamlı olarak farklı bulunmuştur (P=0,0005). Grup I kısıraklarının (n=42) maternal serum AST değerlerinin gebeliğin trimesterleri ile ilişkisi Milinković-Tur ve ark. (2005)'nin belirttiği gibi gebeliğin ilk trimesterinde yüksek iken son trimesterinde düşüş sergilemiştir. İstatistiksel olarak gebelik trimesterleri arasında serum AST seviyesi P=0,001 önemlilik derecesinde anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Bu sonuç Milinković-Tur ve ark. (2005)'nin çalışmasıyla paralellik göstermektedir.

Vincze ve ark. (2015b)'nin yaptığı çalışmayla uyumlu olarak; çalışmamızda sağlıklı gebelik sürdüren Grup I (n=42) kısıraklarının MSAFP düzeyleri ortalaması $46,78 \pm 0,87$ pg/ml olarak ölçülmüştür. Çalışmamızda embriyonik ölümler (n=11), erken dönem fetal ölümler (n=4), geç dönem fetal ölümler (n=6), prematüre doğumlar (n=2) ve prematüre plasenta ayrılması (n=1) durumları gözlenen Grup II (n=24) kısıraklarının MSAFP düzeyleri ortalaması ise $70,69 \pm 3,86$ pg/ml olarak ölçülmüştür. Çalışmamızda Vincze ve ark. (2015b)'ninde kendi çalışmalarında belirttiği gibi sorunlu gebeliklerde MSAFP düzeyleri sağlıklı gebelik sürdüren kısıraklardakinden daha yüksek ölçülmüştür (P=0,001). Vincze ve ark. (2015b)'nin çalışmasında ise problemli gebelik olarak altı embriyonik ölüm ve bir abort (travma sonucu 9. gebelik ayında) sonucu gebelikleri sonlanan toplam yedi Lipizzaner kısırağın MSAFP düzeyleri bizim çalışmamızdaki MSAFP düzeyinden daha yüksek olduğu ($152 \pm 36,48$ pg/ml) görülmektedir. Vincze ve ark. (2015b)'nin çalışmalarında kullandıkları kısırakların ırkı ile bizim çalışmamızda kullandığımız kısırakların ırkının farklı olmasından dolayı bu farkın gözlemlendiğini düşünmekteyiz.

Crandall ve ark. (1983) yapmış oldukları çalışmada, siyah kadınlar ile beyaz kadınlar arasında MSAFP düzeylerinde farklılıklar olduğunu, siyah kadınların beyaz kadınlara göre MSAFP düzeylerinin her gebelik haftası için %10 daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışma bizlere MSAFP düzeylerinin yorumlanmasında, ırk faktörüne dikkat edilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Daha önce atlarda MSAFP ile ilgili literatürlere geçmiş az sayıdaki çalışmada kullanılan at ırklarının avrupa atlarından, ılık kanlı at sınıfında olan Lipizzaner ırkı atlar (Koçkar, 2012) olduğu literatürlerde (Vincze ve ark.

2015b; Vincze ve ark. 2016; Vincze ve ark. 2018) bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, ülkemizde yarışçılık sektörünün önemli bir temsilcisi olan sıcak kanlı at ırklarına dahil, safkan İngiliz ırkı (Koçkar, 2012) atlar kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda bulduğumuz MSAFP'nin sağlıklı gebelik değerleri ortalaması ($46,78 \pm 0,87$ pg/ml) ile patolojik gebelik değerleri ortalaması ($70,69 \pm 3,86$ pg/ml), Vincze ve ark.'nın (2015b), yaptıkları çalışmalarında belirttikleri sağlıklı gebelik sürdüren kısırakların MSAFP değerleri ($72,93 \pm 49,25$ pg/ml) ile gebelik kaybı görülen kısırakların MSAFP değerlerinden ($152 \pm 36,48$ pg/ml) düşük seviyede seyretmektedir. Çalışmamızda MSAFP düzeylerinin Vincze ve ark. (2015b) bildirmiş olduğu değerlerden düşük ölçülmesinin sebebinin, Vincze ve ark. (2015b) yapmış oldukları çalışmada sınırlı sayıda hayvan materyali ve sınırlı sayıda numune kullanmalarının yanında, çalışmada kullandıkları at ırkının (ılık kanlı, Lipizzaner kısırağı) bizim çalışmamızda kullandığımız at ırkından (sıcak kanlı, İngiliz kısırağı) farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Gelecekte farklı at ırklarıyla daha çok sayıda yapılacak çalışmalarla MSAFP'nin at ırklarına göre değişkenlik gösterip göstermediği belirlenebilir.

Vincze ve ark. (2015b) yapmış oldukları çalışmada yaşları 6 ila 24 arasında değişen, 30 Lipizzaner ırkı gebe kısıraktan, normal gebelik sürdüren 23 kısırak için 83 kan serumu örneği, 6 embriyonik ölüm ve 1 abort olan toplam 7 kısırak için ise 28 kan serumu, kısırak başı ortalama 3,6 adet kan serumu örneği olacak şekilde toplamda ise 111 serum örneğiyle çalışmışlardır. Bu çalışmanın neticesinde normal gebelik periyodu sürdüren kısıraklarda MSAFP değeri $72,93 \pm 49,25$ pg/ml iken, gebelik kaybı olan kısırakların MSAFP düzeyi $152 \pm 36,48$ pg/ml olarak bildirmişlerdir. Ayrıca hem kısırak yaşı ($P < 0,01$) hem de gebelik yaşı ($n=23$ için $P=0,088$; $n=30$ için $P < 0,01$) ile MSAFP arasında negatif korrelasyon olduğunu, tay cinsiyeti, tay doğum ağırlığı, tay toraks çevresi ölçüm değeri ve tay incik çevresi ölçüm değeri ile MSAFP arasında herhangi bir ilişkinin olmadığını bildirmişlerdir ($P > 0,05$). Bizim çalışmamızda da kısırak yaşı, gebelik yaşı, tay cinsiyeti, tay vücut ağırlığı, kısırak doğum sayısı ile MSAFP arasında herhangi bir ilişki saptanmamış ($P > 0,05$) ve bu sonuçların Vincze ve ark. (2015b)'nin çalışmasıyla paralellik gösterdiği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, Grup I kısıraklarının ($n=42$) 3. trimester ve yalnız 11. ay MSAFP düzeylerinin kolostrum kalitesi ile olan ilişkileri ayrı ayrı incelenmiş olup, istatistiksel olarak MSAFP düzeylerinin kolostrum kalitesiyle anlamlılık düzeyinde bir ilişkisinin

olmadığı tespit edilmiştir ($P>0,05$). Bu çalışma sonuçları tespit edilene kadar yapılan literatür taramasında, kolostrum kalitesi ile MSAFP düzeylerinin karşılaştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle, çalışmamız AFP'nin kolostrumla ilişkilendirildiği ilk çalışma olma özelliğini göstermektedir (04/11/2021; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=relationship+of+alphafetoprotein+with+colostrum>). İlk defa çalışmamızda kolostrum kalitesi ile MSAFP düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmış, anlamlılık düzeyinde bir korelasyon ise saptanmamıştır ($P>0,05$).

Vincze ve ark. (2018) yapmış oldukları diğer bir çalışmada, yaşları 8 ila 20 arasında değişen, Lipizzaner ırkı 19 gebe kısıraktan gebeliğin sınırlı döneminde (290-340 günlük gebelik dönemi) toplam 107 maternal serum örnekleme yapılarak, kısırak yaşıyla MSAFP düzeylerinin negatif korelasyona sahip olduğunu ($R^2=0,18$) ve aralarındaki ilişkiyi istatistiksel olarak $P<0,0001$ düzeyinde önemli bulduklarını bildirmişlerdir. Aynı zamanda mevsimin MSAFP üzerinde etkili olduğunu yaz aylarında (Temmuz-Ağustos) MSAFP düzeylerinin ilkbahar ayına (Mayıs) göre daha yüksek seyrettiğini istatistiksel olarak $P=0,0378$ düzeyinde önemli bulmuşlardır. Gebeliğin son ayında alınan numunelerdeki MSAFP düzeylerinin ise öncekilerine göre daha yüksek olduğunu istatistiksel olarak $P=0,0117$ düzeyinde anlamlılık ilişkisiyle bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise kısırak yaşı ile MSAFP arasında bir ilişki tespit edilememiştir ($P>0,05$). Çalışmamızda kullandığımız kısıraklar ise Mart ($n=8$), Nisan ($n=19$), Mayıs ($n=14$) ve Haziran ($n=1$) aylarında doğum yapmışlardır. Dolayısı ile kısıraklarımızın doğumdan önceki son gebelik ayları ilkbahar mevsimine denk gelmiştir. Bu sebeple doğum mevsimi ile MSAFP arasındaki ilişki değerlendirilememiştir. Ancak kısırakların gebe kalma mevsimleri ile MSAFP arasındaki ilişki araştırılmış, K1 numunelerinin MSAFP düzeyleri ilkbahar aylarında gebe kalan kısırakların MSAFP ($26,54\pm0,88$ pg/ml) düzey ortalamalarının, yaz ayında gebe kalan kısıraklarınkinden ($40,44\pm3,88$ pg/ml) daha az olduğu görülmüş, aralarındaki farkın ise istatistiksel olarak $P=0,0005$ düzeyde önemli olduğu saptanmıştır. Tespit ettiğimiz bu sonuç, Nisan-Mayıs aylarında alınan K1 numunelerinin MSAFP düzeyleri, Haziran ayında alınan numunelerinkinden, Vincze ve ark. (2018)'nin çalışmasıyla paralellik göstererek düşük bulunmuştur.

Çalışmamız Vincze ve ark. (2015b) ile Canisso ve ark. (2015)'nin çalışmalarıyla uyumlu olarak, Grup II'de erken dönem embriyonik ölümle sonuçlanan gebelik

kayıplarındaki (n=6) MSAFP düzeyinin sağlıklı gebeliklerdeki MSAFP düzeyinden istatistiksel olarak $P=0,008$ anlamlılıkta yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızdaki K1 ve 1. ay serum örneklerinin MSAFP düzeyleri ortalaması, K3 muayenesinde embriyonik ölüm tespit edilen Grup II kısıraklarında (n=5), aynı dönemde sağlıklı gebelik sürdüren Grup I (n=42) kısıraklarındakinden yüksek bulunmuştur ($P=0,015$). Ayrıca K3 muayenesinde boş çıkan bu Grup II kısıraklarından (n=5) yalnızca 1. ay MSAFP düzeyleri ortalamasında aynı şekilde sağlıklı gebelik sürdüren Grup I (n=42) kısırakların 1. ay MSAFP düzeyleri ortalamasından yüksek bulunmuştur ($P=0,045$). Bu sonuçlarımızın Vincze ve ark. (2015b) ile Canisso ve ark. (2015)'nin çalışmalarıyla uyumlu olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda, Grup II kısıraklarından erken dönem fetal ölümle sonuçlanan (n=3) kısıraklarda K1, 1. ve 2. ay serum örneklerinin MSAFP düzeyleri ortalaması sağlıklı gebelik sürdüren Grup I (n=42) kısıraklarındakinden yüksek bulunmuştur ($P=0,009$). Ayrıca Grup II kısıraklarından erken dönem fetal ölümle sonuçlanan (n=3) kısıraklarda yalnızca 2. ay MSAFP düzeyleri ortalaması da, sağlıklı gebelik sürdüren Grup I (n=42) kısırakların 2. ay MSAFP düzeyleri ortalamasından yüksek bulunmuştur ($P=0,002$). Tespit ettiğimiz bu sonuçların Vincze ve ark. (2015b) ile Canisso ve ark. (2015)'nin çalışmalarıyla uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda Vincze ve ark. (2015b) ile Canisso ve ark. (2015)'nin çalışma sonuçlarıyla uyumlu olarak, gebeliği 3. ayda abortla son bulan Grup II kısıraklarından 57 numaralı kısırağın, MSAFP düzeyi ortalaması abort esnasında 94,06 pg/ml iken, abort yapmadan önceki son numunesinin MSAFP düzeyi ise 108,91 pg/ml olarak ölçülmüştür. Bu sonucun sağlıklı gebelik süren kısırakların MSAFP düzeylerine (42,33 pg/ml) göre oldukça yüksek seviyede olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda Vincze ve ark. (2015b) ile Canisso ve ark. (2015)'nin çalışmalarıyla uyumlu olarak, gebeliği 5. ayda abortla son bulan Grup II kısıraklarının (n=3) MSAFP düzeyi ortalaması (49,86 pg/ml) Grup I kısıraklarındakinden (45,85 pg/ml) yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda Vincze ve ark. (2015b) ile Canisso ve ark. (2015)'nin çalışmalarıyla uyumlu olarak, gebeliği 6. ayda abortla son bulan Grup II kısıraklarının (n=3) MSAFP düzeyi ortalaması (55,89 pg/ml), Grup I kısıraklarındakinden (46,56 pg/ml) yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda prematüre doğum yapan Grup II kısıraklarının (n=2) MSAFP düzeyleri ortalaması, sağlıklı gebelik süren Grup I kısırakların (n=42) hem en son numunelerinin (9. ay maternal serum örnekleri) hem de gebelik boyunca alınan numunelerinin MSAFP düzeylerinin ortalamalarından önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (P=0,002). Gebelik patolojisi olarak adlandırılan, prematüre plasenta ayrılması gözlemlenen Grup II kısırağının (n=1) hem gebelik boyunca MSAFP düzeyi ortalaması (70,87 pg/ml) hem de son numunesinin MSAFP düzeyi (55,95 pg/ml), sağlıklı gebelik sürdüren Grup I kısıraklarının MSAFP düzeyleri ortalamalarından (47,51 pg/ml) ve 10. ay numunesinin MSAFP düzeyinden (43,88 pg/ml) yüksek bulunmuştur. Canisso ve ark. (2015), Vincze ve ark. (2015b) ve Vincze ve ark. (2018)'nin yaptıkları çalışmalarda, bizim çalışmamızdaki gibi prematüre plasenta ayrılması ve prematüre doğum görülmemiştir. Buna rağmen, bizim çalışmamızda da onların çalışmalarında belirttikleri gibi, gebelik patolojilerinde MSAFP düzeylerinde artış olduğu bu sonuçlarla tespit edilmiştir.

Grup II kısıraklarının (n=24) gebelik boyunca elde edilen MSAFP düzeylerinin ortalamaları, Grup I (n=42) kısıraklarınınkinden yüksek bulunmuştur (P=0,001). Bu sonucumuz Canisso ve ark. (2015), Vincze ve ark. (2015b) ve Vincze ve ark. (2018)'nin yaptıkları çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Bu zamana kadar yapılan atlarda sınırlı sayıdaki çalışmalarda AFP'nin embriyonik ölümler, abortuslar, plasentitisler ve ikiz gebeliklerle ilişkisi araştırılmıştır. At reproduksiyonunda tarama testi olabilecek niteliğe sahip AFP'nin, gebelik başlangıcından doğuma kadar tüm gebelik boyunca maternal serumdaki seviyesi henüz bildirilmemiştir. Daha önce kısıraklarda yapılmış çalışmalarda, sınırlı sayıda hayvan materyali kullanılmış ve az sayıda numuneyle çalışılmış olunmasının yanı sıra aynı zamanda gebeliğin sınırlı dönemlerinde incelemeler yapılmış olduğu görülmüş ve tam anlamıyla gebeliğin tamamının değerlendirilemediği tespit edilmiştir. Çalışmamız bu amaçla gebeliğin başlangıcından sonuna kadar MSAFP'nin incelendiği bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmamızda yaş ortalaması $10,71 \pm 0,47$ olan toplam 66 safkan İngiliz kısırak kullanılmış, 42'si sağlıklı gebelik süren kısıraklardan 12'ser numune olacak şekilde (K1, 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10. ve 11. aylar) 504 maternal serum ile problemli gebelik veya gebelik kayıpları yaşayan 24 kısıraktan (gebelik kaybı olana kadar) 99 maternal serum numunesi alınarak toplam 603 serum numunesi, kısırak başı ortalama 9,13

tane serum numunesiyle çalışılması sebebiyle bu zamana kadar literatüre geçmiş çalışmaların en geniş örnekleme sayısı ile yapılmış olanıdır. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak gebe safkan İngiliz kısırakların, gebelik boyunca aylık olarak MSAFP düzeylerinin grafiksel eğrisi oluşturulmuş, embriyonik ölümler, erken dönem fetal ölümler, geç dönem fetal ölümler, prematüre doğumlar ve prematüre plasenta ayrılması durumlarında MSAFP düzeyleri aylık olarak belirlenmiştir.

Beşeri hekimlikte gebelik döneminde tarama testlerinin aktif kullanımı, gebelik patolojilerinin tespiti için sağlanmasının yanında, aynı zamanda bu olgulara zamanında erken müdahale etme olanağı sağlamaktadır. Uluslararası at yetiştiriciliği birliklerinin kuzey yarım küre için belirlemiş olduğu resmi üreme sezonu ise 15 Şubat- 30 Haziran ayları arasındadır (Nagy ve ark. 2000). Kuzey yarım kürede olan ülkemizde de yarış atı yetiştiriciliğinde, damızlık kısıraklar bu sınırlı zaman içerisinde gebe bırakılmaya çalışılır. Yetiştiricilerin ekonomik açıdan her yıl bir tay elde etmeleri büyük önem arz etmektedir. Özellikle sezonun son dönemi olan Mayıs-Haziran ayları, gebe kalamayan damızlık kısıraklar için sezondaki son şansları olmaktadır. At reproduksiyonunda, saha koşullarında da aktif olarak kullanılan rektal ultrasonografi ile gebeliğin tespiti yapılabilmekte, yavrunun varlığı veya yokluğu kolaylıkla tespit edilebilmektedir (Kılıçarslan ve Şenünver, 1990; Kılıçarslan ve ark. 2000; Kılıçarslan ve ark. 2018). Ancak embriyodaki kromozomal defektlerin veya yavruya bağlı patolojilerin ultrasonografi muayenesinde tespit edilememesi, gebeliğin kaybı veya sağlıklı yavru elde edilememesi ihtimallerini arttırmaktadır. Bu durum ise olumsuz bir şekilde yetiştiricilerin, her gebelikte oluşabilecek yavru kayıplarını veya fetal patolojileri yaşayarak tecrübe etmelerine neden olmaktadır.

Beşeri jinekolojideki gibi at reproduksiyonunda da MSAFP değerlerinin tespiti ile erken dönem embriyonik ölümler, fetal kayıplar ve gebelik patolojilerinin maternal kanda tespit edilebilmesine olanak sağladığı bu çalışmayla tespit ve teyit edilmiştir. Gebeliğin durumu ile ilgili olarak ölçülen MSAFP değerinin yorumlanması, ileride gebelik kaybı yaşayacak olan kısırağın, gerekli müdahale ile sorunlu gebeliğin sonlandırılması, söz konusu kısırağa aynı sezon içerisinde tekrar gebe bırakılabilme şansının verilmesini sağlamaktadır. Yapmış olduğumuz bu çalışma, at yetiştiriciliğinde gelecekte aktif olarak kullanılabileceğini düşündüğümüz MSAFP'nin önemini ortaya çıkarmıştır.

Çalışmamızda safkan sağlıklı gebe İngiliz kısıraklar için aylara göre MSAFP düzeyleri tespit edilmiş ve literatüre kazandırılmıştır. Yarış atı yetiştiriciliğinde, gebeliğin ilk kontrol muayenesinde (14.-16. günler), gebelik teşhis edilen kısıraklardan alınan kan serumundaki MSAFP seviyesinin ölçülmesi gebeliğin devamlılığını değerlendirilme açısından bir kıstas olacaktır. Çalışmamızda tespit ettiğimiz sonuçlara göre, sağlıklı gebelikteki düzeylerde olmayan MSAFP seviyesine sahip kısıraklardan, özellikle endometriyal kaplar oluşmadan (35 günlük gebelik yaşını geçmeden), haftalık tekrarlanan MSAFP ölçümleri ile riskli gebelikler teşhis edilebilir ve sonlandırılabilir. Böylelikle aşım sezonu içerisinde patolojik gebeliğe sahip kısıraklara müdahale edilerek tekrardan bu hayvanlara gebe bırakılma şansı verilmiş olunur. Ek olarak gebelik boyunca ayda bir maternal serum AFP ölçümleri ile gebeliğin ilerleyen dönemlerindeki fetal ölümler tespit edilebilir ve gerekli müdahalelerle fetal ölüm toksikasyonu sonucu gerçekleşebilecek kısırak ölümlerinin de önüne geçilip, hayvan sağlığı için önemli bir kazanım sağlanılarak ülke ekonomisine de katkı sağlanmış olunur.

Sonuç olarak bu çalışma safkan İngiliz gebe kısıraklarda gebelik boyunca MSAFP düzeyinin düzenli olarak her ay ölçüldüğü ve MSAFP düzeyinin GGT ve AST ile beraber değerlendirildiği ilk araştırmadır. Aynı zamanda, araştırmamızda daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak ilk defa kolostrum kalitesi, kısırakların önceki yıllara ait doğum sayıları ve laktasyon durumları ile MSAFP düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bilgiler ışığında vardığımız sonuç MSAFP'nin kısıraklarda gebelik başlangıcından itibaren ölçülmesiyle aşım sezonu içerisinde embriyonik ölüm, erken-geç dönem fetal ölümler, prematüre doğum veya prematüre plasenta ayrılması gibi durumların öncesinde gebeliğin durumu hakkında bilgi sahibi olunabileceği ve bu doğrultuda gerekli önlemler alınarak annenin ve tayın hayatı kurtarılabilmesi ve kısırağın reproduktif performansı arttırılabileceğidir. Ticari olarak ülke ekonomisine gelir sağlayan yarış atı yetiştiriciliğinde, MSAFP ölçümlerinin yapılması ile gebelik patolojileri tespit edilebilir ve gerekli müdahale ile kısırakların sezonu boş geçirmesi engellenebilir.

Bu çalışma sonuçlarının, gebe kadınlarda olduğu gibi ileride kısıraklar için de geliştirilebilecek maternal kan ile yapılan gebelik tarama testlerinin temelini oluşturacağını düşünmekteyiz. Bu tez çalışmasından sonra yapılacak MSAFP değerlendirmelerinde, referans değerleri niteliği taşıyan bu araştırmanın verileri

MSAFP'nin kısrak gebeliğindeki bilimsel ve klinik değerin daha net anlaşılmasını sağlayacaktır.



KAYNAKLAR

- Acland, H. M. (1993). Abortion in Mares. In: McKinnon, A. O., Voss, J. L. (editors). *Equine Reproduction*. Philadelphia: Lea and Febiger; 554-562.
- Adams, C. P. ve Bosu, W. T. K. (1988). Reproductive Physiology of the Nonpregnant. (Mare An Overview and Update). *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*-Vol. 4, No.2: 161-176.
- Akar, Y. (2012). Kısıraklarda Yavru Zarlarının Atılamamasının Sebepleri ve Tedavisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 26 (2): 125-130.
- Akkuş, T. ve Erdoğan, G. (2017). Kısıraklarda Yüksek Riskli Gebelikler ve Olgu Yönetimi. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 10 (2):83-90.
- Aktaş, F. N. (2009). İkinci trimester maternal serum human koryonik gonadotropin'in tek başına veya alfa-fetoprotein ile birlikte artmış olduğu gebelerde obstetrik sonuçlar. Uzmanlık Tezi.
- Alexander, S. L. ve Irvine, C. H. G. (1993). FSH and LH. In: McKinnon, A. O., Voss, J. L. (editors). *Equine Reproduction*. Philadelphia: Lea and Febiger; 54-56.
- Allen, W. R. ve Cooper, M. J. (1993). Prostaglandins. In: McKinnon, A. O., Voss, J. L. (editors). *Equine Reproduction*. Philadelphia: Lea and Febiger; 69-80.
- Allen, W. R. ve Stewart, F. (1993). Equine Chorionic Gonadotropin. In: McKinnon, A. O., Voss, J. L. (editors). *Equine Reproduction*. Philadelphia: Lea and Febiger; 81-96.
- Allen, W. R. (2000). The physiology of early pregnancy in the mare. *American Association of Equine Practitioner*, (40), 338-354.
- Allen, W. R. (2001). Luteal deficiency and embryo mortality in the mare. *Reproduction in Domestic Animals*, 36: 121-131.
- Arkkila, P. E., Koskinen, P. J., Kantola, I. M., Ronnema, T., Seppanen, E., Viikari, J. S. (2001). Diabetic complications are associated with liver enzyme activities in people with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical. Practice*, (52): 113–118.
- Asbury, A. C. ve LeBlanc, M. M. (1993). The Placenta. In: McKinnon, A. O., Voss, J. L. (editors). *Equine Reproduction*. Philadelphia: Lea and Febiger; 509-516.
- Ashdown, R. R. ve Done, S. H. (1987). Colour Atlas of Veterinary Anatomy. *The Horse*. JB Lippencott, Gower Medical Publishing; Philadelphia.
- Atlı O. M., Köse M., Kurar, E., Güzelöğlu, A., Semacan, A. (2012). Kısıraklarda Erken Gebelik Tespiti. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 7 (1): 67-75.

- Aurich, C. (2011). Reproductive cycles of horses. *Animal Reproduction Science*, 124: 220–228.
- Bader, D., Riskin, A., Vafsi, O., Tamir, A., Peskin, B., Israel, N. ve ark. (2004). Alpha-fetoprotein in the early neonatal period-a large study and review of the literature. *Clinica Chimica Acta*, 349 (1-2): 15-23.
- Ball, B. A. (1993). Embryonic Death in Mares. In: McKinnon, A. O., Voss, J. L. (editors). *Equine Reproduction*. Philadelphia: Lea and Febiger; 517-531.
- Ball, B. A., Little, T. V., Weber, J. A., Woods, G. L. (1989). Survival of day 4 embryos from young normal mares and subfertile mares after transfer to normal recipients. *Journals of Reproduction & Fertility*, 85 (1): 187-194.
- Barsotti, G., Sgorbini, M., Marmorini, P. and Corazza, M. (2012). Ocular Abnormalities in Healthy Standardbred Foals. *Veterinary Ophtalmology*, 16 (4): pp:1-6.
- Bazzano, M., Giannetto, C., Fazio, F., Marafioti, S., Giudice, E., Piccione, G., (2014). Hemostatic Profile During Late Pregnancy and Early Postpartum Period in Mares. *Theriogenology*, 81 (4), pp: 639-643.
- Bergfelt, D. R. (2009). Anatomy and Physiology of The Mare. In: Samper J.C. (Editor). *Equine Breeding Management and Artificial Insemination*. (2nd Edition), Saunders Elsevier: Philadelphia; 113-131.
- Bergstrand, C. G. ve Czar, B. (1956). Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scandinavian Journal Clinical Laboratory Investigation*, 8 (2):174.
- Bernard, W. V. ve Divers, T. J. (1989). Variation in serum sorbitol dehydrogenase, aspartate transaminase, and isoenzyme 5 of lactate dehydrogenase activities in horses given carbon tetrachloride. *American Journal of Veterinary Research*, 50(5): 622-623.
- Betteridge, K. J. (2000). Comparative Aspect of Equine Embryonic Development. *Animal Reproduction Science*, 60-61: 691-702.
- Blanchard, T. L. ve Varner, D. D. (1991). Hormonal therapy for the normal postpartum mare. *Veterinary Medicine*, 11: 1122-1125.
- Blanchard, T. L., Varner, D. D., Schumacher, J., Love, C. C., Hinrichs, K., Rigby, S.L. (2003). In: Fathman E.M., Merchant T. (editors). *Manual of Equine Reproduction*. Mosby: St.Louis; 93-105.

- Blanchard, T. L., Varner, D. D., Schumacher, J., Love, C. C., Brinsko, S. P., Hartman, D. (2011). Reproductive Anatomy of Thre Mare. In: Fathman E.M., Merchant T. (editors). *Manual of Equine Reproduction*. Mosby: St.Louis; 1-9.
- Bonelli, F., Rota, A., Corazza, M., Serio, D., Sgorbini, M. (2016). Hemotological and Biochemical Findings in Pregnant, Postfoaling, and Lactatin Jennies. *Theriogenology*, 85(7): 1233-1238.
- Bozkurt, Z. (2007). Kısıraklarda aşım öncesi ve sonrası jinekolojik muayeneler ile tedavi girişimlerinin fertilititeye etkisi. Doktora tezi.
- Braun, J. P., Benard, P., Burgat, V., Rıco, A. G. (1983). Gamma Glutamyl Transferase in Domestic Animals. *Veterinary Research Communications*, (6): 77-90.
- Brinsko, S. P., Blanchard, T. L., Varner, D. D., Schumacher, J. J., Love, C. C., Hinrichs, K., Hartman, D. (2011). Reproductive anatomy of the mare. In: Fathman EM, Merchant T. (editors). *Manual of Equine Reproduction*. Mosby: St. Louis; 1-9.
- Card C. E., Hillman R. B. (1993). Parturation. In: McKinnon, A. O., Voss, J. L. (editors). *Equine Reproduction*, Philadelphia: Lea and Febiger; 567-573.
- Cash, R. S. G. (1999). Colostral Quality Determined by Refractometry. *Equine Veterinary Education*, 11(1): 36-38.
- Canisso, I. F. (2014). Studies on Equine Placentitis. *Theses and Dissertations-Veterinary Science*, 21.
- Canisso, I. F., Ball, B. A., Scoggin, K. E., Squires, E. L., Williams, N. M., Troedsson, M. H. (2015). Alpha-fetoprotein is present in the fetal fluids and is increase in plasma of mares with experimentally induced ascending placentitis. *Animal Reproduction Science*, 154: 48-55.
- Chemineau, P., Guillaume, D., Migaud, M., Thiery, J. C., Pellicer-Rubio, M. T. and Malpau, B. (2008). Seasonality of reproduction in mammals: intimate regulatory mechanisms and practical implications. *Reproduction in Domestic Animals*, 43:40-47.
- Christensen, B. W. (2011). Parturation. In: McKinnon A. O., Squires E. L., Vaala W.E, Varner D.D. (editors) *Equine Reproduction*. (2nd Edition), Blackwell USA: Publishing Ltd; 2268-2276.
- Chucuri, T. M., Monteiro, J. M., Lima, A. R., Salvadori, M. L., Kfoury, J. R. Jr, Miglino, M. A. (2010). A review of immune transfer by the placenta. *Journal of Reproductive Immunology*, 87: 14-20.

- Cornelius, C. E., Bishop, J., Switzer, J., Rhode, E. A. (1958): Serum and tissue transaminase activities in domestic animals. *The Cornell Veterinarian*, 49(1):116-126.
- Crandall, B. F., Lebherz, T. B., Schroth, P. C., Matsumoto, M. (1983). Alpha-fetoprotein concentrations in maternal serum: Relation to race and body weight. *Clinical Chemistry*, 29(3): 531-533.
- Cross, D. T. ve Ginther, O. J. (1988). Uterine contractions in nonpregnant and early pregnant mares and jennies as determined by ultrasonography. *Journal of Animal Science*, 66(1): 250-254.
- Crowe, M. W. ve Swerczek, T. W. (1985). Equine Congenital-Defects. *American Journal of Veterinary Research*, 46(2): 353-358.
- Crowell-Davis, S. L. (2007). Sexual behaviour of mares. *Hormones and Behaviour*, 52(1): 12-17.
- De Mees, C., Laes, J. F., Bakker, J., Smits, J., Hennuy, B., Vooren, P. V. ve ark. (2006). Alpha-fetoprotein controls female fertility and prenatal development of the gonadotropin-releasing hormone pathway through an antiestrogenic action. *Molecular and Cellular Biology*, 26(5): 2012-2018.
- Deutsch, H. F. (1991). Chemistry and biology of alpha-fetoprotein. *Advances in Cancer Research*, 56: 253-312.
- Deveci, H. (2005). Üreme Organlarının Anatomisi. In: Alaçam E. (editor). *Doğum ve İnfertilite*. (5. Baskı), Medisan Yayınevi: Ankara 1-10.
- Ducro, B. J., Schurink, A., Bastiaansen, J. W. M., Boegheim, I. J. M., Stenbeek, F. G., Vos-Loohuis, M. ve ark. (2015). A Nonsense Mutation in B3GALNT2 is Concordant with Ahydrocephalus in Friesian Horses. *BMC Genomics*, 16:761-770.
- Duman, C. ve Erden, B. F. (2004). Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerine Yönelik Biyokimyasal Laboratuvar Verilerinin Kısa Yorumu. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 13(7): 256-262.
- Easley J. (1993). Eksternal perineal conformation. In: McKinnon, A. O., Voss, J. L. (editors). *Equine Reproduction*. Philadelphia: Lea and Febiger; 19-26.
- Ekici, H. (2015). Üreme Fizyolojisi. İçinde Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A, (editörler). *Kısırklarda Doğum ve Jinekoloji*. Malatya: Medipress;19-44.
- Emdin, M., Passino, C., Franzini, M., Paolicchi, A., Pompella, A. (2007). Gamma-glutamyltransferase and pathogenesis of cardiovascular diseases. *Future Cardiology*, 3: 263-270.

- Erk, H., Doğanelli M., Akkayan C. (1972). Gebelikte ve Doğumdan Sonra Memeler. *Veteriner Doğum Bilgisi (Obstetrik) ve Jinekoloji*. 2. Baskı, Ankara: Veteriner Fakültesi Yayınları; 189-192.
- Evans, T. J., Constantinescu, G. M., Ganjam, V. K. (2007). Clinical reproductive anatomy and physiology of the mare. In: Youngquist R.S., Threlfall W. (editors). *Current Therapy in Large Animals Theriogenology*, (2nd Edition), Saunders Elsevier: Missouri; 47-67.
- Gabant, P., Forrester, L., Nichols, J., Van Reeth, T., De Mess, C., Pajack, B., Watt, A., Smitz, J., Alexandre, H., Szpirer, C. and Szpirer, J. (2002). Alpha-fetoprotein, the major fetal serum protein, is not essential for embryonic development but is required for female fertility. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99 (20): 12865-12870.
- Giguère, S. ve Polkes, A. C. (2005). Immunologic disorders in neonatal foals. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 21(2): 241-27.
- Giles, R. C., Donahue, J. M., Hong, C. B., Tuttle, P. A., Petrites-Murphy, M. B., Poonacha, K. B. ve ark. (1993). Causes of abortion, stillbirth, and perinatal death in horses: 3,527 cases (1986-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 203(3):1170-1175.
- Gitlin, D. ve Boesman, M. (1966). Serum alpha-fetoprotein, albumin and gamma-globulin in the human conceptus. *The Journal of Clinical Investigation*, 45: 1826-1838.
- Gitlin, D. ve Boesman, M. (1967). Fetus specific serum proteins in several mammals and their relation to human alpha-protein. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 21(2): 327-336.
- Gitlin, D. ve Biasucci, A. (1969). Development of gamma G., A, M, 1c, 1a, C1 esterase inhibitor, ceruloplasmine, transferrin, hemopexin, haptoglobin, fibrinogen, plasminogen, alpha-1-antitrypsin, orosmucoid, beta-lipoprotein, alpha-2-macroglobulin and prealbumin in the human conceptus. *The Journal of Clinical Investigation* 48(8): 1433-1446.
- Gitlin, D. ve Pericelli, A. (1970). Synthesis of serum albumin, prealbumin, alphafetoprotein and transferrin by the human yolk sac. *Nature* 228(5275): 995-997.
- Gore, T., Gore, P., Giffin, J. M. (2008). Sex and Reproduction. In: Adelman B. (editor). *Horse Owner's Veterinary Handbook*. New Jersey: Wiley; 441-502.

- Górecka, A., Jezierski, T. A., Sloniewski, K. (2005). Relationships between behavior, dominant follicle area, uterus ultrasonic image and pregnancy rate in mares of two breeds differing in reproductive efficiency. *Animal Reproduction Science*, 87(3-4): 283-293.
- Greenberg, F., James, L. J., Oakley, G. P. (1983). Estimates of birth prevalence rates of spina bifida in the United States from computer-generated maps. *American Journal of obstetrics and gynecology*, 145(5): 570-573.
- Gurgoze, S. Y. ve Icen, H. (2010). The Influence of Age on Clinical Biochemical Parameters in Pure-bred Arabian Mares. *Journal of Equine Veterinary Science*, 30(10): 569-574.
- Günay A., Ataman M. B., Alper B., Günay Ü., Seyrek-İntaş K., Çevik M. Z., Uzman M. (1999). Kısıraklarda Hızlı Progesteron Kiti Yardımıyla Gebelik Tanısı. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 3(18): 99-109.
- Gündüz, C. M., Kaşıkçı, G., Kaya, H. H. (2007). The effect of oxytocin and PGF_{2α} on the uterine involution and pregnancy rates in postpartum Arabian mares. *Animal Reproduction Science*, 104(2-4): 257-263.
- Güvenç, K. ve Tekeli, T. (2015). Gebelik Patolojisi. İçinde Kaymaz M, Fındık M, Rışvanlı A, Köker A, (editörler). *Kısıraklarda Doğum ve Jinekoloji*. Malatya: Medipress; 115-142.
- Haddow, J. E. (1990). Prenatal screening for open neural tube defects, Down's Syndrome and other major fetal disorders. *Seminars in Perinatology*, 14(6): 488-503.
- Haddow, J. E., Kloza, E. M., Knight, G. J. ve Smith, D. E. (1981). Relation between Maternal Weight and Serum Alpha-Fetoprotein Concentration during the Second Trimester. *Clinical Chemistry*, 27(1): 133-134.
- Hirano, Y., Kimura, J., Nambo, Y., Yokota, H., Nakamura, S., Takemoto, S. ve ark. (2006). Observation of ovarian internal structures during the estrous cycle of mares. *Animal Reproduction Science*, 94(1): 210-214.
- Hurcombe, S. D. A., Matthews, A. L., Scott, V. H. L., Williams, J. M., Kohn, C. W., Toribio, R. E. (2012). Serum protein concentrations as predictors of serum immunoglobulin G concentrations in neonatal foals. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 22(5), 573-579.
- Hurtgen, J. P. (2006). Pathogenesis and treatment of endometritis in the mare: A review. *Theriogenology*, 66(3): 560-566.

- Horoz, H., Kılıçarslan, M. R., Alkan, S., Ak, K., Kaşıkçı, G., Tek, Ç. (2002). Reduction of Early Twin Pregnancy to Single Pregnancy in the Mare by Crushing. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 28: 81-84.
- Immegart, H. M. (1997). Abnormalities of Pregnancy. In: Youngquist, R.S., W.B Saunders (editors). *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*. Company: Philadelphia;113-128.
- Irvine, C. H. G. ve Alexander, S. L. (1993). GnRH. In: McKinnon, A. O., Voss, J. L. (editors). *Equine Reproduction*. Philadelphia, Lea and Febiger; 37-44.
- Jeffcott, L. B. (1974). Studies On Passive Immunity In The Foal. *Journal of Comparative Pathology*, 84(1): 93-101.
- Kaçar, C. ve Kocamüftüoğlu, M. (2015). Dişi Üreme Sisteminin Morfolojisi. İçinde Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A, (editörler). *Kısıraklarda Doğum ve Jinekoloji*. Malatya: Medipress; 1-18.
- Kainer, R. A. (1993). Reproductive Organs of The Mare. In: McKinnon A.O., Voss J.L. (editors). *Equine Reproduction*. Philadelphia: Lea and Febiger; 3-19.
- Kainer, R. A. (2011). Internal Reproductive Anatomy. In: McKinnon A.O., Squires E.L., Valla W. E., Varner D.D. (editors). *Equine Reproduction*. (2nd Edition). New Delhi: Willey Blackwell; 1581-1597.
- Kaneko, J. J., Harvey, J. W. ve Bruss, M. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 5th ed. San Diego: Academic Press, 1997.
- Karlson, B. W., Wiklund, O., Hallgren, P., Sjolín, M., Lindqvist, J., Herlitz, J. (2000). Ten-year mortality amongst patients with a very small or unconfirmed acute myocardial infarction in relation to clinical history, metabolic screening and signs of myocardial ischemia. *Journal of Internal Medicine*, 247(4): 449–456.
- Kılıçarslan, M. R., Şenünver, A. (1990). Kısıraklarda Reprodüktif Ultrasonografi. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 25(1): 33-40.
- Kılıçarslan, M. R., Şenünver, A., Konuk, C. S., Kaşıkçı, G., Tavukçuoğlu, F. (1994). Kısıraklarda Endometritisin Teşhis ve Tedavisi. *Turkish-Deutsche Tage*, 30 Juni-02 Juli München, Deutschland.
- Kılıçarslan, M. R., Horoz, H., Şenünver, A., Konuk, C. S., Tek, Ç., Carioglu, B. (1996a). Effect of GnRH and hCG on ovulation and pregnancy in mares. *The Veterinary Record*, 139(5): 119-120.

- Kılıçarslan, M. R., Soylu, M. K., Şenünver, A., Kırşan, İ., Carioğlu, B. (1996b). The Use of Ultrasonic Techniques for The Diagnosis of Early Pregnancies in Mares. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2(2): 147-150.
- Kılıçarslan, M.R. (1999). Gebelik Patolojisi. In Alaçam E.(editor). *Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite*. Ankara: Medisan Yayınevi. pp: 121-130.
- Kılıçarslan, M. R., Horoz, H., Şenünver, A., Konuk, C. S., Tek, Ç., Ekici, H. (2000). Kısıraklarda Ultrasonografi ile Ovulasyon Zamanının Saptanması. *Vetaş Bülten*,7: 21-24.
- Kılıçarslan, M. R. (2002). Kısıraklarda bir GnRH analogu olan Deslorelin Acetate ile Ovulasyonun Uyarılması. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 28(2): 403-409.
- Kılıçarslan, M. R. (2013). Kısıraklarda Üremenin Denetlenmesi. *V. Veteriner Doğum ve Jinekoloji Kongresi*, (Uluslararası Katılımlı), 31 Ekim-3 Kasım, Antalya.
- Kılıçarslan, M. R., Uçar, M. (2015). Genital Organların Muayenesi. İçinde Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A, (editörler). *Kısıraklarda Doğum ve Jinekoloji*. Malatya: Medipress; 45-87.
- Kılıçarslan, M. R., Tek, Ç., Sabuncu, A., Uçar, A. (2018). At Yetiştiriciliğinde Jinekolojik Amaçlı Transrektal Ultrasonografi Kullanımı. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri-Doğum ve Jinekoloji-Özel Konular*. 4 (1): 16-20.
- Kimura, J., Hirano, Y., Takemoto, S., Nambo, Y., Ishinazaka, T., Himeno, R. ve ark. (2005). Three-dimentional reconstruction of the equine ovary. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 34(1): 48-52.
- Koçkar, M. T. *At Irkları ve Dağılımı*. 1. Baskı. Eskişehir: *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Basımevi*; 2012.
- Kohn, C. W., Knight, D., Hueston, W., Jacobs, R., Reed, S. M. (1989). Colostral and serum IgG, IgA and IgM concentrations in standardbred mares and their foals at parturition. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 195(1), 64-68.
- Kramer, J. W. ve Hoffman, W. E. (1997). Clinical Enzymology. In: Kaneko, J., Harvey J., M. Bruss, (Eds). *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. Academic Press. San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto; 303-325.
- Kronquist, K. E., Dreazen, E., Keener, S. L., Nicholas, T. W., Crandall, B. F. (1990). Reduced fetal hepatic alpha-fetoprotein levels in Down's Syndrome. *Prenatal Diagnosis*, 10(11): 739-751.

- Lamerz, R. ve Fateh-Moghadam, A. (1975). [Carcinofetal antigens. I. alpha-fetoprotein (author's transl)]. *Klinische Wochenschrift*, 53(4):147-169.
- Lee, D. S., Evans, J. C., Robins, S. J., Wilson, P. W., Albano, I., Fox, C. S. ve ark. (2007). Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 27(1):127–133.
- Le Blanc, M. M., Tran, T., Baldwin, J. L., Pritchard, E. L. (1992), Factors that influence passive transfer of immunoglobulins in foals. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 200(2):179-183.
- Leipold, H. W. ve Dennis, S. M. (1993). Congenital Defects in Foals. In McKinnon, A. O., Voss, J. L. (editors). *Equine Reproduction*. Lea & Febiger, Philadelphia, London; Chapter 71: 604-613.
- Le Jan, C. (1996). Cellular components of mammary secretions and neonatal immunity: A review. *Veterinary Research*, 27(4-5): 403-417.
- Lessard, P., Wilson, W. D., Olander, H. J., Rogers Q. R., Mendel, V. E. (1986). Clinicopathologic study of horse surviving pyrrolizidine alkaloid (*Senecio vulgaris*) toxicosis. *American Journal of Veterinary Research*, 47(8): 1776-1780.
- Lieux, P. (1970). Relationship Between the Apperance of The Serviks and the Heat Cycle in The Mare. *Veterinary Medicine and Small Animal Clinic*, 65: 859-866.
- Luft, A. J., Lai, P. C., Roberston, H. A., Saunders, N. R., Lorscheider, F. L. (1984). Distribution of alpha-fetoprotein in fetal plasma and in amniotic and allantoic fluids of the pig. *Journal of Reproduction and Fertility*. 70(2):605-607.
- Mariella, J., Pirrone, A., Gentilini, F., Castagnetti, C. (2014). Hematologic and biochemical profiles in Standardbred mares during peripartum. *Theriogenology*, 81(4): 526–534.
- Mari, G., Iacono, E., Merlo, B., Castagnetti, C. (2004). Reduction of twin pregnancy in the mare by transvaginal ultrasound-guided aspiration. *Reproduction in Domestic Animals*, 39(6): 434-437.
- Markovic, D., Pavlovic, M., Pavlovic, V. (2003). Seasonality, folliculogenesis and luteogenesis in mare ovaries. *Facta Universitatis Series: Medicine and Biology*, 10(3): 120-126.
- Masopust, J., Zizkovsky, V. and Kithier, K. (1971). Fetoproteins in different species of mammals. *Protides of the Biological Fluids*, 18: 63-74.

- McDowell, K. J., Adams, M. H., Baker, C. B. (1995). Molecular cloning and sequencing of equine AFP: synthesis of AFP by conceptus membranes and presence in fetal fluids. *EMBL/GenBank/DDBJ* databases. Erişim 23.09.2021, <https://www.uniprot.org/uniprot/P49066/publications>.
- McCue, P. M. (2018). Equine Colostrum: The Elixir of Life for a Newborn Foal. *Equine Reproduction Laboratory*. Colorado State Universty.
- McKinnon, A. O. (1993). Diagnosis of Pregnancy. In: McKinnon, A. O., Voss J. L. (editors). *Equine Reproduction*. Philadelphia, USA: Lea & Febiger; 501-508.
- Messer, N. T. ve Johnson, P. J. (1994). Idiopathic acute hepatic disease in horses: 12 cases (1982-1992). *Journal of the American Veterinary Medicine Association*, 204(12): 1934-1937.
- Meyer, D. J. ve Harvey, J. W. (1998). *Veterinary Laboratory Medicine. Interpretation and Diagnosis*. (2nd ed.). W. B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo; 157-187.
- Mikniene, Z., Kucinskienė, J., Maslauskas, K., Kucinskas, A. (2014). The effect of age and gender on blood haematological and serum biochemical parameters in Zemaitkui horses. *Veterinarija Ir Zootechnika (Vet. Med. Zoot.)*, 65(87): 37-43.
- Milinkovic-Tur, S., Peric, V., Stojevic, Z., Zdelar-Tuk, M. ve Pirsljin, J. (2005). Concentrations of Total Proteins and Albumins, and AST, ALT, and GGT Activities in The Blood Plasma of Mares During Pregnancy and Early Lactation. *Veterinarski Arhiv*, 75(3): 195-202.
- Milunsky, A. ve Alpert, E. (1974). The value of alpha-fetoprotein in the prenatal diagnosis of neural tube defects. *The Journal of Pediatrics*, 84(6): 884-893.
- Milunsky, A. (1986). The prenatal diagnosis of neural tube and other congenital defects. In: Milunsky A. (editor). *Genetic Disorders and The Fetus*. New York and London: Plenum Pres; 453-482.
- Mizejewski, G. J. (1995). Alpha-fetoprotein signal sequences: a proposed mechanism for subcellular localization and organelle targeting. *Journal of Theoretical Biology*, 176(1): 103-113.
- Morel, M. C. G. (2003). The Anatomy and Physiology of Pregnancy in the Mare. *Equine Reproductive Physiology, Breeding and Stud Management*. (2nd Edition). Oxon, UK: CABI Pusblishing; 47-66.

- Morel M. C. G. ve O'sullivan, J. A. M. (2001). Ovulation rate and distribution in the thoroughbred mare, as determined by ultrasonic scanning: the effect of age. *Animal Reproduction Science*, 66(1-2): 59-70.
- Morel, M. C. G., Newcombe, J. R., Swindlehurst, J. C. (2005). The effect of age on multiple ovulation rates, multiple pregnancy rates and embrionic vesicle diameter in the mare. *Theriogenology*, 63(9): 2482-2493.
- Murray, M. (1985). Hepatic-lipidosis in a post parturient mare. *Equine Veterinary Journal*, 17(1): 68-69,
- Nagy, P., Guillaume, D., Daels, P. (2000). Seasonality in mares. *Animal Reproduction Science*, 60-61: 245-262.
- Nett, T. M. (1993a). Estrogens. In: McKinnon, A. O., Voss, J. L. (editors). *Equine Reproduction*. Philadelphia, USA: Lea & Febiger; 65-68.
- Nett, T. M. (1993b). Reproductive Peptide and Protein Hormones. In: McKinnon, A. O., Voss, J. L. (editors). *Equine Reproduction*. Philadelphia, USA: Lea & Febiger; 109-113.
- Nett, T. M., Holtan, D. W., Estergreen, V. L. (1975). Oestrogens, LH, PMSG, and prolactin in serum of pregnant mares. *Journal of Reproduction and Fertility, Supplement*, 23: 457-462.
- Newcombe, J. R. (1995). Incidence of multiple ovulations and multiple pregnancies in mares. *The Veterinary Record*, 137(5): 121-123.
- Nogueira, G. P. (2004). Follicle profile and plasma gonadotropin concentration in pubertal female ponies. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 37(6): 913-922.
- Okada, T., Suzuki, H., Wada, K., Kumagai, H., Fukuyama, K. (2006). Crystal structures of gamma-glutamyltranspeptidase from *Escherichia coli*, a key enzyme in glutathione metabolism, and its reaction intermediate. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(17): 6471-6476.
- Okano, A., Shioya, Y., Obata, T., Fukuhara, R. (1978). Specific protein in bovine allantoic fluid and amniotic fluid. *Japanese Journal of Zootechnical Science*, 49(4): 276-282.
- Özgen, Ö. (2009). Pelvis, inguinal bölge ve urogenital organlar. In: Budras KD, Sabine R. (Editors). *Veteriner Anatomi Atlası At*. Malatya, Medipres; pp: 78-92.

- Özyurtlu, N. ve Doğruer, G. (2016). Memenin Fizyolojisi. İçinde Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A, editorler *Evcil Hayvanlarda Meme Hastalıkları*. Malatya: Medipress; 23-37.
- Peck, A. B., Murgita, R. A. ve Wigzell, H. (1978). Cellular and genetic restrictions in the immunoregulatory activity of alpha-fetoprotein. *Journal of Experimental Medicine*, 147(3): 667-683.
- Perkins, N. R., Frazer, G. S. (1994). Reproductive Emergencies in the Mare. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 10(3): 643-670.
- Pryor, P. ve Tibary, A. (2005). Management of estrus in the performance mare. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 4(3): 197-209.
- Purves, L. R. ve Geddes, E. W. (1972). A more sensitive test for alpha-fetoprotein. *Lancet*, 1(7740): 47-48.
- Pycock, J. F. Infertility in the mare. In: Noakes, D.E., Parkinson, T.J., England, G.C.W. editors. *Veterinary Reproduction and Obstetrics*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2001. pp. 577-670.
- Pycock, J. F. (2007). Pregnancy diagnosis in the mare. In Samper, J. C., Pycock, J. F., McKinnon A. O. (editors). *Current Therapy in Equine Reproduction*. USA: Saunders Elsevier.
- Roberts, S. J. (1986). Gestation and pregnancy diagnosis in the mare. In Marrow D.A. (editor) *Current Therapy in Theriogenology*. (1st edition). Philadelphia: WB. Saunders; 670.
- Rouslahti, M. ve Seppala, M. (1971). Studies of carcino- fetal proteins: Physical and Chemical properties of human alpha-fetoprotein. *International Journal of Cancer*, 7(2): 218-225.
- Rouslahti, M. ve Seppala, M. (1972). Alpha-fetoprotein in normal human serum. *Nature*, 235: 161-162.
- Seppala, M. ve Rouslahti, M. (1972). Radioimmunoassay of maternal serum alpha-fetoprotein during pregnancy and delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 112(2): 208-212.
- Sharp, D. C. ve Cleaver, B. D. (1993). Melatonin. In: McKinnon A. O., Voss, J. L. (editors). *Equine Reproduction*. Philadelphia: Lea and Febiger; 100-109.

- Simpson, K. S., Adams, M. H., Behrendt-Adam, C. Y., Baker, C. B., McDowell, K. J. (2000). Differential gene expression in day 12 and day 15 equine conceptuses. *Journal of Reproduction and Fertility, Supplement*. 56: 539-547.
- Sipma, K. D., Cornillie, P., Sauez, M. N., Stout, T. A. E., Voorhout, G. ve Back, W. (2013). Phenotypic Characteristics of Hydrocephalus in Stillborn Friesian Foals. *Veterinary Pathology*, 50(6): 1037-1042.
- Skinner, H. A., Holt, S., Schuller, R., Roy, J., Israel, Y. (1984). Identification of alcohol abuse using laboratory tests and a history of trauma. *Annals of Internal Medicine*, 101(6): 847–851.
- Squires, E. L. (1993). Progesterone. In: AO Mckinnon, J. L Voss (editors). *Equine Reproduction*. Philadelphia, USA: Lea & Febiger; 57-64.
- Smith, K. M., Lai, P. C. W., Roberston, H. A., Church, R. B., Lorscheider, F. L. (1979). Distribution of alpha-fetoprotein in fetal plasma, allantoic fluid, amniotic fluid and maternal plasma of cows. *Journal of Reproduction and Fertility*, 57(1): 235-238.
- Sorensen K., Neely D. P., Read W., Grappell P. M. (1990). Measurement and clinical significance of equine fetal protein in pregnant mares serum. *Journal of Equine Veterinary Science*, 10(6): 417-421.
- Steffey, E. P., Giri, S. N., Dunlop, C. I. ve ark. (1993). Biochemical and haematological changes following prolonged halothane anesthesia in horses. *Research in Veterinary Science*, 55(3):338-345.
- Stenvers, K. L. ve Findlay, J. K. (2009). Inhibins: from reproductive hormones to tumor suppressors. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 21(3): 174-180.
- Stockham, S. L. (1995). Interpretation of Equine Serum Biochemical Profile Results. *Veterinary Clinics of North America: Eqine Prattice*. 1 (3): 391-414.
- Storozhenko, S., Belles-Boix, E., Babiychuk, E., Hérouart, D., Davey, M. W., Slooten, L., Van Montagu, M., Inzé, D., Kushnir, S. (2002). Gamma-glutamyl transpeptidase in transgenic tobacco plants. Cellular localization, processing, and biochemical properties. *Plant Physiology*, 128(3): 1109-1119.
- Stout, T. A. E. ve Allen, W. R. (2001). Role of prostaglandins in intrauterine migration of the equine conceptus. *Reproduction (Cambridge, England)*, 121(5): 771-775.
- Swartz, S. K., Soloff, M. S., Suriano, J. B. (1974). Binding of estrogens by alpha-fetoprotein in rat amniotic fluid. *Biochemica et Biophysica Acta (BBA)*, 338(2): 480-488.

- Şekeroğlu, M. R., Katı, İ., Noyan, T., Dülger, H., Yalçinkaya, A. S. (2005). Alterations in the biochemical markers of renal function after sevoflurane anesthesia. *Nephrology*, 10: 544-547.
- Şenünver, A. ve Gültiken, N. (2015). Gebelik ve Fizyolojisi. İçinde Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A, editorler. *Kısıraklarda Doğum ve Jinekoloji*. Malatya: Medipress; 97-113.
- Takahiro, A. ve Ishii, M. (2012). Hematological and Biochemical Profiles in Peripartum Mares and Neonatal Foals (Heavy Draft Horse). *Journal of Equine Veterinary Science* 32(3): 170-176.
- Takagi, M., Nishimura, K., Oguri, N., Ohnumo, K., Ito, K., Takahashi, J. ve ark. (1998). Measurement of early pregnancy factor activity for monitoring the viability of the equine embryo. *Theriogenology*, 50(2): 255-262.
- Tate, S. S. ve Meister, A. (1976). Subunit structure and isozymic forms of gamma-glutamyl transpeptidase. *Proceedings of National Academy of Science, of The United States of America*, 73(8): 2599-2603.
- Taura, N., Fukuda, S., Ichikawa, T., Miyaaki, H., Shibata, H., Honda, T. ve ark. (2012). Relationship of α -fetoprotein levels and development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients with liver cirrhosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 4(6): 972-976.
- Threlfall, W. R. Parturition and dystocia In Youngquist RS, Threlfall WR. editors. *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*. Philadelphia: W. B. Saunders Elsevier; 1997. pp. 141-153.
- Thomas, R. L. ve Blakemore, K. J. (1990). Evaluation of elevations in maternal alpha-fetoprotein: A Review. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 45(5): 269-283.
- Thomson, G. W., Wilson, R. W., Hall, E. A., et al. (1977). Tyzzer's disease in the foal: Case reports and review. *The Canadian Veterinary Journal*, 18(2): 41-43.
- Troedsson, M. H. ve Zent, W. W. (2004). Clinical ultrasonographic evaluation of the equine placenta as a method to successfully identify and treat mares with placentitis. In K Betteridge (Ed.) Workshop on the Equine Placenta, University of Kentucky Agricultural Station, Lexington, KY, pp.66-67.
- Uriel, J., Nechaud, B., Dupiers, M. (1972). Estrogen-binding properties of rat, mouse and man fetospecific serum proteins. Demonstration by immuno-autoradiographic methods. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 46(3): 1175-1180.

- Valberg, S., Jonsson, L., Lindholm, A., Holmgren, N. (1993). Muscle histopathology and plasma aspartate aminotransferase, creatine kinase and myoglobin changes with exercise in horses with recurrent exertional rhabdomyolysis. *Equine Veterinary Journal*, 25(1): 11-16.
- Veress, L., Szabó, M., Tóth, Z., Papp, Z. (1988). Relationship between placentation and maternal serum alpha-fetoprotein in twin pregnancies. *Acta Chirurgica Hungarica*, 29(2): 183-6.
- Vincze, B., Kutasi, O., Baska, F., Szenci, O. (2015a). Pregnancy-associated changes of serum Biochemical values in lipizzaner broodmares. *Acta Veterinaria Hungarica*, 63(3): 303–316.
- Vincze, B., Caspardy, A., Kulcsar, M., Baska, F., Balint, A., Hegedüs, G. T., Szenci, O. (2015b). Equine alpha-fetoprotein levels in Lipizzaner mares with normal pregnancies and with pregnancy loss. *Theriogenology*, 84(9): 1581-1586.
- Vincze, B., Gáspárdy, A. ve Szenci, O. (2016). Serum equine alpha-fetoprotein (AFP) levels as an indicator of twin pregnancy in the mare. (<https://www.researchgate.net/profile/Boglarka-Vincze>).
- Vincze, B., Solymosi, N., Debnar, V., Kütvölgyi, G., Kriko, E., Wölfling, A., Szenci, O. (2018). Assessment of equine alpha-fetoprotein levels in mares and newborn foals in the periparturient period, *Theriogenology*, 122: 53-60.
- Vivrette, S. (2001). Colostrum and oral immunoglobulin therapy in newborn foals. *Compendium on Continuing Education Practising Veterinarian-North American Edition*, 23(3): 286-291.
- Wald, N. J., Brock, D. J. H., Bonnar, J. (1974). Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly by maternal alpha-fetoprotein measurement. *Lancet*, 303(7861): 765-767.
- Wang, Z., Sheng, Y. Y., Dong, Q. Z., Qin, L. X. (2016). Hepatitis B virus and hepatitis C virus play different prognostic roles in intrahepatic cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 22(10): 3038-3051.
- Weigbert, P., Scheck, K., Lemmer, B., Noreisch, W. (1980). [Laboratory Diagnostic Studies of Haflinger Horses and Mules (Pack-Animals of The Federal German Army). 2. Enzyme Activity in Serum]. *Tierärztliche Praxis*, 8(3): 387-393.

- West, H. J. (1989). Observations on Gamma-Glutamyl Transferase, 5'-Nucleotidase and Leucine Aminopeptidase Activities in The Plasma of The Horse. *Research in Veterinary Science*, 46(3): 301-306.
- Whitfield, J. B. (2001). Gamma glutamyl transferase. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 38(4): 263-355.
- Whitwell, K. E. (2011). Abortion and stillbirths: A pathologist overview. In McKinnon A. O., Squires E. L., Vaala, W. E., Varner, D.D. (editors). *Equine Reproduction*. Willey-Blackwell; 2339-2349.
- Woods, G. L. ve Hallowell, A. L. (1993). Management of Twin Embriyos and Twin Fetuses in The Mare. In: McKinnon A. O., Voss, J. L. (editors). *Equine Reproduction*. Philadelphia, USA: Lea & Febiger; 532-535.
- Yıldız, H. ve Zonturlu, A. K. (2015). Doğum. İçinde Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A, editorler. *Kısıraklarda Doğum ve Jinekoloji*. Malatya: Medipress; 143-159.
- Yılmaz, B. (1999). *Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi*. (1. Baskı)-Ankara: Feryal Matbaacılık.
- Yılmaz, N. M. (2005). Gebelerde Üçlü Tarama Testlerinin Duyarlılığının Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Youngquist, R.S. (1986). Equine Obstetrics In: Morrow D.A. editor. *Current Therapy in Theriogenology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 574-587.
- Yurdaydın, N. (1986). Atlarda Dölerme Özellikleri, *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 33(2): 210-224.
- Zimmerman, H.J., Dujovne, C.A., Levy, R. (1968). The correlation of serum levels of two transaminases with tissue levels in six vertebrate species. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 25(3): 1081-1089.
- Zizkovsky, V. ve Masopust, J. (1974) The detection of specific fetal proteins in thirteen mammalian species. In Masseyeff R. (editor). *Alpha-fetoprotein*, INSERM, Nice;125-137.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

KISRAKLARDA GEBELİK SÜRESİ BOYUNCA MATERNAL KANDA
ALFA-FETOPROTEİN VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİNİN
ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 5	% 4	% 2	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
2	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
3	www.qai.irs.gov İnternet Kaynağı	<% 1
4	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	doktoreser.com İnternet Kaynağı	<% 1
6	dspace.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	toad.halileksi.net İnternet Kaynağı	<% 1
8	6e9ed515-8cbf-4760-8640-9a7779db5794.filesusr.com İnternet Kaynağı	<% 1