


Mastitiste Teşhis ve İmmünoprofilaksi

Diagnosis of Mastitis and Immunoprophylaxis

 Ziya İLHAN^a

^aMikrobiyoloji AD,
Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
Balıkesir

Yazışma Adresi/Correspondence:

Ziya İLHAN
Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
Mikrobiyoloji AD,
Balıkesir, TÜRKİYE
zilhan@balikesir.edu.tr

ÖZET Sağmal hayvanların en önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilen ve önemli ekonomik kayıplara neden olan mastitisle ilgili tam koruma sağlayan bir aşı henüz bulunmamaktadır. Birçok aşı, deneysel çalışmalarda kontrol gruplarına göre gerek klinik olarak gerekse kan serumunda yüksek titrede antikor bulundurması nedeniyle serolojik olarak başarılı görünmesine rağmen, saha şartlarında aynı oranda koruma sağlamamaktadır. Bu durum; enfeksiyonun etiolojisinde oldukça farklı patojenlerin rol oynaması, memenin anatomik yapısı, kan-süt bariyeri, sürekli devam eden süt sekresyonuna bağlı olarak yeteri titrede antikorların meme bölgesinde uzun süre kalamaması, bazı etkenlerin belli coğrafi bölge veya hayvan türlerinde daha yoğun olarak bulunması ve aşı hazırlanmasında yaşanan sorunlarla ilgili olabilir. Bu nedenlerle, mastitisle mücadelede mevcut kemoterapiye alternatif olacak tedavi ve özellikle korunmaya yönelik yeni yöntemlerin geliştirilmesi kaçınılmaz görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mastitis; teşhis; immünoprofilaksi

ABSTRACT Mastitis is one of the most important health problems in the milking animals causing serious economic losses. There is no vaccine providing complete protection against the disease. Although many vaccines seem to be effective by and serologically in experimental animals, they do not provide real protection in the field conditions. This may be due to the multifactorial aetiology, the anatomical structure of the mammary gland, blood-milk barrier, continuous milk secretion in the animals, the presence of some microorganisms in certain geographical regions or animal species and problems in the preparation of vaccines against the mastitis. Therefore, new methods for the protection or control of the mastitis should be developed.

Keywords: Mastitis; diagnosis; immunoprophylaxis

MASTITİS

Meme anlamındaki “mastos” ve yangıyı ifade eden “itis” kelimelerinin birleşmesiyle oluşan mastitis, genel olarak memenin deriyi içermeyen glandüler dokusunun yangısı olarak tanımlanabilir. Süt veren hayvanların en önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilen mastitis; süt verimin azalmasına, sütün yapısı ve kalitesinin bozulmasına, memenin körelmesine, bazı vakalarda tedavi edilmediğinde annenin ölümüne, diğer hayvanlara ve özellikle süt emen yavrulara çeşitli enfeksiyöz ajanların bulaşmasına neden olabilen ve tüm dünyada yaygın olarak görülen, ekonomik yönü fazla olan bir enfeksiyondur.^{1,2} Mastitis, sadece sütün mikrobiyolojik kalitesini bozmakla kalmayıp, kimyasal yapısını da etkilemektedir. Örneğin, sütte bulunan kazein peynir yapımında rol oynayan önemli bir proteindir. Mastitisli sütlerde kazein oranı düştüğünden, bu nitelikteki sütlerden daha düşük oranlarda peynir elde edilmektedir.³

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

İlhan Z. Mastitiste Teşhis ve İmmünoprofilaksi. Şendağ S, editör. Mastitis. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.1-6.

Mastitisin etiolojisinde genel olarak primer etkenler ve sekonder faktörler rol oynamaktadır. Primer etkenler arasında çeşitli bakteriler, virüsler, bazı mikotik ve paraziter ajanlar bulunmaktadır. Sekonder faktörler arasında ise konakçıya (meme loblarının büyük olması, meme başı sfinkterlerinin gevşek olması, immün yetmezlik ve laktasyon dönemi gibi) ve çevreye (uygun sağım yönteminin uygulanmaması ve barınakların fazla kalabalık olması gibi) ait faktörler sayılabilir.⁴⁻⁸

Mastitisin bakteriyel etiyojisi dikkate alındığında, hastalığın majör (kontagiyöz) ve minör (çevresel) patojenler tarafından oluşturulduğu bildirilmektedir. Majör patojenler arasında *Staphylococcus (S.) aureus*, *Streptococcus (S.) agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *S. uberis*, çeşitli *Mycoplasma (M.)* türleri ve *Escherichia (E.) coli*; minör patojenler arasında ise koagulaz negatif stafillokok (KNS)'lar, çeşitli *Corynebacterium (C.)*, *Pasteurella (P.)* ve *Enterobacter (E.)* türleriyle, bazı Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler sayılabilir.^{1,7,9-11} Ancak, bu sınıflandırmaların değişik kaynaklarda farklı şekillerde olabileceği unutulmamalıdır.

Ruminant mastitislerinden 100'den fazla mikroorganizmanın izole edildiği, fakat bunların çok azının klinik mastitislerden sorumlu olduğu ifade edilmektedir.^{4,12,13} Bu hayvanlardaki klinik mastitis vakalarından en fazla izole edilen ajanlar arasında *S. aureus*, çeşitli KNS'lar (en fazla *S. epidermidis* ve *S. hyicus*), *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *S. uberis*, *E. coli*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*, *Bacteriodes fragilis*, *Fusobacterium necrophorum*, çeşitli *Klebsiella (K.)*, *Mycoplasma*, *Proteus*, *Nocardia*, *Saccharomyces* ve *Cryptococcus* türleri bulunmaktadır.^{4,8,13-17} Ruminant mastitislerinden izole edilen çevresel bakteriler arasında *S. zooepidemicus*, *S. pyogenes*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *E. faecalis*, *P. multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Campylobacter jejuni*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Serratia marcescens*, *Peptoniphilus indolucus*, *Nocardia asteroides* ile çeşitli *Bacillus*, *Mycobacterium* ve *Leptospira* türleri bulunmaktadır.^{1,7,8,17-20}

Hastalığın yayılmasında en önemli faktör bizzat mastitisli süt olup, etkenin direkt ve indirekt yollarla diğer hayvanlara, yavrulara, süt sağım makinelerine, insanlara ve çevreye bulaşmasına neden olmaktadır.^{1,2} Kontagiyöz mastitis etkenlerinin daha çok meme dokusunda bulunduğu, çevresel orijinli etkenlerin ise doğal olarak çevresel kaynaklardan hayvanlara direkt ve indirekt yollarla bulaştığı bildirilmektedir.¹

Meme başı sfinkterleri birçok patojenin meme kanalı ve dolayısıyla meme dokusuna geçmesini engellemektedir. Meme dokusuna mikoplazma türleri kan dolaşımı yoluyla, diğer bakteriler ise daha çok meme başı kanalıyla geçmektedir. Mikoplazma türlerinin neden olduğu mastitislerin sürü içindeki yayılması oldukça hızlı olmaktadır. Örneğin, mastitisli bir ineğin sütüyle 10^5 - 10^{10} CFU/ ml *M. bovis* çıkarıldığı ifade edilmektedir.¹³ Süt emen yavrular "bukkal bulaşma" ile özellikle *Pasteurella* spp., *Staphylococcus* spp. ve *Parapox* virüsleriyle kontamine olmaktadır.⁶

Mastitisin patogeneğinde etkenin patojenitesi, hayvanın türü, ırkı, memenin anatomik yapısı ve çeşitli çevresel faktörler etkili olmaktadır. Meme derisinde meydana gelen dejenerasyonlar enfeksiyonun oluşumunu kolaylaştıran en önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Deri ve meme başı engelini aşan bazı patojenler; örneğin, *S. aureus* meme kanalına geçerek bu bölgeye lokalize olup, bol miktarda üreyerek mastitise neden olabilmektedir.^{6,7} Hastalığın başlangıç döneminde meme dokusundaki permeabilite artışına bağlı olarak kandan çok sayıda polimorf lökositler meme dokusu ve süte geçmektedir. Böylece bol miktarda non-spesifik savunma hücresi sütle birlikte atılarak, meme dokusunda ısı artışıyla birlikte sütün görünümü (sulu, kanlı veya irinli) ve kokusu değişmekte, süt sekresyonu azalmakta, buna karşılık sütün vizkozitesi artmaktadır. Diğer yandan mastitis durumunda kanda bulunan hemoglobin, fibrinojen ve serum albuminleri gibi maddeler süte geçerek, bazı bakterilerin üremeleri üzerine olumlu etki yapabilmektedir.¹⁴

Mastitislerde inkubasyon süresi ve klinik formların oluşmasında etkenin patojenitesi, vücuda giriş yolu, memenin anatomik yapısı ve çeşitli çevresel faktörler etkili olmaktadır. Hastalığın inkubasyon süresi ortalama 5-60 gün arasında değişmektedir. Mastitisler; klinik, subklinik, per akut, akut, gangrenöz, per akut gangrenöz, kataral ve kronik gibi değişik formlarda görülmektedir. Bununla birlikte enfeksiyonlar daha çok subklinik bir seyir göstermekle birlikte, ölümlü sonuçlanabilen per akut veya gangrenöz formlar da yaşanabilmektedir.^{7,21,22}

Akut ve kronik mastitis formlarından izole edilen *S. aureus* suşlarıyla yapılan çalışmalarda, izolatlar arasında virülens faktörleri bakımından belirgin bir farkın olmadığı, laktasyon döneminin ise hastalığın formları üzerine etkili olabileceği rapor edilmiştir. Laktasyonun başlangıç döneminde (özellikle doğumdan sonraki ilk haftada) yaşanan mastitislerin daha çok per akut veya akut seyrederek, gangrenöz bir özellik gösterdiği ve böylece, yak-

laşık 24 saatlik sürede meme bölgesinde önemli bulguların oluştuğu ifade edilmektedir. Keçilerde doğumu takiben erken dönemlerde görülen gangrenöz mastitislerin tek veya çift taraflı geliştiği, vücut ısısında yükselme, memede morumsu şişkinlik, anoreksi, ağrı, iştahsızlık, dispne ve toksemi semptomlarıyla birlikte, başlangıçta sulu, ilerleyen günlerde ise kanlı, irinli veya pıhtılı süt sekresyonunun görüldüğü bildirilmektedir.¹² Daha geç dönemlerde gelişen akut formda ise meme bölgesinde şişkinlik, irinli veya pıhtılı bir süt sekresyonuyla birlikte bazı durumlarda fibrozisin geliştiği ifade edilmektedir. Diğer yandan mastitislerin kronik veya subklinik formlarında dikkat çekici klinik belirtiler görülmeyebilir. Bu formlarda sütteki somatik hücre sayısında artış olmakla birlikte, belirgin bir şişkinlik, memede sertleşme ve süt veriminde azalma gözden kaçabilir.¹³ Mikoplazmal mastitislerde klinik bulgu olarak meme yangısından başka artrit, pnömoni ve keratokonjunktivis dikkati çekmektedir. Diğer yandan süt veriminde aniden yaşanan belirgin bir azalmayı takiben, ileri dönemlerde sütün yeşilimsi-sarı renkte ve sulu bir kıvamda olması en belirgin bulgulardan biri olarak kabul edilmektedir.²³

TEŞHİS

Mastitislerin teşhisi, klinik muayeneler ve laboratuvar çalışmalarıyla yapılmaktadır.

KLİNİK TEŞHİS

Klinik teşhiste meme ve sütteki değişiklikler dikkate alınmaktadır. Klinik mastitis vakalarında meme kaidesindeki şişkinlik, kızarıklık, ağrı ve ısı artışı gibi patolojik değişikliklerle birlikte, sütün renginin değişmesi, pıhtı görülmesi ve lökosit sayısındaki artış dikkati çekmektedir. Ancak, subklinik mastitislerde bu bulgular genellikle fark edilememektedir.⁴ Mastitis vakalarının çoğunda sütteki değişikliklerin gözden kaçması ve memelerdeki değişikliklerin klinik olarak fark edilememesi nedeniyle, subklinik mastitislerin saptanmasında bazı indirekt testler geliştirilmiştir. Bu testlerin çoğu sütteki somatik hücre sayısındaki değişiklikleri saptamaya yönelik olmakla birlikte, bazıları enzim, bazıları ise çeşitli kimyasal parametrelerdeki değişiklikleri saptamaktadır. Söz konusu testler arasında strip cup, asitlik, katalaz, white-side, Wisconsin, somatik hücre sayımı, elektriksel iletkenlik (Eİ), California mastitis testi (CMT) ve sütte klor saptanması gibi teknikler sayılabilir.^{1,4,24,25} Diğer yandan bazı araştırmacılar, β -glukuronidaz, N-asetil- β -D-glukoz aminidaz (NAGase) ve laktat dehidrojenaz (LDH) gibi enzimlerin inek mastitislerinin ön teşhisinde bir indika-

tör olarak kullanılabileceğini bildirmektedir.^{26,27} Keçi mastitislerinin ön teşhisiyle ilgili olarak ise laktatdehidrojenaz ve laktoferrin'in indikatör olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusu tartışılmaya devam etmektedir.¹

Uluslararası Sütçülük Federasyonu'nun 1967 yılında aldığı karara göre subklinik mastitisli inek sütlerindeki somatik hücre sayısı 1×10^5 hücre/ml olarak belirlenmiş, ancak daha sonra yapılan çalışmalarda bu oranın ülkelere, bölgelere ve hatta işletmelere göre oldukça değişiklik gösterdiği belirlenerek, söz konusu değer son zamanlarda 2×10^5 olarak revize edilmiştir.²⁵ Bu hücreler arasında makrofajlar, lenfositler, nötrofiller ve az sayıda epitel hücreler bulunmaktadır. Diğer yandan hücre sayıları laktasyon dönemine göre değişiklik gösterebilmektedir.^{13,21}

Subklinik mastitislerin ön teşhisinde kullanılan ve somatik hücre sayısındaki değişiklikleri saptamaya yönelik testler, daha çok inek sütlerine yönelik olarak geliştirilmiştir. Kimi araştırmacılar söz konusu testlerin özellikle keçi, nispeten koyun sütlerinde güvenilir sonuçlar vermediğini bildirmekle birlikte^{26,28}, bu görüşe katılmayan birçok araştırmacı da bulunmaktadır.^{8,29-31}

İnek, koyun ve keçi subklinik mastitislerinin ön teşhisinde en yaygın olarak CMT kullanılmaktadır. Test, sütte bulunan somatik hücrelerin parçalanarak, serbest kalan DNA ve RNA'ların aril alkil sulfonat ile birleşip, presipitasyon oluşturması esasına dayanmaktadır.^{4,32} CMT'nin keçi mastitislerindeki güvenilirliği tartışılmakla birlikte, son yıllarda birçok araştırmacı söz konusu testi kullanmaya devam etmektedir.²⁹⁻³³ Yunanistan'da Saanen keçilerinde yapılan bir çalışmada, CMT pozitif süt örneklerinin %89'undan bakteriyel bir patojenin (*S. aureus*) izole edildiği ve böylece CMT'nin keçi mastitislerinin ön teşhisinde güvenle kullanılacak bir yöntem olduğu rapor edilmiştir.³⁴ Başka bir çalışmada ise keçilerdeki subklinik mastitisin teşhisinde; CMT, laktoz düzeyi ve Eİ testlerinin güvenilirliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Yaşları 2-6 yıl arasında değişen 134 adet sağmal keçiden alınan süt örnekleri her üç testle incelenip, bulgular kültür sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Çalışmada, CMT ve Eİ testlerinin birbirine yakın sonuçlar verdiği, CMT'nin hayvanların gerçek enfeksiyon durumunu tam olarak göstermediği, ilginç bir şekilde laktoz düzeyi testinin keçilerde kültür sonuçlarıyla oldukça uyumlu bulunduğu rapor edilmiştir.²⁸

Fazla sayıda olmamakla birlikte, subklinik mastitislerin ön teşhisinde kullanılan bir başka yöntem, İE testidir. Mastitis durumlarında, meme dokusunun geçirgenliği değiştiğinden süt örneklerindeki Na^+ ve Cl^- iyonlarının yo-

ğunlukları artmakta ve bu yoğunluk elektriksel iletkenliğin ölçümüyle ortaya konulmaktadır. Söz konusu testin zayıf mastitisli keçi sütlerinde güvenilir sonuçlar vermediği ifade edilmiştir.³⁵

LABORATUVAR MUAYENELERİ

Mastitislerin kesin teşhisi laboratuvar analizleriyle yapılmaktadır. Laboratuvar teşhisinin güvenilir olması için süt örneklerinin uygun şekilde alınması gerekmektedir. Bu amaçla, meme lobları %70'lik alkolle temizlendikten sonra yaklaşık 1 dakika beklenerek, orta sağımdan steril tüplere süt örnekleri alınıp, kısa sürede ve soğuk zincirde laboratuvara ulaştırılmalıdır. Laboratuvara ulaştırılan örnekler kısa sürede analiz edilmeli veya zorunlu durumlarda -20°'de saklanmalıdır. Fakat, bazı mastitis patojenlerinin dondurma işleminden sonra izolasyon oranlarının azaldığı dikkate alınmalıdır.¹³

A. Direkt Bakteriyoskopi

Süt örneklerinden hazırlanan preparatlar uygun boyama yöntemleriyle boyanarak, ışık mikroskopunda incelenmelidir. Böylece sütteki bakteri yükü hakkında ön fikir sahibi olmak kısmen mümkün olabilir.⁴

B. Kültür

Mastitislerin, özellikle de subklinik mastitislerin ön tanısında uygulanan testlerden hiç birinin tek başına teşhis için yeterli olmadığı bildirilmektedir. Hastalığın kesin teşhisinde kültür yönteminin "gold standart" olduğu ifade edilmektedir.^{1,7} Kültür amacıyla süt örnekleri değişik besiyerlerine (kanlı agar, Edwards medium, MacConkey agar ve sabouraud dextrose agar gibi) ekilerek, uygun süre ve ortamlarda inkube edilip, üreyen etkenler konvansiyonel yöntemlerle veya son yıllarda olduğu gibi kolonilere uygulanan tür spesifik primerler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemiyle de identifiye edilmektedir.^{4,13,21,36}

C. Moleküler Yöntemler

Mastitislerin etiolojisinin saptanmasında, genomik materyallerin *in vitro* ortamlarda amplifikasyonu esasına dayanan teknikler son yıllarda giderek artan oranlarda kullanılmaktadır. Bu teknikler arasında, canlı ve ölü etkenlerin saptanması yanında, kısa sürede sonuç vermesi gibi avantajları nedeniyle PZR yöntemi yoğun olarak tercih edilmektedir. PZR ile direkt süt örneklerinde hastalığın teşhisi başarılı bir şekilde yapılabildiği gibi, kültüre edilen etkenlerin identifikasyonu ve karakterizasyonu yapılabilmektedir.^{13,35,37-44}

TEDAVİ

Mastitislerin tedavisi spesifik etkene göre yapılmaktadır. Genel olarak, klinik mastitislerin hastalığın görüldüğü en erken dönemde, subklinik mastitislerin ise kuru dönemde tedavi edilmeleri önerilmektedir.⁹ Tedavide öncelikle, identifiye edilen bakteriyel etkenlerin *in vitro* antibiyogram duyarlılık testleriyle duyarlı oldukları antibiyotikler belirlenip, hayvanlara meme içi veya parenteral ya da her iki yolla birlikte uygulamaları yapılmaktadır. Mastitislerin tedavisinde uygulanan antibiyotik rejimleri; etkene, hayvanın türüne ve çevresel faktörlere göre oldukça değişiklik göstermektedir. Diğer yandan laktasyondaki hayvanlarla, kuru dönem mastitis tedavileri de farklı uygulamalar gerektirmektedir. Örneğin, sıgırlarda streptokoklardan kaynaklanan mastitislerin tedavi oranı kuru dönemde yaklaşık %80, *S. aureus* için ise yaklaşık %50 düzeyindedir. Mikoplazmaların neden olduğu mastitislerde ise meme içi ve parenteral uygulamaların birlikte yapılması önerilmektedir.^{4,13,45}

İMMÜNOPROFİLAKSİ

Mastitise karşı korunmada non-spesifik savunma faktörleri ve spesifik savunma sistemi etkili olmakta ve korunmada, bazı hücrel ve sıvısal faktörler görev almaktadır. Hücrel faktörler arasında polimorf nükleer lökositler, T ve B lenfositleri, makrofajlar ve öldürücü hücreler (NK ve LAK gibi); sıvısal faktörler arasında ise sitokinler, komplement, lizozimler, demir bağlayan proteinler (laktoferrin gibi), hidrojen peroksit sistemi ile spesifik antikorlar (IgA, IgM ve IgG gibi) sayılabilir.^{46,47}

Meme dokusunun enfeksiyonlardan korunmasında non-spesifik savunma faktörleri daha önemli rol üstlenmektedir. Memedeki bağıışıklık, sindirim ve üst solunum yollarındaki bağıışıklıktan farklı olarak daha çok yangısal reaksiyonlara dayanmaktadır. Bölgedeki mevcut savunma sistemlerinin enfeksiyonun ilk basamağını engelleyememesi yangısal reaksiyonlara, bu durum da memeye serum proteinlerinin ve yangı hücrelerinin göçüne neden olmaktadır. Non-spesifik antibakteriyel faktörler arasında bulunan laktoferrin özellikle koliform grubu etkenlere, komplement, lizozim ve laktoperoksidaz sistemleri ise hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakterilere karşı etki göstermektedir.^{13,47}

Non-spesifik savunma faktörleri arasında sitokinler önemli bir yer tutmaktadır. Mastitisli keçi sütlerinden izole edilen *E. coli* suşu 3x10³ CFU/ml dozunda, 3 adet keçinin meme bölgesine enjekte edilip; 4, 8, 24, 48 ve 72 saatlerde kan serumu ve süt örneklerindeki IL-1, IL-6,

IL-17 ve TGF- β 'nin artış oranları araştırılmıştır. ELISA ile yapılan değerlendirmede, söz konusu sitokinlerin kan serumunda düşük, sütte ise yüksek oranda saptandığı ifade edilmiştir. Sonuç olarak, keçilerin *E. coli*'ye bağlı meme yangılarında IL-17'nin temel bir sitokin olarak sentezinin arttığı, bu önemli yangı mediatörünün sentezinde IL-6 ve TGF- β 'nin de önemli etkilerinin olduğunu rapor edilmiştir.²

Spesifik savunmada görev alan hücresel faktörler meme dokusunu ve dolaylı olarak da anneyi çeşitli endojen (*Brucella* spp., *Mycobacterium* spp. ve *Listeria* spp. gibi) ve ekzojen (*E. coli*, *Staphylococcus* spp. ve *Streptococcus* spp. gibi) patojenlerden korurken, non-spesifik faktörler ise hem annenin hem de kolostrum alan yavrunun korunmasında etkili olmaktadır.⁴⁸

Memenin korunmasında mukozal bağışıklık kısmen etkili olmaktadır. Memede sürekli antikor sentezlenmesine rağmen, süt belirli aralıklarla ve sürekli boşaltıldığı için bu bölgede mukozal bağışıklık fazla etkili olamamaktadır. Ancak, akut mastitis vakalarında süte serum proteinlerinin geçişi arttığı için, sütteki antikor konsantrasyonu nispeten yüksek olabilmektedir. Sütte hem salgısal IgA (sIgA) hem de IgG sınıfı antikorlar bulunmaktadır. sIgA memede lokal olarak sentezlenirken, IgG serumdan aktif transport mekanizmasıyla süte geçmektedir.⁴⁹ İnek sütlerinin dominant antikorları IgG₁ olup, konsantrasyonu oldukça düşüktür.⁵⁰ Sütte bulunan antikorların opsonizasyon (IgM ve IgG), aglütinasyon (IgM, IgG ve IgA) ve nötralizasyonda (IgA) görev aldıkları bildirilmektedir.^{13,47}

Spesifik lokal immün yanıtın meme bağışıklığında önemsiz olması, mastitise karşı aşılarla sağlanacak korunmayı güçleştiren en önemli faktörlerden biri olarak görülmektedir.⁴⁹ Kaynaklar incelendiğinde, mastitise karşı korunmada değişik bakteriyel etkenlerden hazırlanan

aşılarla ilgili birçok deneysel çalışmanın yapıldığı görülmektedir. Söz konusu aşılar daha çok inaktif yapıda olup, kontrol gruplarına göre farklı veriler elde edilmiştir.⁵¹⁻⁵³ Halihazırda ineklere yönelik olarak bakterilerden hazırlanan çeşitli ticari aşılar bulunmaktadır.^{54,55} Örneğin, *E. coli* R mutant suşundan hazırlanan aşının ineklere kuru veya laktasyon döneminin başlangıcında uygulanması halinde, sadece mastitise ait klinik bulguların azalmasına neden olduğu ve tam korumanın gerçekleşmediği bildirilmektedir.⁵⁶

Sonuç olarak, sağmal hayvanların en önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilen ve önemli ekonomik kayıplara neden olan mastitislerle ilgili tam koruma sağlayan bir aşı henüz bulunmamaktadır. Bu durum; enfeksiyonun etiolojisinde oldukça farklı patojenlerin rol oynaması, memenin anatomik yapısı, kan-süt bariyeri, sürekli devam eden süt sekresyonuna bağlı olarak yeteri titrede antikorların meme bölgesinde uzun süre kalamaması, bazı etkenlerin belli coğrafi bölge veya hayvan türlerinde daha yoğun olarak bulunması ve aşı hazırlanmasında yaşanan sorunlarla ilgili olabilir. Birçok aşı deneysel çalışmalarda, kontrol gruplarına göre kan serumunda yüksek titrede antikor bulundurmaları nedenleriyle serolojik olarak başarılı görünmesine rağmen, saha şartlarında aynı oranda bir koruma sağlayamamaktadır. Tüm bunlar dikkate alındığında, mastitise mücadelede mevcut kemoterapiye alternatif olacak tedavi ve özellikle korunmaya yönelik yeni yöntemlerin geliştirilmesi kaçınılmaz görülmektedir.

Teşekkür

Koltaş S. Klinik ve Subklinik Mastitisli Keçi Sütlerinden Bazı Aerobik Bakteri ve *Mycoplasma* spp. İzolasyonu. Yüksek Lisans Tezi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Van; 2016. Danışman: Prof. Dr. Ziya İlhan.

KAYNAKLAR

1. Stuhr T, Aulrich K. Intramammary infections in dairy goats: recent knowledge and indicators for detection of subclinical mastitis. *Landbauforsch* 2010;4:267-80.
2. Jing X, Han Y, Cao D, Mou S, Liu H, Yao J et al. Kinetics of interleukin-17 and interleukin-17 associated cytokines in sera and milk in dairy goat mastitis experimentally induced with *Escherichia coli*. *J Anim Vet Adv* 2012;11:597-602.
3. Leitner G, Chaffer M, Shamay A, Shapiro F, Merin U, Ezra E et al. Changes in milk composition as affected by subclinical mastitis in sheep. *J Dairy Sci* 2004;87:46-52.
4. Arda M, Minbay A, Leloğlu N, Aydın N, Akay Ö. Özel Mikrobiyoloji, Epidemiyoloji, Bakteriyel ve Mikotik Enfeksiyonlar. 1. Baskı. Atatürk Üniversitesi Yayınları No: 471. Erzurum; 1992. s. 49-93.
5. Waage S, Odegaard SA, Lund A, Brattgjerd S, Rothe J. Case-control study of risk factors for clinical mastitis in postpartum dairy herds. *J Dairy Sci* 2001;85:392-99.
6. Bergonier D, De Cremoux R, Rupp R, Lagriffoul G, Berthelot X. Mastitis of dairy small ruminants. *Vet Res* 2003;34:689-716.
7. Contreras A, Sierra D, Sanchez A, Corrales JC, Marcoc JC, Paape MJ et al. Mastitis in small ruminants. *Small Rumin Res* 2007;68: 145-53.
8. İlhan Z, Ekin İH, Koltaş S, Gülaydın Ö, Öztürk C, Borum AE. Occurrence of fungal agents in mastitis in dairy goats. *J Anim Plant Sci* 2016;29(3):4691-4700.

9. Bergonier D, Berthelot X. New advances in epidemiology and control of ewe mastitis. *Livest Prod Sci* 2003;79:1-16.
10. Ekin İH, Gürtürk K. Characterization of bovine and human group B streptococci isolated in Turkey. *J Med Microbiol* 2006;55:517-21.
11. İlhan Z, Taşal İ, Sağcan S, Solmaz H. Subklinik mastitisli keçi sütlerinden aerobik bakterilerin izolasyonu. *YYÜ Vet Fak Derg* 2011; 22:89-91.
12. Ribeiro MG, Lara GHB, Bicudo SD, Souza AVG, Salerno T, Siqueira AK et al. An unusual gangrenous goat mastitis caused by *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* and *Escherichia coli* co-infection. *Arq Bras Med Vet Zootec* 2007;59(3):810-12.
13. Quinn PJ, Markey BK, Leonard FC, FlizPatrick ES, Fanning S, Hartigan P.J. *Veterinary Microbiology and Microbial Disease*. Second Edition, Blackwell Science Ltd. Oxford; 2011. p.179-405.
14. Maisi P, Mattila T, Sandholm M. Mastitis whey - a good medium for bacteria? *Acta Vet Scand* 1984;25:297-308.
15. Islam MR, Ahamed S, Alam S, Rahman M, Sultana T, Roh Y et al. Identification and antibiotic sensitivity of the causative organisms of subclinical mastitis in sheep and goats. *Pakistan Vet J* 2012;32(2):179-82.
16. Ahmadi N, Yazdi HS, Derakhshandeh A, Ghane M. Acute mastitis caused by *Pasteurella multocida* in a goat: clinicopathological and microbiological findings. *Braz J Vet Pathol* 2014;7(1):25-8.
17. Swarnakar G, Sharma D, Goswami I H. Biofilm formation, hemolysin production and antimicrobial susceptibilities of *Staphylococcus aureus* isolated from the mastitis milk of buffaloes in Udaipur, India. *Inter J Vet Sci* 2017;6(1):1-6.
18. Almeida RA, Luther DA, Park HM, Oliver SP. Identification, isolation, and partial characterization of a novel *Streptococcus uberis* adhesion molecule (SUAM). *Vet Microbiol* 2006; 115:183-91.
19. Tel OY, Bayraktar M, Keskin O. Investigation of antibiotic resistance among *Staphylococcus aureus* strains of human and bovine origin. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* 2012;59: 191-96.
20. Hossain MK, Paul S, Hossain MM, Islam MR, Alam MGS. Bovine mastitis and its therapeutic strategy doing antibiotic sensitivity test. *Austin J Vet Sci Anim Husb* 2017;4(1):1030-42.
21. Aydın N, İzgür M, Diker KS, Yardımcı H, Esenal Ö, Paracıkoğlu J ve ark. Veteriner Mikrobiyoloji (Bakteriyel Hastalıklar). 1. Baskı. İlke-Emek Yayınları. Ankara; 2006. s. 5-29.
22. Vakkamäki J, Taponen S, Heikkilä A, Pyörälä S. Bacteriological etiology and treatment of mastitis in finish dairy herds. *Acta Vet Scand* 2017;DOI 10.1186/s13028-017-0301-4.
23. Anderson DE, Hull BL, Pugh DG. *Diseases of The Mammary Gland. Sheep and Goat Medicine*. WB Saunders. Philadelphia; 2002. p. 341-58.
24. Poutrel B, De Cremoux R, Ducelliez M, Verneau D. Control of intramammary infections in goats: impact on somatic cell counts. *J Anim Sci* 1997;75,566-70.
25. Hamann J. *Diagnosis of Mastitis and Indicators of Milk Quality. Mastitis in Dairy Production, Current Knowledge and Future Solutions*. Wageningen Academic Publishers. Wageningen; 1997.p. 82-90.
26. Vihan VS. Determination of Na-gase activity in milk for diagnosis of subclinical caprine mastitis. *Small Rumin Res* 1989;2:359-66.
27. Chagunda MG, Larsen T, Bjerring M, Ingvartsen KL. L-lactate dehydro genase and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activities in bovine milk as indicators of non-specific mastitis. *J Dairy Res* 2006;73:431-40.
28. Roukbi M, Omar AN, Salam Z, Dibeh K. Investigation of subclinical mastitis cases in GCSAR Damascus goats from Humeimeh research station. *Net J Agric Sci* 2015;3(1):5-13.
29. Maurer J, Schaeren W. Eutergesundheit und zellzahlen bei ziegen. *Forum* 2007;11:6-10.
30. Pirişi A, Lauret A, Dubeuf JP. Basic and incentive payments for goat and sheep milk in relation to quality. *Small Rumin Res* 2006;68, 167-78.
31. McDougall S, Supré K, Vlieghe SD, Haesebrouck F, Hussein H, Clausen L et al. Diagnosis and treatment of subclinical mastitis in early lactation in dairy goats. *J Dairy Sci* 2010; 93:4710-21.
32. Schaeren W, Maurer J. Prevalence of subclinical udder infections and individual somatic cell counts in three dairy goat herds during a full lactation. *Schweiz Arch Tierh* 2006;148: 641-48.
33. Persson Y, Larsen T, Myman A. Variation in udder health indicators at different stages of lactation in goats with no udder infection. *Small Rumin Res* 2014;116,51-6.
34. Boscoc S, Stefanakis A, Alexopoulos C, Samartzi F. Prevalence of subclinical mastitis and influence of breed, parity, stage of lactation and mammary bacteriological status on coulter counter counts and California mastitis test in the milk of Saanen and autochthonous Greek goats. *Small Rumin Res* 1996;21:139-47.
35. Tangorra FM, Zaninelli M, Costa A, Agazzi A, Savoini G. Milk electrical conductivity and mastitis status in dairy goats: results from a pilot study. *Small Rumin Res* 2010;90:109-13.
36. Duarte CM, Freitas PP, Bexiga R. Technological advances in bovine mastitis diagnosis: an overview. *J Vet Diagn Invest* 2015;27(6):665-72.
37. Koskinen MT, Wellenberg J, Sampimon OC, Holopainen J, Rothkamp A, Salmikivi L et al. Field comparison of real-time polymerase chain reaction and bacterial culture for identification of bovine mastitis bacteria. *J Dairy Sci* 2010;93(12):5707-715.
38. Bi Y, Wang YJ, Qin Y, Vallverdú RG, Garcia JM, Sun W et al. Prevalence of bovine mastitis pathogens in bulk tank milk in China. *Plos one* 2016;DOI:10.1371/journal.pone.0155621.
39. Gillespie BE, Oliver SP. Simultaneous detection of mastitis pathogens, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis* and *Streptococcus agalactiae* by multiplex real-time polymerase chain reaction. *J Dairy Sci* 2005;88, 3510-18.
40. Karahan M, Açık MN, Çetinkaya B. Investigation of toxin genes by polymerase chain reaction in *Staphylococcus aureus* strains isolated from bovine mastitis in Turkey. *Foodborne Pathog Dis* 2009;6(8):1029-35.
41. Cengiz Ş, Tekin O, Akan M. Mastitislerden izole edilen enterokokların moleküler tipleri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* 2011;58: 17-20.
42. Pehlivanoğlu F, Yardımcı H. Detection of methicillin and vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated from bovine milk samples with mastitis. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg* 2012;18(5): 849-55.
43. Cantekin Z, Ergun Y, Solmaz H, Özmen GÖ, Demir M, Saidi R. PCR assay with host specific internal control for *Staphylococcus aureus* from bovine milk samples. *Mac Vet Rev* 2015; 38(1):97-100.
44. Nathawat P, Bhati T, Sharma SM, Yadav R, Kataria AK. Characterization of *Staphylococcus aureus* of goat mastitis milk origin for *cap* and *clfA* genes. *J Pure Appl Microbiol* 2015;9(2):1055-61.
45. Mackie DP, Finlay D, Brice N, Ball HJ. Mixed mycoplasma mastitis outbreak in a dairy herd. *Vet Rec* 2000;147:335-36.
46. Rainard P, Riollet C. Mobilization of neutrophils and defense of the bovine mammary gland. *Rep Nut Develop* 2003;43:439-57.
47. Tizard IR. *Veterinary Immunology*. 9th ed. Elsevier Saunders. Missouri; 2013. s. 25-494.
48. Arda M, Minbay A, Aydın N, Akay Ö, İzgür M, Diker KS. İmmunoloji. 1. Baskı. Medisan Yayınları. Ankara; 1994. s. 107-12.
49. Diker KS. İmmunoloji. 1. Baskı. Medisan Yayınları. Ankara;1998. p. 163-78.
50. Butler JE. A concept of humoral immunity among ruminants and on approach to its investigation. In: Butler JE. Edit. *The Ruminant Immune System*. Plenum, New York;1981. p. 3-35.
51. Leitner G, Lubashevsky E, Glickman A, Winkler M, Saran A, Trainin Z. Development of a *Staphylococcus aureus* vaccine against mastitis in dairy cows I. challenge trials. *Vet Immunol Immunopathol* 2003;93:31-8.
52. Hadimli HH, Erganiş, Kav K, Sayın Z. Evaluation of a combined vaccine against staphylococcal mastitis in ewes. *Bull Vet Inst Pulawy* 2005;49: 179-82.
53. Mata F. Mastitis vaccination in dairy cattle: a meta-analysis of field case-control trials. *RPCV* 2013;108(585-586):7-22.
54. Solmaz H, İlhan Z, Aksakal A, Taşal İ. Evaluation of R mutant *Escherichia coli* J5 bacterin vaccine against coliform mastitis in cows. *Indian Vet J* 2009;86,663-64.
55. Freick M, Frank Y, Steinert K, Hamedy A, Pas-sarge O, Sobiraj A. Mastitis vaccination using a commercial polyvalent vaccine or a herd-specific *Staphylococcus aureus* vaccine. *Tierärztl Prax* 2016;44(G):219-29.
56. Wilson DJ, Grohn YT, Bennett GJ, Gonzalez RN, Schukken YH, Spatz J. Comparison of J5 vaccines and controls for incidence, etiologic agent, clinical severity, and survival in the herd following naturally occurring cases of clinical mastitis. *J Dairy Sci* 2007;90:4282-88.