

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKKARAMAN IRKI KOYUNLARDA İSKEMİ MODİFİYE
ALBUMİN (İMA) VE BAZI SEROLOJİK PARAMETRELERİN
DÜZEYLERİ İLE ABORTLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ**

DOKTORA TEZİ

Songül PEKER

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Beran YOKUŞ

VETERİNER BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR

2017

ONAY SAYFASI

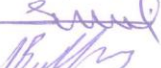
T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRLÜĞÜ

Aktaraman İrki koyunlarda İskemi Modifiye Albumin (INA) ve Bazı Serolojik Parametrelerin Düzeyleri ile Abortlar Arasındaki İlişki
"....." isimli Doktora Tezi 15.05.2017 tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Beran YORUŞ
Tezi Teslim Eden : Songül Peker

Jüri Üyesinin

Ünvanı Adı Soyadı

Başkan	: Prof. Dr. Emin ULUKAYA	
Üye	: Prof. Dr. Umit POLAT	
Üye	: Prof. Dr. Sema GÜRGÖNE	
Üye	: Prof. Dr. Serket BADEMKIRAN	
Üye	: Prof. Dr. Beran YORUŞ	

Yukarıdaki imzalar tasdik olunur.

15.05.2017

Doç. Dr. Hakkı Murat BİLGİN
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, çalışmamda büyük emeği olan, tez danışmanım Prof. Dr. Beran YOKUŞ'a şükran ve saygılarımı sunmayı bir borç bilirim.

Doğduğum günden beri büyümemde ve yetişmemde maddi ve manevi her türlü fedakârlıktan kaçınmayan anneme, babama ve bu günlere gelmemde bana emeği geçen herkese teşekkür eder, minnet ve şükranlarımı sunarım.

Veteriner Hekimi Songül PEKER



İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ONAY	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
SİMGEVE KISALTMALAR	IX
ÖZET	XI
SUMMARY	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Gebe Koyunlarda Yavru Kayıpları	4
2.1.1. Abortus (Yavru Atma)	4
2.1.2. Koyunlarda Aborta Yol Açan Başlıca Sebepler	5
2.1.2.1. Enfeksiyöz Sebepler	6
2.1.2.2. Non-enfeksiyöz Sebepler	22
2.2. Albümin ve İskemiModifiyeAlbumin	25
2.2.1. Albümin	25
2.2.2. Albüminin Fizyolojik Görevleri	26
2.2.3. İskemiModifiye Albümin (İMA)	27
2.2.3.1. İMA'nın Yükseldiği Durumlar	30
2.2.3.2. Gebelik ve İMA	31
2.3. Gebelik Kayıplarında Oksidatif Süreç	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. HayvanMateryaliSeçimi	34
3.2. KanÖrneklerininAlınmasıveSaklanması	35
3.3.1. İskemi-Modifiye Albümin Tayini -Elisa Yöntemi	35
3.3.2. İMAR Tayini	37
3.3.3. Albümin Tayini	37
3.3.4. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü	38

3.3.5. Total Oksidatif Stres (TOS) Ölçümü	38
3.3.6. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ).....	38
3.3.7. İstatistiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
7. KAYNAKLAR.....	55
8. ÖZGEÇMİŞ.....	74



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Albumin Kobalt Bağlanma Testi.

Şekil 2.İskemiModifiyeAlbumin Moleküler Yapısı.

Şekil 3.İMA Konsantrasyonları Standart Eğri Grafiği.

Şekil 4.Grupların İMA düzeyleri.

Şekil 5.Grupların İMAR düzeyleri.

Şekil 6.Grupların TAS düzeyleri.

Şekil 7.Grupların TOS düzeyleri.

Şekil 8.Grupların OSI düzeyleri.

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Koyunlarda Aborta Yol Açan Başlıca Sebepler

Tablo 2. Abort Grubunun İMA, Albumin, İMAR Ham Veri Değerleri

Tablo 3. Abort Grubunun TOS, TAS, OSİ Ham Veri Değerleri

Tablo 4. Sağlıklı Gebe Grubunun İMA, Albumin, İMAR Ham Veri Değerleri

Tablo 5. Sağlıklı Gebe Grubunun TOS, TAS, OSİ Ham Veri Değerleri

Tablo 6. Non-Gebe Grubun İMA, Albumin, İMAR Veri Değerleri

Tablo 7. Non-Gebe Grubunun TOS, TAS, OSİ Ham Veri Değerleri

Tablo 8. Grupların Biyokimyasal Ölçüm Değerleri

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACB	: Albümin Kobalt Bağlama Testi
AKS	: Akut Koroner Sendrom
Ala	: Alanin
API	: Biyokimyasal Doğrulama Testi
Asp	: Aspartik Asit
ATP	: AdenoTri Fosfat
AU	:ArbitraryUnit
BGD3	:Biyo Güvenlik Düzeyi 3
Ca⁺²	: Kalsiyum İyonu
CK	: KreatinKinaz
CL	:CorpusLuteum
Co^{+1,+2}	: Kobalt İyonu
CTnT	: Kardiyak Troponin T
Cu^{+1,+2}	: Bakır İyonu
DDT	: Serbest kobalt dithiothreitol
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
ELISA	: Enzyme-LinkedImmunoSorbentAssay
FDA	: FoodandDrug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
HRP	: HorseradishPeroksidaz
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
His	: Histamin
İMA	: İskemiModifiyeAlbumin
İMAR	: İMA'nınAlbumine bölümünden elde edilen değer
IFN-γ	: İnterferon Gama
K⁺	: Potasyum İyonu
KFT	: KomplementFikzasyon Testi
Lys	: Lysine (Lisin)
Na⁺	: Sodyum İyonu
Ni₂⁺	: Nikel İyonu
MDA	: Malondialdehit
O₂⁻	: Moleküler Oksijen

OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
OH-	: Hidroksil Radikali
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SD	: Standart Deviasyon
TAC	: Total Antioksidan Kapasite
TGK	: Tekrarlanan Gebelik Kaybı
TOS	: Total Oksidatif Stres
USA	: The United States of America
WHO	: Dünya Sağlık Teşkilatı
YMAT	: Yavaş Mikro-Aglütinasyon Testi

ÖZET

Koyunculuk işletmelerinin en büyük sorunlarından biri olan ve büyük ekonomik kayıplara sebep olan abortus, multifaktöriyel bir gebelik komplikasyonudur. Abortların sebepleri farklı olsa da artan oksidatif stresin patolojik süreçte rol aldığı bilinir. Şimdiye kadar koyunlarda olası abort vakalarının erken tanısı için güvenilir biyokimyasal bir belirteç önerilmemiştir. Oksidatif stres biyomarkırı olarak kabul edilen İskemik Modifiye Albümin'in (İMA) insanlarda yapılan araştırmalarda oksidatif stresle ilişkili hastalıklar ve komplike gebeliklerde arttığı belirtilmiştir. Bu araştırmada koyunlarda abortusun erken tanısında maternal serum İMA düzeyinin önemi ve oksidatif stres belirteçleri ile ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Çalışmada, gebeliklerinin 1.5-2.5 ayları arasında olan 135 adet gebe ve 13 adet non-gebe (gebe olmayan) olmak üzere toplam 148 adet Akkaraman ırkı koyundan serum örnekleri alınmıştır. Gebeliklerinin son dönemlerinde abort yapan koyunların (n=22) serumları, abort görülmeyenlerden seçilerek ayrılmıştır. Abort görülmeyenler koyunların arasından (n=24) tanesi pozitif kontrol grubu olarak seçilmiştir. Ayrıca fizyolojik değişimlerin etkisini tanımlamak için gebe olmayan koyunlardan (n=13) alınan kan örnekleri de çalışılmıştır. Serum İMA ve albümine göre düzeltilmiş İMA (İMAR) düzeyleri sağlıklı gebelere göre abort yapan koyunlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0.05$ $p<0.05$). Abort yapan koyunlarda Total Oksidatif Stres (TOS) düzeyi sağlıklı gebelere göre artmışken ($p<0.001$), Total Antioksidan (TAS) düzeyi önemli derecede azalmıştır ($p<0.001$). Ayrıca Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) değeri sağlıklı gebelerle karşılaştırılınca abort yapanlarda istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Sonuç olarak; bu çalışmada koyunlarda geç dönem abortların erken tanısında serum İMA'nın kullanılabileceğine dair anlamlı sonuçlar elde edilmiş ve klinisyenler için önemli bir yardımcı olabileceği kanaatine varılmıştır. Ancak, koyunlardaki abort ve İMA arasındaki ilişkiyi daha iyi değerlendirebilmek için gebeliğin farklı dönemlerinde yapılacak daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Koyun, Abort, İskemik Modifiye Albümin (İMA)

SUMMARY

Abortus, one of the biggest problem of the sheep farming, is a multifactorial pregnancy complication. However, the reasons of abortions can be different, it is known that oxidative stress takes part in pathological process. A reliable biochemical biomarker has not been proposed for the early prediction of possible abort cases in sheep yet. It was regarded as Ischemia Modified Albumin (IMA) is an oxidative stress biomarker. In studies on humans have been explained that IMA is elevated in diseases related to oxidative stress and complicated pregnancies. In this study, it was aimed to reveal the relationship between prevalence of maternal serum IMA and oxidative stress markers in the early diagnosis of abortus in sheep.

Serum samples of 148 Akkaraman sheep breed were taken, 135 of which were between 1.5-2.5 months of pregnancy and 13 of non-pregnant. Serums of aborted sheep that (n= 22) in recent periods of their pregnancies were isolated from the unaborteds. A positive control group was selected among the non-aborted group (n= 24). In addition, blood sample taken from non-pregnant sheep (n= 13) were also studied to describe the effect of physiological changes. Serum IMA and IMAR (a ranged according to its albumin) levels were found to be significantly higher in aborted sheep compared to healthy pregnancies ($p < 0.05$ and $p < 0.05$ respectively). While the Total oxidative stress (TOS) level was increased ($p < 0.001$) in aborted sheep compared to healthy pregnancies, the Total antioxidant status TAS level was decreased ($p < 0.001$) significantly. In addition, Oxidative stress index (OSI) values were statistically significantly higher in abortion recipients compared to healthy controls ($p < 0.001$).

As a result, we concluded that serum IMA could be used in the early postpartum period in sheep and also it was concluded that IMA value could be an important auxiliary parameter for clinicians. Nevertheless, there is a need for more research about IMA in different periods of the pregnancy in order to evaluate the relationship between abort and IMA in the sheep in a better way.

Keywords: Sheep, Abortion, Ischemia Modified Albumin (IMA)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Albümin, 585 aminoasitlik primer zincirden (polipeptit zincir) meydana gelen, yaklaşık 6.5 kDa molekül ağırlığında, 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasidinden oluşan önemli bir proteindir. Plazma proteinlerinin büyük kısmını (%60) oluşturan bu protein molekülü, karaciğerde sentezlenmektedir (1-4).

Farklı fizyolojik veya patolojik durumlarda kanda serbest halde bulunan geçiş metallerine bağlanan albümin molekülü bir antioksidan rolü üstlenmektedir. Albüminin N-terminal bölgesinin bu geçiş metallerine bağlanmasında aspartik asit, alanin ve histidin aminoasit dizisinin spesifik öneme sahip olduğu ve özellikle de bakırın bağlamasında en önemli aminoasidin 3. pozisyonundaki histidin olduğu gösterilmiştir (3, 5).

Albüminin N-terminalinde süperoksit, hidroksil gibi radikallerin oluşturduğu hasar, enerjiye bağlı membran harabiyeti, serbest demir-bakıra maruz kalma, asidoz ve hipoksi (6-9) gibi durumlardan dolayı modifikasyon şekillendiği ve yeni oluşan bu molekülün Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} geçiş metallerine bağlanma kapasitesinin azaldığı belirtilmiştir (10). Albüminin N-terminalinin modifiye olmuş bu haline iskemi modifiye albümin (İMA) denir (11, 12). İMA, patolojik olmayan koşullarda toplam albüminin miktarının %1-2'si kadardır. İskemik durumlarda bu değerin %6-8'in üzerine yükseldiği bildirilmiştir (13). Akut Koroner Sendromlarda (AKS) miyokardiyal iskemi tanısında kullanımı konusunda Food and Drug Administration (FDA) lisansı almıştır (14-18). Bununla beraber İMA düzeylerinin, genel olarak iskemik durumlar ve oksidatif strese artış gözlenen hallerde yükseldiği gösterilmiştir (19-22). Dahası, erken gebelikte çoğu kadındaki İMA düzeyleri, miyokard iskemisinin tanısında kullanılan İMA konsantrasyonunun üzerinde bulunmuştur (23-26). Deneysel çalışmalarda, serum İMA düzeyindeki bu yükselişin hipoksik intrauterin ortamla ilişkili ve fizyolojik olduğu (24, 27, 28), aynı zamanda fizyolojik gebelik için oksidatif stres ve sonraki reperfüzyonun önemi vurgulanmıştır (27, 28). Buna ek olarak, gebelikte görülebilen komplikasyon durumlarında İMA seviyelerinin sağlıklı gebelere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (1, 13, 29-34). Gebelikte anormal plasantasyon şekillenmesi halinde oksidatif strese aşırı bir artış meydana gelmektedir. Oksidatif stres artışının insanlarda preeklampsi, polikistik over sendromu, endometriozis, endotel disfonksiyonu ve fetal gelişimde yavaşlama

durumlarında esas rol olarak abortus gibi gebelik komplikasyonlarının şekillenmesine yol açtığı belirtilmektedir (35, 36).

Abortus, fetüsün uterus dışında canlılığını sürdüremeyecek bir gelişim dönemindeyken, herhangi bir nedenle canlı veya ölü olarak uterustan atılmasıdır (37-39). Dünyanın çoğu ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de koyunculuk işletmelerinin en önemli sorunlarından biri olan abortusun, koyunlarda sürünün %3-5'inde gözlenmesi normal bir oran olarak kabul görmektedir (40). Ancak, bu oranın artması işletmede ekonomik anlamda büyük zararlar oluşturur. Aynı zamanda, bazı etkenlerin zoonoz karakter taşımalarından dolayı abortlar halk sağlığı açısından da önem taşır.

Koyunlarda abort ya da gebelik kaybı oluşmasının çok farklı sebepleri olabilir. Bu sebepler, başlıca enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz olarak incelenmektedir. En önemli enfeksiyöz sebeplerini; Brusellozis, Enzootik abortus, Salmonellozis, Kampilobakteriyozis, Listeriozis, Leptospirozis, Cache valley virus, Border disease, Mavi dil, Toksoplazmozis ve Q humması oluşturmaktadır (40-45). Fiziki, genetik veya kromozomal bozukluklar, yetersiz beslenme (iz element eksiklikleri), kimyasal ve toksik sebepler, hormonal bozukluklar, stres ve travma ise abortusun non-enfeksiyöz sebepleridir (40, 43, 46-48).

Yavru kayıplarının sebeplerini direkt analiz yöntemleriyle teşhis etmek kolay olmasa da, gebelikte şekillenen komplikasyonların arkasındaki patofizyolojik mekanizmanın benzer olduğu düşünülmektedir (49-51)

Çoğu enfeksiyöz abort etkeni, abortus şekillendiğinde hayvan organizmasının her hangi bir yerinde saklanmış durumdadır ve abortus gibi semptomlar şekillendiğinde mevcut olmayabilirler. Bununla birlikte, abortusların büyük bir çoğunluğunda, en iyi koşullar altında dahi teşhis sağlanamamaktadır. Örneğin, Hubbert ve ark. (52), aborte 4000 fetüs üzerinde yaptıkları araştırmaların %70'inde abortusun sebebini saptayamamışlardır. Ülkemizdeki abort olguları hakkındaki araştırmalarda, etken izolasyonu yapılamayan koyun fetüslerinin, %78.3 (53), %74 (54), %74.5 (55), %77.56 (56) gibi yüksek oranlarda olduğu belirtilmiştir. Bu oranların yüksekliği, abortların erken teşhisinde, amacın etkeni bulmaya yönelik olmaktan ziyade, tüm abortlarda genel bir erken belirteç ihtiyacının olduğunu göstermektedir.

Koyunculuk işletmelerinde yetiştiricilerin en büyük beklentisi sağlıklı yavrular elde ederek karlılığı ve devamlılığını sağlamaktır. Gebeliğin farklı evrelerinde değişik sebeplerden kaynaklanan yavru ölümleri şekillenebilmektedir. Embriyonik ölümler, yetiştirici tarafından çoğu zaman farkedilemez. Ölen embriyo vücut tarafından rezorbe edilir. Ancak, geç dönem abortlarının gerçekleşmesi her anlamda yetiştirici açısından daha olumsuz bir durumdur. Bu nedenle, özellikle geç dönem abortlarının erken tespitinin yapılabilmesi yavru kayıplarının önlenmesinde çok yararlı olacaktır. Mevcut literatüre baktığımızda, gebelikte abort ya da gebelik kaybı gibi komplikasyonların erken teşhisinde etkin olarak kullanılan bir laboratuvar teşhis yöntemi bulunmamaktadır. Ayrıca, yaptığımız literatür taramalarında, koyunlarda İMA düzeyinin belirlenmesine dair bir araştırmaya rastlanmamıştır.

Bu araştırmada, gebe koyunlarda maternal serumdaki İMA seviyesini ölçülünerek fizyolojik sınırlarının belirlenmesi, gebelik teşhisinde bir belirteç olarak kullanım potansiyelinin saptanması, komplikasyonlu gebeliklerde görülebilecek geç dönem abortlarında erken belirteç olarak öneminin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yaptığımız araştırmanın sonucunda, gebe koyunların gebelik durumu, gebeliğin seyri ve sonucunun önceden tahmini ile gebelikte potansiyel olarak şekillenebilecek komplikasyonlara karşı gereken özel bakım ortamı oluşturulacak ve sağaltım yöntemlerinin uygulanmasıyla sürecin sağlıklı bir şekilde ilerlemesi sağlanacaktır. Gebeliğin devam etmesi ve yavru kayıplarının önlenmesiyle sağlıklı kuzu elde edilmesi, et ve süt veriminin devamının sağlanarak üretimin artırılması dolayısı ile işletmelerdeki ekonomik kayıpların önlenmesi sağlanacaktır. Bu çalışma, veteriner alanda koyunlarda gebelik durumunu ve seyrini öngörebilmek için maternal İMA seviyesinin tespitinin yapıldığı ilk çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebe Koyunlarda Yavru Kayıpları

Koyunlarda çiftleşme-tohumlama yoluyla yumurtada şekillenen döllenme ile başlayıp doğuma kadar geçen zamana gebelik süresi denir. Koyunun ırksal özellikleri, doğum tipi, yavrunun cinsiyeti, doğan kuzunun ağırlığı, gebe koyunun yaşı gibi pek çok faktörün etkili olduğu gebelik süresi ortalama 5 aydır. Bu süre 145-155 gün arasında değişebilmektedir. (57, 58).

Hayvan nüfusu ve çiftçilerin ekonomik hayatı direkt olarak üretimle ilişkilidir. Bu nedenle, üretimin tüm aşamalarının sağlıklı bir şekilde devam etmesi gerekmektedir (58). Ancak, embriyonik ve fetal ölümlerle oldukça yaygın olarak karşılaşılması üretimi olumsuz yönde etkilemekte ve önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır (59-62).

Koyunlarda, gebelik boyunca farklı periyotlarda yavru kayıpları gözlenebilmektedir. Döllenmeden sonra 15. güne kadar olan ölümler, erken embriyonal periyod ölümleri, 50. güne kadarki ölümler geç embriyonal periyod ölümleri ve 50. günden doğuma kadar olan ölümler ise fetal periyod ölümleri olarak adlandırılmaktadır (63). Koyunlarda embriyonal periyod, aşımından sonra 0-38. saatten başlayarak gebeliğin 34. gününde son bulmaktadır (64). Bu dönemde ölüm oranının %20-30 arasında değiştiği, bu ölümlerin çoğunun 30. günden önce şekillendiği bildirilmektedir (65, 66).

Toplam gebelik kayıplarının yüzde olarak büyük çoğunluğunun implantasyon öncesi (%73) ve sonrası (%23) dönemde gerçekleştiğini belirten Michael ve ark. (67), kayıpların az bir kısmının da (%4) fetal periyotta şekillendiğini belirtmişlerdir.

2.1.1. Abortus (Yavru Atma)

Dış ortamda canlılığını sürdüremeyecek durumda olan fetüsün, farklı sebeplerle uterus dışına kendiliğinden atılmasına abortus (yavru atma) denir (37-39). Abortus gebelikte fizyolojik bir süreç değildir. Koyunlarda abortus, gebeliğin 130. gününden önce gerçekleşmektedir.

Gebelikte yavru kayıplarının gerçekleştiği dönem ananın seksüel döngüsünü oldukça etkileyen bir faktördür. Embriyonik ölümler fecondasyonla başlar ve embriyonal farklılaşmaya kadar devam eden süreçte gerçekleşir. Bu dönemde ölen

embriyo rezorbsiyona uğrar. Şayet embriyonik ölümler aşım veya tohumlamadan sonra 12-13 gün içinde gerçekleşirse seksüel döngüyü etkilememektedir. Gebelik sürecinde ileri dönem embriyonik ölümler gerçekleştiği takdirde rezorbsiyon şekillenir fakat hayvanda bir süre östrus gözlenmez. Fetal dönemlerde ölen yavrular ise daha çok abortusla dışarı atılmaktadır. Bununla beraber nadiren de olsa kuruyarak mumyalaşmaya ve döl yatağı enfeksiyonuna bağlı olarak fetal maserasyona uğramaktadır. Fetal dönem başlarında fetüste ölüm gerçekleşmesi durumunda, özellikle çoğul gebelik mevcut olan evcil hayvanlar başta olmak üzere genel olarak tümünde yavru mumifikasyona uğramaktadır (68). Abortlar ise genellikle fetal ölümden 7 ila 25 gün sonra gerçekleşmektedir (69).

Gearhart ve ark. (70), ilk 50 güne kadarki dönemde transrektal, 51 ila 150. günler arası dönemde ise transabdominal ultrasonografik yolla muayene ettikleri gebe koyunlarda embriyonal ve fetal ölümlerin toplam oranını %16 olarak bulduklarını bildirmektedirler. Embriyonik ölümler gerçekleştiğinde, gebelik siklusu çok etkilenmez (68). Ancak, fetal ölümler siklusu tamamen etkilediği için sürüde görülme oranı büyük önem taşır. Koyunlarda sürünün %3-5'inde abort şekillenmesi normal olarak karşılanmaktadır (40). Karakaş koyunlarında yapılan çalışmalarda, abort oranı %5.26 (71) ve %8.96 (72) olarak saptanmıştır. Kıvırcık koyunlarda bu oran daha düşük (%1.5) verilmiştir (73). Akkaraman ırkı koyunlarda yapılan çalışmada ise yavru atma oranı %2.3 ölü doğum oranı %7.9 olarak bildirilmiştir (74).

2.1.2. Koyunlarda Aborta Yol Açan Başlıca Sebepler

Abortusu oluşturan çok sayıda etken vardır. Koyunlarda aborta yol açan başlıca sebepler Tablo 1'de verilmiştir (68, 75, 76).

Tablo 1. Koyunlarda Aborta Yol Açan Başlıca Sebepler**Enfeksiyöz Sebepler**

- a. Brusellozis
- b. Enzootik abortus
- c. Salmonellozis
- d. Kampilobakteriyozis
- e. Listeriozis
- f. Leptospirozis
- g. Cache Valley Virus
- h. Border disease
- i. Mavi Dil
- j. Toxoplazmozis
- k. Q humması
- l. Diğer Enfeksiyöz Sebepler

Non-İnfeksiyöz Sebepler

- a. Fiziki, Genetik veya Kromosomal Sebepler
- b. Yetersiz Beslenme ve İz Element Eksikliklerine Bağlı Abortlar
- c. Kimyasal ve Toksik Sebepler
- d. Hormonal Bozukluklar
- e. Stres ve Travma

2.1.2.1. Enfeksiyöz Sebepler

Abortların enfeksiyöz sebeplerini; bakteri, virüs, mantar ve protozoonlar oluşturmaktadır (68). Gebeliğin 100. gününden sonra gelişen abortların en yaygın sebebinin enfeksiyonlar olduğu ve enfeksiyon kaynaklı abortlarda enfeksiyon ile abort arası geçen sürenin, genellikle 13 ile 113 gün arasında değiştiği belirtilmiştir (69).

Enfeksiyöz sebeplerle oluşan abortlar, salgınlar oluşturarak yaygın yavru atımına sebep olduğundan dolayı sürü bazında bir problem olarak ortaya çıkar ve ciddi ekonomik kayıplara sebep olurlar (54, 56, 77, 78). Bu tür durumlarda, sürünün ortalama %55'i çok kısa bir süre içinde abort yapmakta ve yetiştiricinin o yıl içindeki ekonomik karı düşünmek bir yana zararı çok büyük olmaktadır (40, 79).

Sürüde %2'nin üzerinde gelişen abortlar enfeksiyöz ya da toksik etkenleri düşündürmekle beraber (80) nadiren şekillenen abortlar ise bakım, besleme ve idare şartlarıyla ilişkilendirilmektedir.

Abort yapan koyunlara ait vajinal akıntılar, aborte fetüs ve enfekte yavru suları barınakları kontamine ederek enfeksiyonun sürüdeki diğer hayvanlara ve

çevredeki işletmelere yayılmasına yol açmaktadır. Enfeksiyon kaynağı olan bakterilerin bazıları çevre şartlarında uzun süre canlı kalabildiği için (79) abortların hem prevalansları hem de oluşturdıkları maddi zarar artmaktadır (40, 81). Abortlar, sebep oldukları büyük ekonomik kayıpların yanı sıra, zoonotik etkisiyle de halk sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir.

Koyunlarda aborta sebep olan etkenlerin tespitine yönelik çeşitli serolojik (56, 82) ve kültürel (41, 42, 82) araştırmalar yapılmıştır (83). Dünya’da ve Türkiye’de yapılan çalışmalarda, koyunlarda gözlenen enfeksiyöz kaynaklı abortların daha çok Brusellozis, Enzootik abortus, Salmonellozis, Kampilobakteriyozis, Listeriozis, Leptospirozis, Cache valley virus, Border disease, Mavi dil, Toksoplazmozis ve Q humması’nın oluşturduğu ortaya konulmuştur (40, 41).

Abortusun enfeksiyöz etkenlerinin çoğu aynı zamanda insanlarda da hastalıklara (Brusellozis, Toksoplazmozis vs.) neden olmaktadır. Bu etkenlerden bazıları (Brusellozis, Kampilobakteriyozis vs.) hamile kadınlarda abortlara sebep olabilmesiyle de ayrıca tehlike taşımaktadır (42-45).

Farklı yollarla uterusu ulaşan enfeksiyöz etkenler (tohumlama, çiftleşme, lokalize olmuş genital enfeksiyonların uterusu ulaşması vs.), plasenta epitelinde dejenerasyon oluşturarak plasental fonksiyonlarda aksamaya sebep olurken, enfeksiyon ürünleri ve toksinler yavruyu negatif yönde etkilemektedir (40).

Gebelikte ikinci dönemde ve üçüncü dönemin başlarında ölmüş olan fetüs çoğunlukla 2 ila 5 gün içerisinde uterustan atılmaktadır. Normal gebelik süresinin sonuna yakın olan canlı fetüsler ise plasentitise neticesinde gelişen hipoksi nedeni ile strese uğramakta ve abortus şekillenebilmektedir (43).

Yavru atma olgularının çoğunda, direkt yöntemle teşhisi sağlamak neredeyse olanaksızdır. Çünkü hastalığa neden olan mikroorganizmaların çoğu, hayvan organizmasının herhangi bir yerinde saklanır ve bu nedenle abortus gibi semptomlar şekillendiğinde mevcut olmayabilirler. Bazı etkenler çevre şartlarına çok duyarlı olup çürümüş kadvralarda canlı kalamazlar. Böyle olaylarda laboratuvara taze alınmış ve muhafazası düzgün yapılmış marazi madde gönderilmelidir. Bununla beraber, en iyi koşullar altında dahi abortusların büyük bir çoğunluğunda teşhis sağlanamadığı belirtilmiştir (40, 43). Örneğin, Hubbert ve ark. (52), on yıldan fazla bir zamanda

4000 fetüs üzerinde yaptıkları çalışmaların %70'inde abortus nedenini saptayamamışlardır.

Gebeliğin ilk döneminde gerçekleşen abortlarda, yavru küçük olduğundan dolayı anne açısından çok büyük bir sorun oluşturmazlar. Ancak, abortus daha ileri dönemlerde şekillenirse güç doğuma benzer sonuçlara götürebilirler. Abortusun genel belirtileri; gebe hayvanda süresi dolmadan pelvik ve sakral ligamentlerde genişleme gözlenmesi, servikal mukusta gevşeyerek düşme, kırmızımsıtrak vajinal akıntı, vulvada kızarıklık-ödemli bir görüntü, daha da ileri durumlarda fetüsün ayaklarının genital kanalda bulunması şeklindedir. Östrojenik hormon miktarında artma ve kan progesteron düzeyinin düşmesi de diğer bulgulardır (44).

Anamnezle alınan ananın bulguları ve aborte fetüsün makroskopik, histopatolojik, mikrobiyolojik ve immunolojik analiz sonuçları değerlendirilmelidir. Teşhisin sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için; içinde kotiledonların olduğu yavru zarı parçaları, fetüsün bazı iç organları ve abomazum içeriği, aynı zamanda anaya ait kan numunesi %50 gliserinli fizyolojik tuzlu su içerisinde steril bir şekilde laboratuvara gönderilmesi gerekir (40).

Genel olarak abortusların çoğunda, farklı derecelerde plasentitis gözlenmekte, normal doğumda uterusda şekillenen güçlü kontraksiyonlar daha zayıf şekillenmektedir. Bu nedenle çoğu abort olgularından sonra retensiyon sekondinarum, akut veya kronik metrit gibi değişik komplikasyonlar şekillenebilmektedir ve bu durumlar koyunlarda infertilite oluşturabilir (44).

Enfeksiyöz sebeplerden kaynaklanan abortusların sağaltımında, ilk alınması gereken önlem sürü genelinde koruma sağlanmasıdır. Veteriner hekim, abort yapan hayvana müdahale etmeden önce kendini, yardımcılarını, yetiştiriciyi ve sürüdeki diğer koyunları enfeksiyondan korumalıdır. Tanıda kullanılacak materyal dışında kalan fetüse ve yavru zarına ait parçaların yakılarak imha edilmesi sağlanmalıdır. Abort yapan hayvan, tanı konuluncaya kadar diğer hayvanlardan ayrılmalı ve bu hayvana ait akıntılar, su içtiği kaplar, yediği yem gibi mevcut enfeksiyonun yayılmasına kaynak olabilecek materyaller bakıcı tarafından diğer hayvanlardan uzaklaştırılmalıdır. Aynı zamanda, bakıcı bu konularda veteriner hekim tarafından bilinçlendirilmelidir (40, 43).

a) Brusellozis

Brusellozis, *Brucella* cinsi türlerin insanlarda ve tüm evcil-yabani hayvanlarda oluşturduğu bulaşıcı, nekrotik bir zoonoz hastalıktır. Hastalığın klinik seyri çoğunlukla kronik seyretmekle birlikte, akut ve subakut olarak da görülebilir (84-86). Etkenler gebe koyunların genital organlarına (uterus, meme vs.) yerleşerek yavru kayıpları ve yanısıra kısırılığa neden olabilmesi ile hayvansal üretimi önemli derecede olumsuz etkilemektedir (87-89).

Brucella mellitensis koyun ve keçilerde abortusa (79), *Brucella ovis*, koyunlarda plasentitis ve abortusa, koçlarda ise epididimitise sebep olurlar (90). Bu etkenden kaynaklanan abortlar genellikle gebeliğin son çeyreğinde görülmektedir (91). Abortusla beraber ölü doğum gözlenebilir. Canlı olsa bile doğan yavrunun zayıf-güçsüz olduğu belirtilmiştir (92, 93).

Brucella cinsine ait mikroorganizmalar fetüse ait koryonik villi epitellerine yerleşip üredikten sonra uterusla koryon mukozası arası yayılım gösterirler ve fetal membranları ayırarak abortus şekillenmesine sebep olmaktadır (37, 76, 94). Abort yapan koyunlarda endometriyal ülserasyonlara, brusellomlara ve ödemli nekrotik plasentitis şeklinde enfektif bulgulara rastlanmaktadır (95, 96).

Bakteriyel etken izolasyonuna dayalı araştırmalarda koyun abortusunda *B. Melilensis*'in 1. dereceden sorumlu olduğu ve ülkemizde hayvan sağlığı açısından ileri derecede bir tehlike oluşturduğu kabul edilmektedir (54, 56, 97, 98).

Ülkemizin farklı şehir ve bölgelerinde yapılan araştırmalarda, *Brucella* seropozitifliği Kayseri bölgesinde %12.96 (99), Van ve yöresinde %13.4 (100), Konya yöresinde %31.1 (101) olarak bildirilmiştir. Kars ilinde teşhis ve tedavi çalışmaları sürdürülmüş olmasına rağmen bu değer %6.49 ila %74 (102, 103) arası oranlarda olduğu belirtilmiştir. Yine Hatay yöresindeki koyunlarda Brusellozis görülme oranı %33 iken keçilerde %39 olduğu bildirilmiştir, ayrıca abort yapanlarda bu seropozitifliğin çok daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (104). Benzer çalışmalarda, koyun abortlarının yaklaşık %30'undan fazlasının *Brucella* kaynaklı olduğu teşhis edilmiştir (105, 106).

Isı işleminin yeterli uygulanmadığı çiğ süt ve süt ürünlerinin insanlar tarafından tüketilmeleri enfeksiyonun bulaşma riskini arttırmaktadır (107). Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) Brusellozis'i, yaygınlık derecesi en fazla olan zoonoz

hastalık olarak kabul etmektedir. Türkiye’de Brusellozis’in yaygınlığının araştırılması amacıyla yapılan çalışmada 79 ilden oldukça fazla sayılarda koyun ve sığır kan örnekleri incelenmesi sonucu hastalığın prevalansı koyunlarda %1.97, sığırlarda %1.43 olarak bildirilmiştir (88, 108, 109).

Abort yapan koyunlara ait vajinal akıntılar, atık fetüs, yavruya ait sıvılar, yavru zarları fazla sayıda *Brucella* etkenini taşır. Bu sebeple, koyunlarda Brusellozis’ten kaynaklanan bir abort şekillenmesi sonucu hem sürünün içindeki diğer hayvanların hem de barınak ve meranın tamamıyla kontamine olma ihtimali söz konusudur (79).

Enfeksiyon genelde ağız yolu ile bazen de muköz membranlar arası bulaşmaktadır. Bu nedenle, abortus sonrası yem ve su ile ilgili ekipmanın kontrolü oldukça önemlidir (43).

Hastalıkta, gebeliğin son dönemlerinde karşılaşılan abortlar klinik olarak en önemli bulgudur. Koyunlarda, aborta yakın dönemde hafif iştahsızlık ve durgunluk gözlenebilir ve bunu müteakip abortus gerçekleşir. Herhangi bir klinik bulgunun şekillenmeden de abortus gerçekleşebilir. Yavru atan koyunlarda uterus kontraksiyonlarının zayıflığından dolayı yavru zarlarının atılamayıp retensiyonu gözlenebilir. Bazı olgularda artrit, topallık, mastitis görülebilir (43, 79, 105). Aborte fetüsteki makroskopik bulgularda, fetüsün subkutan dokularında yaygınca gözlenen ödem söz konusu olup, vücut boşluklarında birikmiş kırmızımsı bir sıvı vardır (105). Akciğerlerde lezyonların yaygınlığı dikkat çekmekte olup abomazum içeriği sarı renkte, fibrinli ve bulanıktır (40, 43).

Tanıda, abort yapan koyunlara ait vaginal akıntılar, yavru zarları, atık fetüsün dalağı, karaciğeri ve mide içeriği örneklerinden mikrobiyolojik ekim yapılarak bakterinin izolasyonu sağlanarak sonrasında da bakterinin identifikasyonu yapılabilir (43, 105, 106). Ayrıca, serolojik testlerden de yararlanılabilir. Brusellozis için sürü bazında hızlı teslerden faydalanılabilir. Sonucun aciliyeti söz konusu ise Rose Bengal Lam Aglutinasyon ve Tüp Aglutinasyon testlerine başvurulabilir. Bununla birlikte, etken teşhisi için ELİSA ve Komplement Fiksasyon testleri de yapılabilmektedir (104, 106). Aşısı olan hayvanlarla doğal enfekte hayvanların ayrımının yapılması için kullanılacak yöntem Native Hapten Based Gel Presipitasyon testleridir (44).

İhbarı mecburi bir hastalık olan brucellozis'in herhangi bir tedavisi olmadığı için koruma programları oluşturulması çok önemlidir. Hastalıktan korunmada en etkin seçenek sıkı bir şekilde uygulanması gereken aşılama programlarıdır. Brucellozis enfeksiyonuna karşı üretilmiş aşılar canlı fakat attenuedir (43, 44). Koyunlarda Brucellozis'e karşı bağışıklık sağlamak için *B. melitensis* Rev-1 (genç ve ergin aşıları) yapılmaktadır. 3-8 aylık sağlıklı kuzulara *B. melitensis* Rev-1 genç aşısı uygulanır, bu aşı ile yapılacak tek bir aşılama yaşam boyu koruma sağlamak için yeterlidir. *B. melitensis* Rev-1 ergin aşısı ise, yaşı 8 ay üzerinde olan sağlıklı dişi koyunlarda birer sene ara verilmek üzere 2 defa uygulanmaktadır (43, 44, 110, 111). Ülkemizde Brucellozis'e karşı yapılan mücadelede izlenen stratejik yol, tüm keçi ve koyunların ücretsiz bir şekilde göz damlası yöntemi ile aşılanmasıdır. Ancak, tüm popülasyonun aşılmasının pratikte mümkün olmaması Brucellozis hastalığı ile yapılan mücadelenin başarı şansını olumsuz yönde etkilemektedir.

b) Enzootik Abortus

Enzootik abortusun etkeni *Chlamydia psittaci* adlı bakteridir. *C. psittaci* hem hücre içi hem de hücre dışı yaşam döngüsüne sahip olup dokuz değişik immünotipi olan bir bakteridir (112). Konakçı dağılımı oldukça geniş olan *C. psittaci* hem evcil hem de pek çok yabani hayvan türünün yanı sıra insanları da içeren bir yayılım gösterir (113). İmmünotip 1 *C. psittaci* koyunlarda abortusa, immünotip 2 *C. psittaci* kuzularda pnömoniye ve artritise sebep olmaktadır (40). Abort gözlenme oranı ilk defa gebe kalan genç koyunlarda daha yüksektir. Enfeksiyondan sonra abort gözlenme oranı gebeliğin dönemine göre %25-60 arasında değişmektedir (40, 43, 79).

Özellikle Avrupa ve Balkan ülkelerinde yaygın bir dağılım gösteren *C. Psittaci*'ye ülkemizde de rastlanmaktadır (114). Türkiye'de koyunlarda şekillenen abortların yaklaşık %13'ünde *C. psittaci* tespit edilmiştir (115).

Bulaşma, abort yapmış koyunların enfekte ettiği suları, akıntı ve dışkıları ile temas eden koyunlara hem oral yolla hem de solunumla gerçekleşmektedir. Eğer enfeksiyon gebeliğin başlarında oluşmuşsa, abort olgusu enfeksiyonun alınımını müteakip 50-80 gün sonra gerçekleşmektedir. *C. psittaci* ile enfekte koyunlarda gebelikte 100. günden önce abort gözlenmesi çok nadirdir. Enfeksiyondan dolayı bir

kere yavru atan koyunlarda 3 yıl süre ile abort gözlenmez, ancak vajinal akıntılarının enfeksiyonu yaymasından dolayı sürü içinde sürekli bir enfeksiyon kaynağıdır (112).

Gebelik süresinin sonlarına doğru bulaşma olursa abort gözlenmeyebilir fakat koyunlarda gizli bir enfeksiyon oluşarak latent hale gelirler. Enfekte olan bu koyunlarda, takip eden gebelikte abort şekillenir (40, 43).

Hayvanlarda, gözlenen tek klinik bulgu abort şekillenmeden 2-3 gün öncesinde gözlenen vajinal akıntıdır. Vajinal akıntıyı müteakip yavru atma gerçekleşir. Atık fetüste gözlenen makroskopik bulgu, plasentadaki nekroz ve kalınlaşmadır (40).

Tanı için vajinal akıntı, fetüsün karaciğeri, dalağı gibi dokusal materyallerden bakteriyolojik ekimler yapılır (115). Analizlerde kullanılacak kan örneği abort şekillendiğinde ve abortusu müteakip 2-3 hafta sonra alınmalıdır (115). Chlamydiosis'in teşhisinde, yaygın olarak kullanılan Komplement Fiksasyon Testi (KFT)'nin yanı sıra Katı Faz İmmünoassay yöntemine dayalı testlerden ve ELİSA'dan da yararlanılmaktadır (113, 116).

Koyunlarda Chlamydiosis'e karşı koruma sağlamak için aşı uygulamaları yapılmaktadır. Aşılamanın sıfat mevsiminden önce yapılması, sürü içerisinde enfeksiyonun yayılmasını engelleyerek şekillenebilecek enfeksiyöz kaynaklı abortlara karşı koruma sağlar. Sürünün enfekte olması durumunda yapılması gereken, enfeksiyonu doğru seçilmiş antibiyotik uygulaması ile kontrol altına almaktır. Gebe koyunlara gebeliğin 95. gününden başlayarak doğuma kadar iki haftada bir olacak şekilde 20mg/kg dozda oksitetrasiklin tedavisi uygulanması önerilmektedir (40, 43). Enfeksiyonun başlarında tedavide tetrasiklin uygulaması olumlu sonuçlar vermektedir. Bununla birlikte tetrasiklin uygulaması koyunlarda bir direnç gelişimine sebep olmadığı halde persiste enfekte koyunlarda bu uygulamanın etkinliği tam anlamıyla ortaya konamamıştır (112).

c) Salmonellozis

Koyunlarda abort olgularında en çok karşılaşılan etkenlerden biri de *Salmonella*'dır. *Salmonella*'nın birçok türü vardır. Koyunlarda abort vakalarında sıklıkla izole edilen türleri başta *Salmonella abortus ovis* olmak üzere *Salmonella*

typhimurium, *Salmonella arizonae* ve *Salmonella dublin*'dir. Yüksek oranlarda gözlenen abortlarda daha çok izole edilen tür *S. abortus ovis*'tir. *S. abortus ovis* %60'a kadar çıkan yüksek oranlarda abortlara sebep olarak önemli ekonomik kayıplar oluşturabilir (81). Abortların görülme zamanı gebeliğin son haftalarıdır. *Salmonella*'dan kaynaklanan abortlar sporadik seyir gösterebildiği gibi endemik olarak da görülebilir (117-119). Etkenin sahip olduğu InvH geninin etkisiyle bağırsak mukozasından invaze olduğu ve IFN- γ üretimindeki yetersizlik sebebiyle abortların geliştiği belirtilmiştir (120, 121).

Avrupa ve Batı Asya ülkeleri başta olmak üzere dünyanın birçok yerinde yaygın bir dağılım gösteren enfeksiyona (118) ülkemizde de yüksek oranlarda (%9.5, %12.30) rastlanmaktadır (122, 123). *S. abortus ovis* enfeksiyonunun endemik görüldüğü bölgelerde, ilk gebeliği olan koyunlarda abort görülme oranı %50 olarak bildirilmiştir (124).

Hastalıkta bulaşma farklı yollarla gerçekleşebilir. Sperma ile olan bulaşmada uterusu ulaşan etkenler irinli hemorajik bir plasentitis oluşturarak abortus meydana getirirler (125). Kontamine olmuş su ve yem gibi materyaller de bulaşmada etkilidir, bununla beraber evcil ve yabani hayvanların vektörlüğüyle de bulaşma gerçekleşebilir. *S. abortus ovis* spesifik konakçı olan koyunlara spesifiktir ve etkenin sürüdeki yayılımı koyunlarla gerçekleşmektedir (44). Klinikte, *S. abortus ovis*'in endemik görüldüğü yerlerde yüksek yüzdelerde abortlar gözlenirken, kuzuların canlı olarak doğmuş olsalar bile aşırı zayıf ve güçsüz olmaları nedeniyle doğumdan birkaç saat sonrasına kadar öldükleri belirtilmektedir (81). *S. typhimurium* ve *S. Dublin* türlerinden kaynaklanan hastalıklarda genel durumda bir bozukluk söz konusudur, yüksek ateş, irinli vajinal akıntı, sıvı kaybı gibi bulgulara rastlanılabilmektedir. Şekillenen bulguların şiddetine göre anne kayıpları da söz konusu olabilir (81).

Klasik izolasyon yöntemleri, API gibi biyokimyasal identifikasyon kitleri, serolojik testler ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gibi moleküler yöntemler tanıda yararlı olmaktadır (124).

Diğer abort etkenlerine oranla daha şiddetli klinik bulgulara rastlanması Salmonellozis'i düşündürmelidir. Enfeksiyonda yükselen antikor titresini ölçmek için serolojik yöntemlerden Yavaş Mikro-Aglütinasyon Testi (YMAT) kullanılır.

YMAT testinde kullanılan antijenler somatik “O” ve flagellar “H” antijenleridir (40, 44, 117).

Tedavide, geniş spektrumlu antibiyotik uygulanmaktadır Bu amaçla özellikle oksitetrasiklinlerden yararlanılır. Enfekte koyunda sepsis bulguları şekillenmişse semptomatik ve destekleyici sağaltım (antienflamatuar ve sıvı desteği) uygulanır. Salmonellozis’ten korunmada aşılar önemlidir (43).

d) Kampilobakteriyozis

Koyun abortlarının önemli bir kısmından sorumlu tutulan *Camphylobacter* cinsine ait türlerdir (126). Kampilobakteriyozis, çoğunlukla *Camphylobacter fetus sub spp.* ve *Camphlobacter jejuni* tarafından meydana getirilir. Ancak koyun sürülerinde daha çok *C. fetus* yaygın abortlara sebep olur (40, 79). Gebeliğin başlarında enfeksiyon bulaşması halinde, erken embriyonik ölümler şekillenir. Bulaşma orta dönemlerde gerçekleşirse, bulaşmanın ardından 10 ile 20 gün sonra abortlar gözlenir. Koyunlarda şekillenen abort olguları bu enfeksiyondan kaynaklanıyorsa çoğunlukla gebeliğin son 2 ayında gerçekleşir. Eğer enfeksiyon gebeliğin sonlarında şekillenmişse, zayıf ya da ölü kuzu doğumları ile sonuçlanır (81). *C. fetus*’un oluşturduğu enfeksiyonda septik abortus, kısırılık ve ishal gibi klinik bulgulara rastlanabilir (126, 127). Termofilik bir bakteri olan *Camphylobacter coli* de aborta sebep olabilmektedir (128). Türkiye’de kampilobakteriozis kaynaklı abortuslara bölgeler arasında %0.64’ten %22.9’a kadar değişen oranlarda rastlanıldığı bildirilmiştir (54-56, 122, 129).

Klinikte abort şekillenmeden önce genelde herhangi bir bulguya rastlanmazken, vulvada ödem, açık kırmızı renkli bir vajinal akıntı gibi klinik bulgulara da rastlanabilir. Abort şekillendikten sonra bağışıklık gelişir ve bu koyunların sonraki gebeliklerinde abort gözlenmez (40, 81).

Atık fetüste; fibrin peritonitis, karaciğerde nekrotik alanlar gibi klinik bulgular gözlenmektedir (130).

Etkenin teşhisinde, serolojik değerlendirmelerin yetersiz kalabildiği ve. direkt bakteriyolojik ekim yapılmasının yararlı olabileceği (106) belirtilmiştir. Bulaşma çoğunlukla oral yolla olmaktadır. Diğer enfeksiyöz etkenlerde olduğu gibi abort yapmış koyunlara ve abortte fetüse ait parçaların kontamine ettiği yemlerin ve suların

tüketimi ile oral yoldan bulaşma gerçekleşir (40, 79). Oral yolla alınan etkenler bağırsaklara ulaşır, oradanda kan akımına dahil olarak uterusu geçerler. Uterusta ulaşmış etkenler 7-25 gün kadar bir süre inkübasyondan sonra bakteriyemi oluşturur. Bakteriyel etkenler önce maternal sonra fetal plasentaya geçerek fetüse yerleşir ve sonuç olarak abortusu meydana getirirler (38).

Hastalıktan korunmada, aşı önemli yer tutmaktadır. Eğer bir salgın durum söz konusu ise çoklu aşılar kullanılmalı, bağışıklığın şekillenmesi sürecindeyse antibakteriyel ilaçlar kullanılarak destek sağlanmalıdır. Sürü içerisindeki hayvanlarda Kampilobakteriyozis'e rastlanılmışsa 2 kere bivalan aşı uygulanmalıdır. İlki aşımından önce ikincisi birinci aşımından 60-90 gün kadar bir süre sonrasında uygulanır. Hastalığın tespit edildiği sürüde abortları önlemek için uzun etkili tetrasiklin tedavisi uygulanmalıdır (40, 43).

e) Listeriozis

Listeriozis, *Listeria spp.* tarafından oluşturulan ve tıpkı brusellozis gibi zoonoz bir hastalıktır (38, 54, 125). *Listeria* türleri arasında *Listeria monocytogenes* ve *Listeria ivanovii*'den kaynaklanan enfeksiyonlar yaygın gözlenmektedir.

Enfeksiyona pek çok hayvan türünde ve insanlarda rastlanılır. Hastalıkta abortus, encephalitis, septicemi gibi ağır klinik tablolar oluşmaktadır (38, 40, 54, 79, 125).

L. ivanovii'nin de özellikle koyunlarda (131) ve ineklerde (132) abortlara neden oldukları belirtilmiştir.

Bulgularda, fetüslerde oluşan şiddetli otoliz nedeniyle lezyonların maskelendiği, ancak karaciğerde şekillenen milier nekroz odaklarının görülebildiği belirtilmiştir (77, 94). Hastalıkta, abortlar çoğunlukla gebeliğin son döneminde meydana gelir. Gebeliğin sonlarında bulaşma olmuşsa abortus meydana gelmez, fakat doğan kuzular zayıf ve güçsüzdür ve bu kuzuların yaşama şansı çok düşüktür (40).

Patogenezi tam açıklanamamış olmakla birlikte, Solunum veya kongenital yolla alınan enfeksiyöz etkenlerin bakteriyemi oluşturarak uterusu ulaştığı ve non-purulent plasentitise yol açarak abortlara neden olduğu belirtilmektedir (94).

Özellikle iyi hazırlanamamış, pH'sının 6 üzerinde olduğu silajlar bulaşmada kaynak oluşturlar. Ayrıca silajların enfekte hayvan dışkılarıyla kontaminasyonu da etkilidir. Aynı zamanda hasta koyunlara ait dışkı, idrar, süt ve plasentalar etkenin sürüde yayılımına sebep olurlar (40, 43).

Etkenin teşhisi için abort yapan koyuna ve fetüse ait dokulardan alınan örneklemelerin kültürü yapılabilir. Klinik vakalar şekillenmişse sağaltım uygulanır, bununla birlikte eğer encephalitis şekillenmişse tedavinin bir faydası olmaz. Korumada düzgün hazırlanmış ve pH'sı doğru ayarlanmış silajların kullanılması çok önemlidir (44).

f) Leptospirozis

Leptospirozis, dünya genelinde yaygın olan zoonoz bir hastalık olup önemli ekonomik kayıplara yol açan bir hastalıktır. Bu hastalığın etkeni, *Leptospira interrogans* türü altında sınıflandırılan ve yüzden fazla serotipi olan *Leptospira* 'lardır. *L. interrogans serovar hardjo* ve *L. interrogans serovar pomona*, koyun ve sığırlarda gözlenen abort olgularından sorumludurlar (133). Abortlar genelde gebeliğin son trimestirinde şekillenir (134).

Bulaşma, portör hayvanlar olan fare ve hamster gibi kemirgenlerin idrarları ve kontamine olmuş barınak materyalleri ile oral yoluyla veya enfekte kaynağa direk temasla olmaktadır (114, 135). *Leptospira* 'lar vücuda girdikten sonra 4-6 gün içinde, septisemi oluşturlar. Septisemi sonucu tüm vücuda yayılan etkenler özellikle genital organlara ve böbreğe yerleşir. Bu organlarda yangısal reaksiyonlara neden olurlar. Koyunlarda hastalığın inkübasyon süresi 5 ila 15 gün arasında değişmektedir (136). Enfeksiyon ileri gebe hayvanlarda abort ile sonuçlanır.

Kronik enfeksiyonlar, erken embriyonik ölüm, abort, ölü doğum ya da prematüre zayıf yavruların doğumu bulgular arasındadır (134). Bunun dışında, evcil hayvanlarda hemoglobinüri, sarılık, septisemi, doku ve organlarda peteşiyel kanamalar gibi klinik bulgulara sebep olabilir. Bazen ölüme varan sonuçlara da yol açabilmektedir (114, 133, 135).

Koyun ve keçilerde, hastalığın akut döneminde yüksek ateş, taşipnö, dispnö, durgunluk, burun akıntısı, anoreksi gibi belirtiler gözlenebilmektedir (114, 133, 135, 136). Hastalığın çok şiddetli seyrettiği durumlarda, hastalık ilk 12 saat içinde

ölümle sonuçlanabilir. Bazı hastalarda mukozalarda solgunluk, ikter ve hemoglobinüri saptanabilmektedir (114, 133, 135). Laktasyon devresindeki koyunlarda mastitis oluşabilir ve kanlı süt gözlenebilir (114). Semptomların belirgin olmaması nedeniyle hastalığın klinik tanısı kolay değildir (135).

Hastalığın ilk günlerinde antikoagulanlı tüplere alınan kan ya da plazma hemokültür yapılabilmesi için laboratuvara gönderilir. Ölü hayvanların karaciğer, böbrek gibi iç organları da inceleme amaçlı gönderilebilir.

Teşhisin kesin olarak yapılabilmesi için kan, idrar gibi vücut sıvılarından veya böbrek, karaciğer gibi iç organlardan hazırlanmış örneklerden etken izolasyonu yapılması gerekir. Ayrıca karanlık saha mikroskopunda etkenlerin görülmesi ile de direkt teşhis konulur. Dolaşımdaki spesifik antikor titrelerinin ölçümleriyle de indirekt olarak teşhis konulabilir (133). Leptospirozis'in tedavisinde başta streptomisin olmak üzere çeşitli antibiyotikler kullanılabilmektedir (133, 135, 136).

Hastalıktan korunmada aşı uygulamaları yapılmaktadır. Ayrıca taşıyıcıların tespit edilmesi ve eradikasyonu gerekir (114, 133, 135, 136).

g) Cache Valley Virus

Şiddetli abort salgılarına sebep olan Cache Valley virüs'ünün bulaşmasında sinekler vektörel rol almaktadır. Diğer abort etkenlerinin aksine gebeliğin 0-28. günleri arasında embriyonal ölümlere sebep olur. 45 günlükten büyük gebeliklerde herhangi bir olumsuz etkisi yoktur. 28-45 günlük gebeliklerde A-H sendromu denilen merkezi sinir sisteminde etkilendiği çeşitli doğumsal anomalilerin görüldüğü doğumlara sebep olur. Bulguları arasında, hidranensefali, hidrosefali, beyin ve beyincik hipoplazisi, artrogripozis, skolyoz, tortikollis ve iskelet kaslarının hipoplazisi yaygındır.

Enfekte koyunlarda gözlenen herhangi bir klinik belirti yoktur ve enfeksiyon hastalık sonrası uzun yıllar devam eden bir bağışıklık oluşturur. Cache Valley virüs hastalığı Akabane hastalığına benzer, ancak sadece koyunları etkiler. Aşılar kullanılamaz (45).

h) Border Disease

Bu hastalığa 1959 yılında ilk defa İngiltere ile Wales arasındaki sınır bölgelerindeki koyunlarda tespiti yapıldığı için adına tespit edildiği yerin adı konularak Sınır Hastalığı (Border Disease-BD) denmiştir Koyunlarda özellikle üreme sistemiyle ilgili bulguların gözlemlendiği, doğum sonrası enfeksiyonda çoğunlukla klinik bulgu göstermeden asemptomatik olarak devam eden bir virüs enfeksiyonudur (137).

Border disease'e sebep olan etkenler; *Flaviviridae* ailesinine bağlı *Pestivirus* cinsindendirler. *Pestivirus*'ların konakçı oldukları hayvanların türleri baz alınarak taksonomisi yapılmıştır. Buna göre konakçılarının koyunlar ve sığırlar olduğu *pestivirus*'ler sırasıyla Border Disease Virus (BDV) ve Bovine Virus Diarrhoea Virus (BVDV)'lerdir. Ruminant *pestivirus*'ları olarak da adlandırılan BDV ile BVDV arasında antijenik yakınlık vardır (138).

Konuya ilişkin yapılan çalışmalarda BVDV'nin koyunlarda BDV'nin de sığırlarda oluşturdukları klinik bulguların benzer olduğu belirtilmiştir (139).

Dünya'da (138, 140, 141) ve ülkemizde (142-145) gerek serolojik gerekse virolojik alanda yapılmış çalışmalarda *Pestivirus*'ların önemli ekonomik kayıplar oluşturduğu bildirilmiştir.

BDV enfekte olmuş gebe koyunlarda; embriyonik ölüm, abort, erken doğum, sinirsel bozukluklar gibi klinik bulgulara rastlanılmaktadır. Ayrıca immün sistemi baskılanmış, klinikte sağlıklı görünen kuzuların doğmasına sebep olabilir Bundan dolayı koyunlarda *Pestivirus*'ların tespitinin yapılması önemlidir. Tedavi mümkün değildir. Korumada etkin bir aşılama uygulaması yoktur. Burada yapılması gereken tek şey *Pestivirus* enfeksiyonlarının bulaşmasını önlemek üzere gerekli tedbirlerin alınmasıdır. Bunun için hastalık taşıyan ve ölü kuzuların imhası gerekir, abort yapan ve anomalili kuzu doğurmuş olan koyunların ise kesime sevki önerilir (138).

i) Mavi Dil

Orbivirus'ların sebep olduğu Mavi dil hastalığı, sokucu sineklerin (özellikle *Culicoides variipennis*) vektörlüğü ile evcil ve yabani ruminantlarda görülmektedir. Mavi dil hastalığında ineklerin hiçbir klinik bulgu göstermeden virüsleri 90 gün

süreyle taşıyabildikleri belirtilmiştir. Hasta koyunlar üç hafta içinde virüsten kurtulabilirler, fakat ölüm oranı yine de %50'ye kadar çıkabilir (43).

Gebe koyunlarda klinik bulgular enfeksiyon şekillenen döneme bağlı olarak değişebilmektedir. Tohumlamayı izleyen ilk 60 gün enfeksiyon oluşması durumunda embriyonik ölümler ve abortlar şekillenebilmektedir. Gebeliğin orta döneminde şekillenen enfeksiyon sonucu abortlar gelişebilir, yavru ana rahminde ölmüşse mumifikasyona uğrayabilir. Gebelikte 120. günden sonra şekillenen enfeksiyonlarda ise zayıf ve güçsüz kuzu doğumları gerçekleşir, bazen de ölü doğumlara sebep olabilir. Koyunlarda enfeksiyon sonrası abort görülme oranı %5-50 arasındadır. Keçilerde bu oran %3-30 arasında değişmektedir. (40, 79). Abort yapan koyunlarda yaşam boyu devam edecek bir bağışıklık oluşur (79).

Hasta koyunlarda yüzde, kulaklarda ve dilde şişlik, ateş, ağız ve burun mukozalarında ülserleşme, ayrıca topallık gözlenen klinik bulgulardır. Fetüsün gebeliğin başında enfekte olması halinde fetüslerin %20'sine yakını hidrosefalus, iskeletlerde deformite ile ya aborte olmakta ya da gebelik normal seyrinde devam ederek doğmaktadırlar (43).

Orbivirus'ların teşhisinde kompetatif ELİSA, agar jel difüzyon, komplement fiksasyon ve hemaglutinasyon inhibisyon testleri kullanılabilir (43).

Mavi dil hastalığında, kesin bir tedaviden bahsedilemez. Sadece semptomatik tedavi uygulanabilir. Hastalıkta tedavi söz konusu olmadığı için bulaşmayı önlemek önemlidir. Bu amaçla, sokucu sinekler olan vektörlerin kontrol altına alınması ve yaşam döngüsünün kırılması için ilaçlı mücadele gerekmektedir (40).

j) Toxoplazmozis

Hastalığın etkeni bir protozoon olan *Toxoplasma gondii*'dir (146). Toxoplazmozis, abortlara sebep olması nedeniyle prenatal ölümlerin en önemli sebepleri arasında yer alan protozoon enfeksiyonlarının başında gelmektedir (146, 147).

Hastalığa hem dünyada hem de ülkemizde yaygın bir şekilde rastlanmaktadır. Hastalık etkeni olan parazit için insan, kuş, sığır gibi omurgalı hayvanlar arakonakçı olup kediler ise hem arakonak hem de kesin konakçıdırlar (146, 148).

Toksoplazmozis koyun yetiştiriciliğinde sebep olduğu önemli ekonomik kayıpların yanısıra zoonoz olma özelliğinden dolayı insan sağlığıyla da direkt olarak ilişkilidir.

İnsan enfeksiyonuna koyunlarda oluşan parazit kistleri sebep olur. Enfeksiyöz etkenleri gebe kadınlarda düşüklere, ölü ve anomalili doğumlara sebep olmaktadır (146).

En önemli kontaminasyon kaynağı, fazla miktarda oosit kistleri içeren kedigil dışkıdır. Koyunlara bulaşma kedi dışkısıyla kontamine olmuş yemlerin ve suların tüketimi sonucu gerçekleşir. Aynı zamanda transplasental yolla da bulaşma söz konusudur (149).

Klinik bulgularda üzerinde 1-3 mm çaplı beyaz renkli kalsifiye çoklu nodüllerin olduğu kotiledonlar hastalığın teşhisinde diagnostik değere sahiptir. Kesin teşhis için serolojik olarak ELİSA ve indirekt floresan antikor testleri kullanılabilir (149).

Canlı takozoitlerden geliştirilen aşılardan uygulanması korumada etkilidir. Ancak gebe koyunlara aşı yapılmaz. Aşı uygulaması 5 aylık kuzulara ve aşımından 4 ay önce de koyunlara yapılmalıdır (40).

Toxoplasma gondii tespitinin yapıldığı sürülerde, koruyucu olarak gebelik boyunca günde 15mg monensin verilmesi, ayrıca. Bir antikoksidial olan dekoquinatın 2 mg/kg dozunda uygulanması bu hastalıkta şekillenebilecek abortların oranını düşürdüğü bildirilmiştir.

k) Q humması

Q humması'nın etkeni olan *Coxiella burnetii*, *Gammaproteobacteria* sınıfında, *Legionellales* takımında, *Coxiellaceae* ailesinde yer alır (150, 151). Zorunlu hücre içi bakterisi olan *C. burnetii* gram negatif, pleomorfik kokobasil şeklindedir (152). Sığır, koyun, keçi gibi ruminantlar etken için birincil rezervuarlar olmakla beraber, kedi, köpek gibi evcil hayvanlar nadir de olsa kuş, sürüngen ve kenelerden oluşan pek çok tür etken için konakçı olabilir (153).

Bulaşma, kontamine olmuş herhangi bir materyale direkt temas ile gerçekleşir. Hastalık etkeni aynı zamanda kenelerden de bulaşabilir (154).

Hayvan enfeksiyonlarının çoğu asemptomatiktir ve enfeksiyonlar subklinik seyreder. Klinik olarak kronik mastit dışında farkedilebilir semptomlar gözlenmez. Ancak, gebe koyunlarda geç dönem abortları, ölü doğumlarla birlikte hayvanlarda infertilitenin olması gözlenen bulgulardır (155-157).

Tanıda asgari laboratuvar koşullarına ihtiyaç duyulmaktadır. Etkenin izolasyon ve kültürünün yapılması uzun zaman alan, güç bir o kadar da tehlikeli bir süreçtir. Etkenin kültürleri asgari biyogüvenlik düzey 3 (BGD3) koşullarına sahip laboratuvarlarda yapılır (156).

Aerosollerde 2 hafta, toprakta 5 ay kadar canlı kalabilen *C.burnetii* çevresel faktörlere karşı son derece dayanıklıdır. İnfektivitesi oldukça yüksek olan bu patojen bakteri 60°C'lik bir ısıya 60 dakika dayanabilmektedir. Yaklaşık 4 saat kadar %5 formalinde canlı kalabilir (152). *C. burnetii*'nin gerek fiziksel ve gerekse kimyasal faktörlere karşı bu denli dirençli olması hastalığın kontrol altına alınmasında çok önemli bir engeldir (158).

Etken özellikle koyunlar başta olmak üzere enfekte gebe ruminantların abort yapması sonucu ve doğum sıvıları ile ortaya çıkar (159). Ayrıca hasta hayvanlara ait enfekte materyaller ile çok miktarda etkenin dışarı atılması söz konusudur (157).

İnsanlarda çiğ veya pastörize edilmemiş/pastörizasyon işlemi doğru yapılmamış süt ve peynir gibi süt ürünlerinin tüketimi sonucu etkenin oral yoldan alınması mümkün olmaktadır. Etken aynı zamanda doğum yapan enfekte gebe ruminantların sıvıları gibi enfekte materyalleri ile temas ederek, enfekte kenelere temaslara, kan nakli ve enfekte hayvanın otopsisini ile bulaşabilir (159).

Enfeksiyonun kronik fazında etken meme bezleri ve uterusu yerleşir. Dolayısıyla sütle ve doğumsal atıklarla fazla miktarda dışarı atılan etkenin hastalığın bulaşmasında kaynak oluşturduğu söylenilebilir. Akut faz enfeksiyonunda etken kandan ve iç organlardan yoğun bir şekilde izole edilebilmektedir. İnsanlara enfeksiyon bulaşmasında evcil ruminantlar önemli kaynaklardır (160). *C. burnetii*'nin teşhisinde, genellikle komplement fiksasyon, immunofluoresens ve ELİSA kullanılmaktadır (161).

Sürü içerisinde şekillenmiş birden çok sayıda abortus ya da ölü doğum varsa ihtimallere dahil edilmesi gereken hastalıklardan biri de Coxiellosis'dir. Sürüye Coxiellosis'in kesin tanısının konması hastalardan alınan örneklerde saptanan

pozitiflik ve seropozitiflik ile mümkündür. Abort sonrasında hayvandan toplanan fetüs, plasenta gibi enfekte olduğu düşünülen materyaller iyi prezerve edilerek teşhiste kullanılmak üzere laboratuvara gönderilir. Coxiellosis'in tanısının geç kalınmadan konulması ve enfeksiyonun çevre ile çiftlik bazlı kontaminasyonunun engellenmesi için biyogüvenlik önlemleri alınmalıdır (160).

İ) Diğer Enfeksiyöz Sebepler

Akabane virüs, koyunlarda abort ve kongenital anomaliler oluşturur ve Cache Valley virüs enfeksiyonunun ayırıcı tanısında yer alır. *Toxoplasma gondii* lezyonlarını andıran *Neospora caninum*'un da zaman zaman koyunlarda abortlara yol açtığı bildirilmiştir.

Koyunlarda fungal plasentitis de oluşur fakat sığır veya atlarda görüldüğü kadar yaygın değildir. Viral etkenler olarak da Schmallerberg virus, Rift Valley Fever, Nairobi sheep disease virus, Wesselsbron disease virus, Francisella tularensis abortla ilişkili diğer organizmalardır (43, 45).

2.1.2.2. Non-enfeksiyöz Sebepler

Enfeksiyöz olmayan abortların birçok sebebi vardır. Bunlar genellikle sporadik olarak seyreder (75, 76). Abortus olguları arasında non-enfeksiyöz yavru atmalar; koyun ve keçilerde ise %10 ile %20 arası, ineklerde %10, kısıraklarda %40 oranındadır (68).

Koyunlarda abortus oluşumuna sebep olan non-enfeksiyöz birçok faktör vardır. Aşağıda en çok karşılaşılan sebepler genel başlıklar halinde verilmiştir.

a) Fiziki, Genetik veya Kromosomal Sebepler

Çevresel faktörler, gebeliğin devamı ve sağlıklı yavrular için oldukça önemlidir. Kötü barındırma ve çevre koşulları abortun en önemli enfeksiyöz olmayan nedenleri arasındadır. Çevre ısısındaki artış, gebe hayvanların beden ısısını değiştirmektedir, bu ise respirasyon ve kalp atım sayılarının artmasına neden olarak biyolojik anlamda ciddi sorunlar yaratabilir. Bunun dışında, kalıtsal faktörler kromozom-gen anomalilerine sebep olarak embriyoda defektler meydana getirir. Gözlenebilir anomalilerin dışında genetik düzeyde olup fark edilemeyen birçok

anomalinin varlığından da söz edilebilir. Bu anomalilerin bazıları ölüme ve abortlara sebep olabilir. Kalıtsal konstitusyon zayıflığı gibi faktörler de bu nedenler arasında yer almaktadır (46-48).

b) Yetersiz Beslenme ve İz Element Eksikliklerine Bağlı Abortlar

Non-infeksiyöz nedenler arasında yetersiz beslenme ve iz element eksiklikleri de ön planda yer almaktadır. Yetersiz mera şartları, konsantre ve kaba yemlerin alımındaki problemler ve özellikle kalitesiz kaba yemlerle besleme, gebe hayvanlarda enerji ve protein yetersizliklerine yol açarak abort yada ölü doğumlara sebep olabilirler.

Gebeliğin son döneminde enerji alınımındaki yetersizlik yavru gelişiminde olumsuz etki yaratmaktadır. Bu tür durumlarda yağ depoları yetersiz ve gelişimi tamamlanamamış zayıf ve küçük yavru doğumları şekillenmektedir. Ayrıca beslenmeye ilişkin problemlerde bakır, selenyum, iyot gibi minerallerle A ve E gibi antioksidan vitaminlerin eksiklikleri abort ve ölü doğumlara yol açabilmektedir (40).

Bakır vücutta önemli fonksiyonları olan minarellerden olup gebe hayvanlardaki miktarı çok önemlidir. Öyle ki eksikliğinde ya da yetersizliğinde fetüsün gelişimi sırasında geri dönüşümü olmayan lezyonlar oluşmaktadır.

Bakır noksanlığında, özellikle yeni doğan ve genç kuzularda enzootik ataksi gözlenmektedir. Ayrıca doğum gerçekleştikten bir süre sonra arka bacaklarda felç oluşumuna sebep olmaktadır. Bu nedenle gebe hayvanların rasyonundaki bakır miktarının yetersiz olmaması gerekir. Koyunlarda bakırın noksanlığı kadar fazla miktarda alınması da zehirlenme ve yavru kayıpları gibi olumsuz sonuçlara yol açabilir. Koyunlarda bakır zehirlenmesinde idrarda hemoglobin, muköz membranlarda sarılık ve takiben abort şekillenir (43). Bu açıdan bakırın yeterli ve dengeli miktarda alınması önemlidir.

Tıpkı bakır gibi rasyonda iyot yetersizliği de hayvanlarda yavru atmalara ve güçsüz, zayıf kuzu doğumlarına sebep olmaktadır. Canlı doğan kuzulara iyot takviyesi yapılmalıdır, aksi takdirde yavrunun ölümü gerçekleşir. İyot eksikliğinden kaynaklanan yavru atmalarda klinik olarak aborte fetüsün boyun bölgesinin her iki yanında anormal büyüklükte kitle bulgusu gözlenir Bunun sebebi yetersiz iyot

alımına bağlı fetüsün tiroid bezinde şekillenen aşırı büyümedir. Geç dönem abortlarında yavrunun tüysüz olması da iyot eksikliğinde klinik bulgulardandır (40).

Selenyum da hayvanlarda önemli metabolik fonksiyonları olan bir mineraldir ve selenyum eksikliğinden kaynaklanan hastalıklara yurdumuzda sıkça rastlanmaktadır. Gebe hayvanlarda eksikliğinde, embriyonik-fetal kayıplar, gebelik süresinde uzama, kuzu ve oğlaklarda beyaz kas hastalığı gibi klinik bulgular gözlenebilir. Embriyonun sağlıklı gelişimi açısından büyük öneme sahip olan selenyumun fazla miktarda alınması da, metabolik problemlere ve zehirlenmelere sebep olabilir (43).

c) Kimyasal ve Toksik Nedenler

Hayvanların bozulmuş, küflü yemleri ve aşırı dozda östrojen hormonu içeren bitkileri tüketmesi abortlara sebep olmaktadır. Kinin ve ergotin benzeri ilaçlar da zehir etkisi gösterirler ve abortun toksik sebeplerindendirler. Bunun dışında hayvanın kontrolsüz olarak tükettiği toksik etkili bitkiler de (bir baklagil türü olan *Oxytropis*, geven otu olarak bilinen *Astragalus* ve *Verratum californicum*) erken embriyonik ölümlere, abortlara, yanısıra fetüste doğumsal defektlere yol açmaktadır.

Hatalı ve uygunsuz ilaç uygulamaları, abortusun enfeksiyöz olmayan nedenleri arasındadır. Nitrit ve nitratlar da aborta yol açabilir. Birer antihelmintik olarak kullanılan Fenotiyazin, Karbon tetraklorür de gebe hayvanda yavru atmalara sebep olabilir. Ayrıca, prostaglandin F2 alfa, dexametazone ve tetramizol gibi ilaçların gebeliğin geç dönemlerinde uygulanması da abortusa götüren non-infeksiyöz sebepler arasındadır (40, 43, 162).

d) Hormonal Bozukluklar

Gebelik sırasında hormonların rolüne göre miktarlarında değişiklikler olmaktadır. Bu süreçte gebeliğin şekillenmesi kadar devamını da sağlayan hormonların düzenlenmesinde ovaryum, hipofiz ve plasantanın görevi büyüktür. Gebelik şekillenmeden önce uterusun hazırlanmasında ovaryum ve ön hipofiz bezi görev alır. Gebelik şekillendikten sonra ise devamının sağlanması hipofiz bezi, plasenta ve ovaryumlardan salınan hormonların düzenli ve ahenkli çalışmasıyla sağlanır. Gebelik boyunca endokrin bir organ gibi görev yapan plasenta gerekli bazı

hormonlar (östrojen ve progesteron) üreterek bu hormonları salgılar. Gebeliğin ilerlemesiyle birlikte artan östrojen salınımı doğuma yaklaştıkça mevcut miktarının 30 katına yükselebilir.

Gebelik için önemli hormonlardan biri olan progesteron da gebe hayvanda uterustaki kasılabilirliği azaltarak doğum olayının erken gerçekleşmesini önlemektedir, böylece gebeliğin devamını sağlamış olur. Bunun yanı sıra, östrojen ile birlikte anne memesini süt oluşumuna hazırlamaktadır (163).

Gebelik varlığının tespiti için yapılan rectal muayene, ovaryumlardaki corpus luteumun çıkarılması (Enuclation), gebeliklerin erken dönemlerinde amnion kesesinin patlatılması gibi durumlar yavru kaybı ile sonuçlanmaktadır. Koyunlarda şekillenen korku ve gerginlik yine hormonal dengeleri etkileyerek toplu halde yavru atmalara neden olabilir (162). Hormonal dengesizlikler, yüksek dozda östrojen veya glikokortikoid enjeksiyonu da abortlara neden olabilmektedir (46-48).

e) Stres ve Travma

Gebe koyunlara aşı uygulaması, enjeksiyon veya yün kırpma gibi işlemler yapılırken müdahale gerektiren durumlarda tutulma şekillerindeki uygunsuzluk, barınaklarda ve yemleme sırasında hayvanlar arasında yaşanan sıkışma, itişme gibi stres oluşturan durumlar abortlara sebep olabilir. Gebe hayvanların uzun süren transportları, aşırı güç harcamaları ve yırtıcı hayvan saldırısı, köpek korkusu ve endişesi gibi sıklıkla karşılaşılmayan streslerden de kaynaklanabilen abortlar söz konusu olabilmektedir (162).

2.2. Albümin ve İskemi Modifiye Albümin

2.2.1. Albümin

Albümin, kanda en fazla bulunan proteindir. Serum albümin konsantrasyonu koyunlarda 2.4-3.9 g/dL arasındadır. Total protein miktarı ise koyunlarda 6.0-7.9 g/dl arasında değişen değerlerdedir (164).

585 aminoasitlik primer zincirden (polipeptit zincir) meydana gelen serum albümini 6.5 kDa molekül ağırlığında olup 19-20 günlük bir yarılanma ömrüne sahiptir. 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasitinden oluşur.

Albümin, plazma proteinlerinin % 60'ını oluşturur. Karaciğerde sentezlenir (1-4), ancak burada depo edilmez ve üretilir üretilmez portal dolaşıma verilir. Sentezlenen miktarın %90'ı, başlıca vasküler endoteliumda olmak üzere ekstrarenal bölgelerde katabolize edilir. Günlük sentez edilen albüminin yaklaşık %10'u böbreklerde, proksimal tubuluslarda katabolize edilir (165). Serum albumin konsantrasyonları sentez ve yıkım hızı, intravasküler ve ekstravasküler kompartmanlar arasındaki dağılımına bağlı olarak değişir (3, 165).

Hastalığının erken döneminde olan kritik hastalarda albümin düzeyi düşmektedir. Bu hastalarda albümin düzeyinin düşük olması prognozun iyi olmadığı şeklinde yorumlanmaktadır. Albümin düzeyinin mortalite ve morbiditeyle de ilişkili olduğu söylenmektedir. Hipoalbüminemi bulgusu olan hastalarda mortalite ve morbidite yüksektir. Akut ve kronik hastalıkların ikisinde de mortalitenin yüksek olduğu hastaların albümin düzeyinde düşüklük gözlenmiştir. Serum albümin düzeyi ne kadar düşük ise mortalitedeki artışın da bir o kadar belirgin hale geldiği belirtilmiştir (166-168).

2.2.2. Albüminin Fizyolojik Görevleri

1- Plazma onkotik basıncının ayarlanmasında önemli role sahip olan albümin, kan pH'sının düzenlenmesinde tampon görevi görür (73, 74).

2- Aminoasit deposu gibi görev yaparak karaciğerin protein sentezi aktivitesini destekler.

3- Kanda tiroksin, bilirübin, kortizol, östrojen, serbest yağ asitleri, warfarin ve penisilin gibi birçok ilacın taşınmasında rol alır (169).

4- Kapiller membran permeabilitesinin düzenlenmesini sağlar (170).

5- Katyonlar (Ca^{+2} , Na^{+2} ve K^{+}), hemin gibi metabolizma için önemli ya da toksik olan organik/inorganik birçok maddeyi reversibl veya kovalent olarak bağlar (171) ve serbest radikallerin temizlenmesini sağlayarak antioksidan görevi görür.

6- Trombosit fonksiyonlarının inhibisyonu ve antitrombotik etki oluşturur.

2.2.3. İskemi Modifiye Albümin (İMA)

Serbest radikal hasarı, serbest demir ve bakıra maruz kalma, enerji bağlı membran harabiyeti, asidozis ve hipoksi (6-9) durumlarında N-terminali modifiye olan albümin Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} gibi geçiş metallerini bağlama yeteneğini kaybeder (10). N-terminali modifiye olmuş albümine iskemi modifiye albümin (İMA) denir (11, 12).

Endotel ve ekstrasellüler hipoksi, asidosiz, serbest radikal hasarı ve sodyum-kalsiyum pompası bozukluğu ile oluşan iskemik olaylarda, albüminin N-terminal bölgesi ve buna bağlı olarak albümin kobalt bağlanması çok kısa süre içerisinde değişmektedir (172, 173).

Yapılan çalışmalarda, albuminin N-terminal bölgesinin geçiş metalleri için bağlanmaya spesifik aminoasit dizisi gösterilmiştir. Özellikle kobalt, nikel ve bakır gibi geçiş metallerinin bağlanmasında önemli olan N-terminal bölgenin ilk 3 aminoasit dizisi aspartik asit, alanin ve histidinden oluşmaktadır (5).

David Bar ve ark. (5), bu bölgenin 4. aminoasidinin lizin olduğunu ve bakırın bağlanmasında 3. pozisyondaki histidinin en önemli aminoasit olduğunu göstermişlerdir. Sokolowska ve ark. (174), albüminin başka kısımlarında ikinci ve zayıf bağlanma bölgeleri bulmuşlar fakat bu bölgelerin fizyolojik fonksiyonları ve önemine tam bir açıklama getirememişlerdir Kobaltın bu ikinci bölgelere zayıf olarak bağlandığı deneysel olarak da gösterilmiştir.

David Bar ve ark. (175), albuminin İMA modifikasyonuna neden olan mekanizmayı albuminin N-terminal bölgesindeki N-Asp-Ala-His-Lys dizisindeki değişikliklerle açıklamışlardır. İskemi veya reperfüzyon esnasında serbest radikallerin oluşması, asidozis, sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi durumların N-terminal bölgeyi etkileyerek modifikasyonlara yol açtığını öne sürmüşlerdir.

İskemide belirteç olarak değerlendirilen İMA, AKS'de miyokardiyal iskemi tanısında Food and Drug Administration (FDA) lisansı almıştır (15-18).

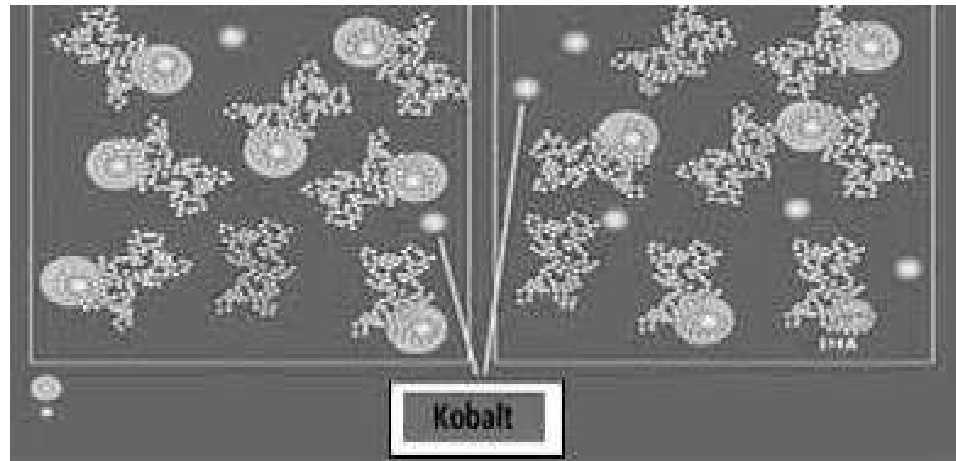
İMA oluşabilmesi için reaktif oksijen türlerinin (H_2O_2 , $\text{OH}^\cdot$, $\text{O}_2^\cdot$) oluşması gerekir (16). İskemik bölgede kanlanmanın azalması sonucu oluşan anaerobik metabolizma, serbest metallerin indirgenmesine ve süperoksid dismutaz enziminin

katalizör etkisiyle serbest oksijen radikallerinin oluşumuna ortam hazırlamaktadır (176).

İskemi sürecinde, henüz hücre ölümü gerçekleşmeden ortamda serbest oksijen radikalleri bulunur. İMA oluşmasında daha çok hidroksil serbest radikalının rol aldığı tahmin edilmektedir (22). Asidozla ilişkili iskemide, dokulara yeterli oksijen desteği sağlanamadığından anaerobik hücresel metabolizma meydana gelir, laktik asit ortamda artarken Na-K ATPaz pompası da çalışmadığı için ortamdaki ATP azalır (177).

Serumda İMA'nın dolaylı olarak ortaya çıkarılması ilk olarak, Bar-Or ve ark. (4,14) tarafından geliştirilen bir yöntemle mümkün olmuştur. Doksanlı yılların sonunda, AKS'li hastalarda serum albümininin, ekzojen kobaltı (Co) bağlamasında azalma olduğu tespit edilmiş ve ardından İMA olarak bilinen modifiye albümin, Albümin kobalt testi (ACB) ile ölçülebilir hale getirilmiştir (14, 178). Testte hastalardan alınan serum örneğine kobalt eklenerek, ortamda bulunan albüminlerin kobalt bağlama kapasitesi ölçülür. Serbest kobalt dithiothreitol (DTT) isimli proteinle boyanarak spektrofotometrik olarak ölçülür. Ortamdaki serbest Co miktarı İMA değeri olarak belirlenir. DTT albümine bağlanmış Co ile reaksiyona giremez (179). DTT, testte renk oluşumu için kullanılır. DTT, serbest kobaltla tepki gösterir ve 470 nm'de spektrofotometre tarafından algılanan kahverengi bir renk meydana getirir. Rengin şiddeti, serumdaki İMA düzeyi ile doğrudan orantılıdır. Bu test, FDA tarafından, ACB olarak bildirilmiştir (9).

İskemili hastaların kanında, İMA seviyeleri artar. Şekil 2 'de de görüldüğü gibi kobaltın aynı konsantrasyonu seruma eklendiği zaman, İMA'ya bağlanacak olan kobalt iyonları azalır ve bundan dolayı serumda serbest kobalt iyonlarının konsantrasyonu yükselir.

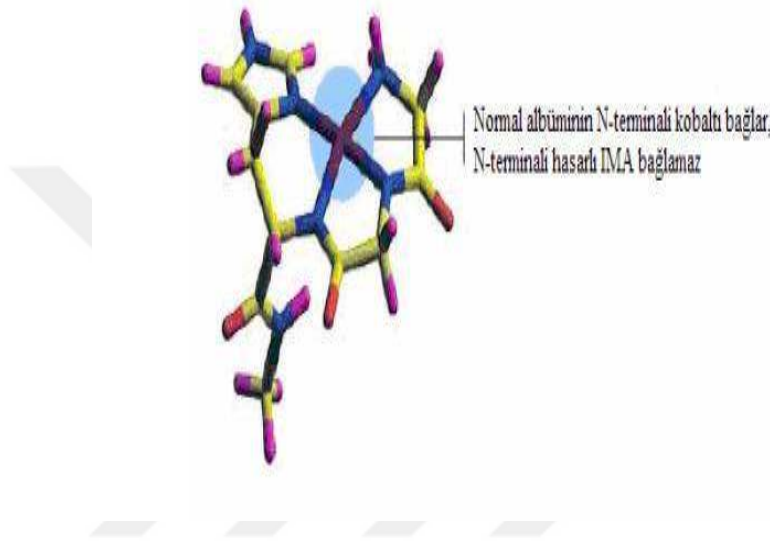


Şekil 1. Albumin Kobalt Bağlanma Testi (ACB). İMA ölçümü. İskemik örnekte, İMA değeri artmakta. Serbest kobalt (gri alan) indirekt olarak İMA değerini yansıtmakta (4).

Bakır ve demir, kanda normalde fizyolojik olarak oldukça bol bulunan moleküllerdir ve dolaşımında transferrin, albümin, seruloplasmin gibi taşıyıcılarına bağlı olarak ya da intrasellüler ortamda bulunurlar. Vücudun herhangi bir yerinde iskemi başladıktan kısa bir süre sonra intrasellüler ortamdaki veya taşıma proteinlerine bağlı bakır ve demirler bağlandıkları proteinlerden veya intrasellüler ortamdan dolaşıma salınırlar ve böylece bu metallerin serbest konsantrasyonlarında artma meydana gelir (15).

Bu redoks aktif metal iyonlarının ortamdaki oksijene olan etkileri sonucunda reaktif oksijen zararlı ürünleri meydana gelir. Dolaşımda bulunan askorbik asit gibi indirgeyici maddelerin varlığında Cu^{2+} bir elektron alarak Cu^+ ya indirgenir. Oluşan indirgenmiş bakırlar ortamdaki oksijenlerin süperoksit radikallerine dönüşmesine neden olur. Süperoksit dismutaz enzimi dokularda oldukça fazla bulunan bir enzimdir ve süperoksitleri, hidrojen peroksit (H_2O_2) ile oksijene çevirir. Normalde bu oluşan H_2O_2 ikinci bir enzim olan katalaz enzimi ile su ve oksijene çevrilerek zararsızlaştırılır. Demir ve bakır gibi redoks reaktif okside metaller varlığında süperoksit/metal/ H_2O_2 arasında meydana gelen fenton reaksiyonları sonucunda oldukça yüksek reaktif ve potansiyel olarak zararlı serbest OH radikalleri ve okside metal iyonları ortamda artar (180, 181). Oluşan bu serbest OH radikalleri protein,

nükleik asitler ve lipidlerin oksitlenerek (yükseltgenerek) hasara uğramasında önemli rol oynar. Albümin gibi biyolojik moleküllerin metal bağlayan kısımları spesifik fenton reaksiyonları sonucunda bölgesel bir zarara uğrar. Metal atomları açığa çıkarak ortamdaki indirgeyici ajanlar ile okside olur, bu zincir reaksiyonun oluşmasını sürekli tetiklerken albümin tarafından bağlanmaya çalışılır ve bağlı albümin de bir taraftan İMA (Şekil 1) oluşturmaya devam eder (182).



Şekil 2. İskemi Modifiye Albumin Moleküler Yapısı (183).

2.2.3.1. İMA'nın Yükseldiği Durumlar

Çoğu araştırmacı, İMA'nın AKS'de yüksek seviyelerde olduğunu rapor etmiştir (1, 18, 184-187). Ancak, yapılan çalışmalar şunu gösteriyor ki; İMA sadece koroner iskemide değil, pulmoner emboli (19, 188), serebral iskemide (20) gibi iskemik durumlarda ayrıca iskemi olmaksızın oksidatif stres artışı ile ilgili hastalıklarda ve inflamasyonda da (22, 188) yükselmektedir.

Tip 2 diyabet (189), hiperlipidemi (190), kronik böbrek hastalığı (8), obezite (191, 192) gibi hastalıklarda bir oksidatif stres belirteci olarak araştırılan İMA'nın bu çalışmaların çoğunda yüksek bulunduğu belirtilmiştir.

Bakteriyel-viral enfeksiyonlar (193), derin ven trombozu, serebrovasküler olaylar (175, 194), karaciğer yetmezliği (16, 176, 195), aşırı travmalar (14), gastrik,

prostat, yumuşak doku kanserli ve nöroblastomalı hastalarda yükselmiş İMA düzeyleri bildirilmiştir (196-198).

Tüm bu çalışmaların yanı sıra, İMA düzeylerinin cinsiyet ve yaş ile ilişki göstermediği belirtilmiştir. Sağlıklı bireyde İMA, total albüminin %1-2'si iken iskeminin olduğu patolojik durumlarda %6-8 olduğu bildirilmiştir (13).

Albümindeki 1g/dL'ye karşılık İMA'da %2.6 oranında bir değişiklik olduğu belirtilmiştir (199). Araştırmalar İMA ile albümin seviyesi arasında zıt bir ilişki olduğunu göstermiştir (200-202).

Şiddetli sepsis (7), sistemik sklerozis (203), periferik vasküler hastalık, iskelet kası iskemisi (204), glokom (205) ve felç gibi durumlarda İMA seviyeleri serumda yüksek bulunmuştur (188, 194, 203, 206-209). Ayrıca, yaşam tarzı ve farklı fiziksel durumlarda da İMA düzeylerinde farklılıklar olduğu belirtilmiştir. Lippi ve ark. (210), profesyonel bisiklet sporcularıyla sedanter yaşam süren kontrol grubunu karşılaştırmış ve aralarında anlamlı derecede fark bulmuştur. Benzer şekilde yapılan bir başka çalışmada, egzersiz sonrası, kas iskemisi ile ilişkili İMA'da yükselme saptanmıştır (208).

2.2.3.2. Gebelik ve İMA

Genel bir oksidatif stres belirteci olarak kabul edilen İMA (24, 188, 211, 212), gebeliklerinin erken döneminde olan kadınların çoğunda miyokard iskemisinin tanısında kullanılan konsantrasyonun üzerinde bulunmuştur (23). Ayrıca, İMA'daki artışın üçüncü döneme kadar devam ettiği gösterilmiştir (24, 25). Gebelikte İMA düzeyindeki bu yükselişin, hipoksik intrauterin ortamla ilişkili olarak gerçekleştiği (24), devam eden iskemi ve fizyolojik gebelik sırasında serbest oksijen radikallerinin olduğu belirtilmiştir (31, 213). Buna ilave olarak, gebelik boyunca ortalama albümin seviyesinin, artan İMA'nın aksine önemli derecede azaldığı bildirilmiştir (25).

Komplike gebelerde normal gebelere göre daha yüksek (25, 26, 29-34, 214) olan İMA seviyelerinin preeklampsinin şiddetine göre değiştiği (29, 31, 33) ve biyolojik belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (29). Kumral ve ark. (215), perinatal asfeksi ilişkili komplike gebeliklerde ($p<0.001$), yüksek kordon kanı İMA seviyelerine ulaştıklarını ifade etmişlerdir. Özdemir ve ark. (34), İMA ve düzeltilmiş

İMA (İMAR) düzeylerinin normal gebelere oranla Tekrarlanmış gebelik kaybı (TGK) izlenen gebelerde anlamlı derecede yüksek olduğunu ve her iki grupta da İMA ve albümin düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Papageorghiou ve ark. (33), preeklampsinin yanı sıra düşükle ilgili anormal plasenta gelişimi için potansiyel bir belirteç olarak İMA'nın prospektif değerlendirilmesini önermiştir. Uluçay (216), preeklampitik gebelerde; antioksidan parametrelerde görülen düşüklükten dolayı oksidatif strese karşı savunmanın yetersiz kaldığını, hipoksi ve plasental iskemi-reperfüzyon ile de İMA düzeylerinin yükseldiğini söylemiştir. Yine farklı çalışmalarda da İMA'daki değişimlerin kısmen plasental perfüzyondaki farklılıktan kaynaklandığı ve zayıflamış plasental dolaşımın fetal büyümenin kısıtlanmasıyla ilişkili olduğu vurgulanmıştır (217, 218). Gugliucci ve ark. (30), kordon kanı İMA düzeylerinin fetal iskemi ve/veya hipoksi için bir indikatör olabileceğini ve fetal distresin nörolojik komplikasyonlarının risk belirlenmesini amaçlayan klinik skorlar ya da başka markerlarla birlikte kullanılmak için ek bir biyomarkır olarak test olabileceğini rapor etmişlerdir.

İnsanlarda yapılmış olan bu araştırmaların yanı sıra ineklerde yapılan bir araştırmada İMA'nın abortların erken teşhisinde bir belirteç olabileceği belirtilmektedir (219).

Gebelikte İMA ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda İMA'nın hem normal hem de patolojik gebeliklerde artması söz konusuysa (25, 26, 31, 33, 213) istisnai çalışmalar da mevcuttur. Örneğin; Van rijn ve ark.'nın (26), yaptıkları çalışmaya göre İMA, normal gebelerde non-gebelere göre değişmeden kalmış anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yine yapılan birçok çalışmada preeklampside İMA seviyesi yüksek bulunsada (31, 33), Van rjin ve ark. (26), preeklampsi ve sağlıklı kontrollerde İMA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını, fakat bebeğin doğum ağırlığı ve İMA seviyeleri arasında önemli bir düzeyde ters ilişki olduğunu belirtmişlerdir.

İMA'nın ayrıca doğum şekline göre kordon kanı İMA düzeyleri ile ilişkili olduğu, kordon kanındaki İMA seviyelerinin sezaryen olgularında normal doğum vakalarına göre daha yüksek gözlemlendiği bildirilmiştir (220).

2.3. Gebelik Kayıplarında Oksidatif Süreç

Canlı organizmalarda metabolik ve fizyolojik olaylar gerçekleşirken reaktif oksijen türevleri (ROS) oluşturan oksidatif reaksiyonlar gerçekleşmektedir (221). Gebelik sürecinde gerçekleşen fizyolojik olaylar sırasında kaçınılmaz olarak üretilen ROS'un miktarında artış olmaktadır (222, 223). ROS'taki bu artışın gebeliğe zarar vermediği ve normal gebelik sürecinin sağlıklı bir şekilde devam etmesi için gerekli bir ortam oluşturduğu savunulmaktadır (31, 213). Ancak, fazla miktarda üretilen ROS, uygun şekilde dengelenmezse oksidatif strese aşırı artışa sebep olarak hem anne hem de fetüse zarar verebilir (224). Genel anlamda gebelik komplikasyonlarının sebebi tam olarak açıklanamasa da, artmış oksidatif stresin patolojik süreçte aktif rol oynadığı kabul edilmektedir (35, 36, 43, 49-51, 225-227). İnsanlarda preeklampsi, endometriozis, fetal gelişim geriliği, erken doğum sancısı ve düşük gibi pek çok gebelik komplikasyonunda oksidatif stresin arttığı belirtilmiştir (36). Benzer şekilde TKG etyopatogenezinde de oksidatif stresin rol alabileceği düşünülmektedir (228). TKG izlenen gebelerde, total TAS'ın azaldığı ve TOS ile OSI'nin arttığı tespit edilmiştir (226, 227). Oksidatif stres belirteci olarak çalışılan malondialdehit (MDA) konsantrasyonlarının, hem sağlıklı hem de komplikasyonlu gebeliklerde arttığı bildirilmektedir (225).

Organizmaları ROS'un zararlı etkilerinden koruyan enzimatik ya da enzimatik olmayan antioksidan sistemler bulunmaktadır (221). Görüldüğü üzere yapılmış olan araştırmalar neticesinde hem fizyolojik hem de patolojik gebeliklerde ROS'ta artış söz konusudur. Ancak, hem fetüs hem de plasentanın kompleks bir antioksidan sisteme sahip olması (229) oluşan oksidatif stresin dengelenmesi açısından oldukça önemlidir. Gebelikte artan oksidatif strese karşı (230, 231) gebelik sürecinde katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon gibi birçok antioksidanın ekspresyonu arttırılmakta ve yavru bu şekilde korunabilmektedir (232). Aynı zamanda gebeliğin ileri dönemlerinde vitamin A, C, E'nin (233), B grubu bazı vitaminlerin (234) ve minerallerin (235) plasental transferi ROS'un etkilerini ve oksidatif süreci dinamik bir şekilde dengelemek için artmaktadır (224, 225, 233).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali Seçimi

Çalışma protokolü Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulunca 2013/12 protokol numarasıyla onaylanmıştır. Çalışmada Diyarbakır Merkez köylerinden biri olan Kahyalı'da bulunan özel bir işletmeye ait bir sürü içerisinde 135 gebe (gebeliklerinin 1.5-2.5 ayları arasında ve 2-3 yaş aralığında, farklı ağırlıklıklara sahip) ve 13 non-gebe (gebe olmayan- negatif kontrol) toplamda 148 adet Akkaraman ırkı koyun kullanılmıştır. Araştırma süresince merada serbest otlama şeklinde beslenen koyunlarda serbest koç katım yöntemiyle gebelik oluşturulmuştur. Çalışma dönemi boyunca oral ya da parenteral olarak herhangi bir mineral-vitamin takviyesi yapılmamıştır. Kan örneklerinin alınma işlemi sırasında örneklerin tamamının aynı sürü içerisinde olmasına ve bu işlemin aynı dönemde gerçekleştirilmesine dikkat edilmiştir. Gebe koyunların durumları, gebelikleri sonlanıncaya kadar takip edilmiştir. Gebelikler sonuçlanmış, veriler kayıt altına alınmıştır. Elde edilen verilere göre çalışma grupları oluşturulmuştur. Sebebi ne olursa olsun gebeliğin herhangi bir döneminde gözlenen fetüs kayıpları Abort Grubu (**n=22**) olarak nitelendirilmiştir (Bizim çalışmamızda geç dönem abortları değerlendirilmiştir, çünkü abortlar gebeliğin son 2-3 haftaları arasında şekillenmiştir). Gebeliğinde herhangi bir komplikasyon gelişmemiş koyunlardan rastgele seçilen 24 adet kan örneği Sağlıklı Gebe Grubu (**n=24**) olarak, gebe olmayan sağlıklı koyunlardan da negatif kontrol olarak 13 adet kan örneği Non-Gebe Grub'u (**n=13**) belirlenmiştir. Takibini yaptığımız gebe koyunlarda görülen abort oranı literatürde görülen normal değerlerin çok üzerinde bulunmuştur. İşletme sahipleri koyunların aşıllı olmadığını belirtmişlerdir. Abortların sebebinin araştırılması için Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapılan Rose Bengal testi sonucu *Brucella* negatif bulunmuştur. Ancak enfeksiyöz etkenlerin diğerleri taranmadığı için bu abortların enfeksiyöz ya da non-enfeksiyöz olup olmadığı hakkında kesin bir bilgi mevcut değildir. Dolayısıyla yaptığımız çalışmada etkenin spesifik tanısı konulmadan genel anlamda olası abort olgularında İMA düzeylerine bakılarak erken teşhisinin sağlanabilirliğini değerlendirilmeye çalıştık.

Bu tezde kullanılan kit ve kimyasal malzemeler için Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Projeler Destek Fonu destek sağlanmıştır.

3.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması

Kan örnekleri, koyunların Vena Jugularisinden jelli tüplere alındıktan 30 dakika sonra Hettich marka santrifüj cihazı ile 4000 rpm hızla 10 dakika santrifüj edilip serumlarına ayrılmıştır. Daha sonra çalışılacak biyokimyasal analizler (İMA, Albümin, TAS, TOS) için yeterli miktarda serum örneği alikotlama yapılarak -20°C’de derin dondurucuda analiz gerçekleştirilinceye kadar saklanmıştır.

3.3. Biyokimyasal Analizler

3.3.1. İskemi-Modifiye Albümin Tayini - Elisa Yöntemi

Bu çalışmada İMA tayini için MyBioSource (San Diego, California, USA.) firmasının ürettiği koyun İMA kiti (Katalog No: MBS741107) kullanılmıştır. İMA ELISA kiti koyunlarda İMA’nın kantitatif tayini için tasarlanmış 1.5 saat katı fazlı bir ELISA kitidir.

Test Prensipleri

Prensip olarak enzime bağlı immünosorbent ölçüm yöntemine (ELISA: Enzim-Linked Immuno Sorbent Assay) dayalı olan bu test İMA’yı kantitatif olarak tespit etmektedir. Bu teknikte kuyucuklar İMA’ya karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar ile kaplanmıştır. Hem standartlar hem de örneklerde bulunan koyun İMA’sı kuyucuklara kaplanmış olan bu monoklonal antikorlar tarafından tutulur.

Bu işlemin ardından yıkama işlemi yapılarak bağlanmamış moleküller uzaklaştırılır. Sonrasında avidin ile konjuge horseradish peroksidaz (HRP) kuyucuklara eklenir. Tekrar yıkama ile bağlanmamış moleküller uzaklaştırıldıktan sonra İMA’ya spesifik biyotin-konjuge antikor eklenir. İnkübasyon sürecinde, bu biyotin-konjuge antikor standartlarda ya da serum örneklerinde bulunan İMA’ya bağlanır. Bağlanmayan sekonder antikorların uzaklaştırılması amacıyla yapılan son yıkama işleminden sonra substrat solüsyonu ilave edilir ve ışıktan korunarak karanlık ortamda inkübe edilir.

Enzim-substrat reaksiyonu sonucu mavi renk oluşmaktadır. Bu rengin yoğunluğu, serum örneklerinde bulunan İMA miktarı ile doğru orantılıdır. Reaksiyonun sonlanması için ortama asit ilavesi (stop solüsyonu) yapılır ve oluşan sarı rengin yoğunluğu 450 nm’de ölçülür.

Koyun İMA’sından hazırlanan 6 farklı dilüsyondaki standarttan bir standart eğri grafiği çizilerek örnekteki İMA konsantrasyonları saptanır.

Analizin Yapılışı

Derin dondurucuda (-20°C) saklanmış olan serum örnekleri ve buzdolabında +4°C’de bulunan ELISA kiti analiz öncesinde çıkarılarak oda ısısına gelmeleri sağlanmıştır.

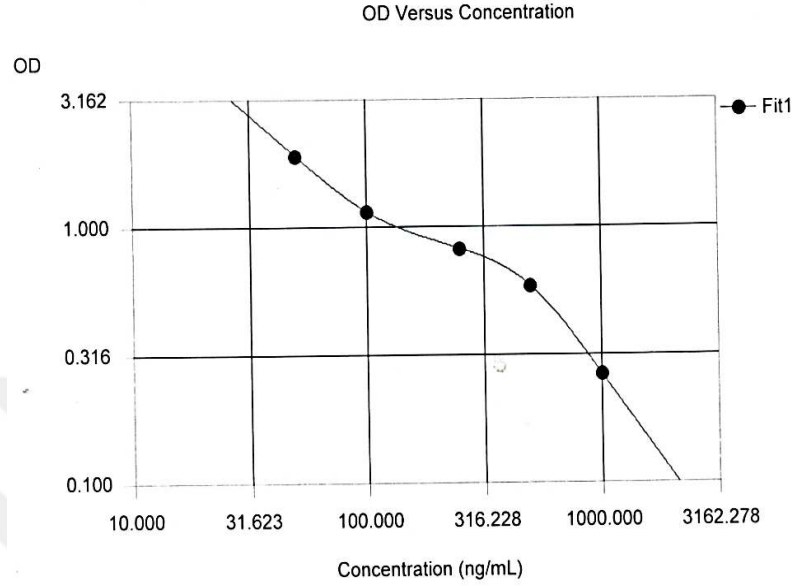
Analiz hazırlık aşamasında kit içerisinde bulunan kimyasallar kitin kendi çalışma talimatına göre istenilen konsantrasyona getirilerek stok malzemeler hazırlanmıştır. Daha sonra serum örnekleri santrifüj edilmiş ve dilüsyon yapılmadan analizde çalışılmıştır.

Kitin kendi kutusunda 6 farklı konsantrasyondan oluşan standartlar (tek olarak) ve serum örnekleri 96 kuyucuklu ELISA plağına, 100’er µL pipetlenmiştir. Kör olarak kitin içerisinde hali hazırda bulunan örnek dilüent kullanılmıştır. Tüm kuyucukların her birine Konjugattan 50 µL eklenmiş ve plağın üstü yapışkanlı band ile kapatılarak 1 saat boyunca 37°C’de inkübe edilmiştir.

Yıkama işlemi için otomatik strip yıkama cihazı 10 saniyelik bir ıslatma süresi için ayarlanmıştır ve her bir yıkama arasında 5 saniyelik bir zaman sallama süresi ayarlanarak her bir kuyucuk 5 kez aspire edilip (350-400 µL/kuyucuk/yıkama) seyreltilmiş (100x) tampon ile yıkanmıştır. Yıkamadan sonra plakanın üzeri kurutulmuştur. Kör ve kontrol de dahil kuyucukların her birine 50 µL Substrate A ve 50 µL Substrate B sırasıyla eklenmiş ve plakanın üzeri yeni bir yapışkanlı bantla kapatılarak 10-15 dakika 37°C’de karanlık ortamda inkübe edilmiştir.

Son olarak kör ve standartlar da dahil olmak üzere her bir kuyucuğa 50 µL Stop solüsyonu (asit solüsyonu) eklenerek reaksiyonun sonlanması sağlanmış ve 5 dakika içinde 450 nm’de DSX SYSTEM (DYNEX TECHNOLOGİES) marka tam otomatik ELISA cihazında okutulmuştur.

Serum İMA konsantrasyonları cihaz tarafından otomatik olarak oluşturulan bir standart eğri grafiğinin denkleminde yararlanılarak (*ng/mL*) olarak hesaplanmıştır. Şekil 3'te İMA konsantrasyonları standart eğri grafiği verilmiştir.



Şekil 3: İMA Konsantrasyonları Standart Eğri Grafiği

3.3.2. İMAR Tayini

İMA değerinin bireysel serum albümin konsantrasyonuna bölünmesiyle elde edilen İMAR değeri, çalışmamızda gruplar arasında farklı konsantrasyondaki albüminin seviyesinin etkisinden kaçınmak için kullanılmıştır.

$$İMAR = \frac{İMA}{Albümin}$$

3.3.3. Albümin Tayini

Çalışmaya dahil edilen tüm serum örneklerinin aynı gün -20°C'lik dolaptan çıkarılarak oda sıcaklığına gelmeleri sağlanmıştır. Çalışmamızda Albümin seviyeleri ticari olarak temin edilebilen kitler ile bir otoanalizör (Cobas 8000, Roche Diagnostics, USA) kullanılarak kolorimetrik olarak ölçülmüştür.

3.3.4. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini (TAS) ölçen bir metottur (236).

Prensip: Metotta hidroksil radikalleri renksiz bir substrat olan O-dianisidine ile reaksiyona girerek, sarıdan kahverengi ye kadar renkli tonlar veren, dianisyle dönüşür.

Reaksiyon karışımında bulunan hidroksil radikalleri, eklenen serum numunesi ile oksidatif reaksiyona başlar, bir yandan da serumda bulunan antioksidanlar bu reaksiyonu engellemeye çalışarak renk dönüşümünü önlemeye çalışır. Ölçüm sonuçları *mmol Trolox eq./L* olarak verilir.

3.3.5. Total Oksidatif Seviye (TOS) Ölçümü

Prensip: Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-odianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Sonuçlar litrede mikromolar hidrojen peroksite eş değer olarak ifade edilir ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}$) (236).

3.3.6. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

TOS düzeylerinin TAS düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilen OSİ hesaplanırken, TAS testinin birimindeki mmol değeri TOS testindeki gibi μmol birimine çevrilmiştir (237).

Sonuçlar “*arbitrary unit*” (AU) olarak ifade edildi ve aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$OSİ (AU) = \frac{TOS, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv./L}}{TAS, \text{mmol Trolox equiv./L} \times 10}$$

3.3.7. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS–13 paket programına kaydedilmiş, gruplar arası (Abort, Sağlıklı gebe, Non-gebe) karşılaştırma ve değerlendirmede istatistiksel yöntem olarak Independent T-Testi kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir. Çalışılan parametreler arasındaki ilişkiler pearson korelasyon testi ile analiz edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamızda, Abort grubuna ait elde edilen İMA, Albümin, İMAR ham verileri Tablo 2’de, TOS, TAS, OSİ ham verileri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Abort Grubunun İMA, Albumin, İMAR Ham Veri Değerleri

Abort (n=2)	İMA (ng/mL)	Albumin (g/dL)	İMAR (İMA/Alb)
1	793.37	2.87	276.44
2	346.60	2.97	117.89
3	941.54	3.08	305.71
4	103.10	3.79	27.20
5	872.12	2.76	315.99
6	809.33	2.94	275.28
7	113.14	3.56	31.78
8	545.30	2.98	184.84
9	145.07	3.06	47.41
10	182.95	3.17	57.71
11	478.02	3.35	142.69
12	90.70	3.11	29.16
13	167.02	2.93	57.00
14	562.02	3.89	114.47
15	115.09	3.90	29.50
16	103.94	3.83	27.14
17	120.70	3.14	38.44
18	170.75	2.81	60.76
19	160.79	3.22	49.93
20	117.38	3.29	35.68
21	195.69	3.22	60.77
22	454.39	3.14	144.71

Tablo 3. Abort Grubunun TOS, TAS, OSİ Ham Veri Değerleri

Abort (n=22)	TOS ($\mu\text{mol/L}$)	TAS (mmol/L)	OSİ (AU)
1	54.72	0.96	5.70
2	39.81	0.97	4.10
3	32.99	0.97	3.40
4	58.73	0.98	5.99
5	20.65	0.81	2.55
6	49.79	0.94	5.30
7	82.94	0.87	9.53
8	10.14	0.95	1.07
9	20.04	0.96	2.09
10	25.72	0.96	2.68
11	26.42	0.97	2.72
12	35.08	0.93	3.77
13	45.60	1.00	4.56
14	28.07	0.96	2.92
15	32.20	1.07	3.01
16	26.94	1.05	2.57
17	63.22	1.91	3.31
18	27.10	1.87	1.45
19	33.43	1.89	1.77
20	42.98	1.87	2.30
21	18.84	1.93	0.98
22	25.42	1.93	1.32

Sağlıklı gebe grubuna ait elde edilen İMA, Albümin, İMAR ham verileri Tablo 4’de, TOS, TAS, OSİ ham verileri Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Sağlıklı Gebe Grubunun İMA, Albümin, İMAR Ham Veri Değerleri

Sağlıklı Gebe (n=24)	İMA (ng/mL)	Alb (g/dL)	İMAR (İMA/Alb)
1	146.85	3.29	46.77
2	423.60	3.51	120.68
3	84.75	3.31	25.60
4	112.63	3.41	33.03
5	70.87	3.79	18.70
6	152.84	3.57	42.81
7	193.33	3.74	51.69
8	79.17	3.34	23.70
9	79.36	3.40	21.28
10	87.11	3.74	23.29
11	176.28	2.92	60.37
12	247.12	3.30	74.88
13	184.84	3.41	51.27
14	66.66	3.05	21.86
15	72.06	3.08	23.40
16	83.02	3.31	25.08
17	151.77	2.83	53.63
18	615.30	3.73	164.95
19	158.40	3.66	43.28
20	150.97	3.39	44.53
21	254.24	3.34	76.12
22	62.05	3.58	17.33
23	616.93	3.15	195.85
24	93.63	2.75	34.04

Tablo 5. Sağlıklı Gebe Grubunun TOS, TAS, OSİ Ham Veri Değerleri

Sağlıklı Gebe (n=24)	TOS ($\mu\text{mol/L}$)	TAS (mmol/L)	OSİ (AU)
1	23.78	0.96	2.48
2	23.88	1.92	1.24
3	10.55	1.88	0.56
4	14.47	1.85	0.78
5	12.49	1.84	0.68
6	15.73	1.88	0.84
7	14.97	1.91	0.78
8	16.50	1.95	0.85
9	13.72	1.88	0.73
10	5.68	1.82	0.31
11	14.66	1.92	0.76
12	6.07	1.85	0.33
13	4.82	1.94	0.25
14	17.15	1.91	0.9
15	5.99	1.95	0.31
16	10.29	1.84	0.56
17	17.61	1.87	0.94
18	10.83	1.96	0.55
19	8.53	1.87	0.46
20	6.49	1.81	0.36
21	24.90	1.97	1.26
22	25.77	1.93	1.34
23	9.50	1.93	0.49
24	9.47	1.92	0.49

Non-Gebe grubuna ait elde edilen İMA, Albümin, İMAR ham veriler Tablo 6'da, TOS, TAS, OSİ ham verileri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Non-Gebe Grubun İMA, Albumin, İMAR Ham Veri Değerleri

Non-Gebe (n=13)	İMA (ng/mL)	Albumin (g/dL)	İMAR (İMA/Alb)
1	77.38	2.69	28.77
2	99.48	3.17	31.38
3	107.11	2.66	40.27
4	179.61	3.56	50.45
5	63.70	3.45	18.46
6	278.80	3.62	77.02
7	236.16	2.92	80.88
8	91.83	3.30	27.82
9	97.60	3.35	29.13
10	315.02	3.01	104.66
11	81.06	3.62	22.39
12	363.24	3.35	108.43
13	88.00	3.98	22.11

Tablo 7. Non-Gebe Grubunun TOS, TAS, OSİ Ham Veri Değerleri

Non-Gebe (n=13)	TOS (μmol/L)	TAS (mmol/L)	OSİ (AU)
1	31.33	2.00	1.57
2	26.54	2.00	1.33
3	12.98	1.93	0.67
4	33.44	1.89	1.77
5	8.08	1.79	0.45
6	8.09	2.11	0.38
7	22.26	1.99	1.12
8	28.62	2.00	1.43
9	22.82	1.97	1.16
10	67.04	1.99	3.37
11	20.57	1.96	1.05
12	38.95	1.96	1.99
13	18.17	2.10	0.87

Çalışma gruplarına ait elde edilen İMA, Albümin, İMAR, TAS, TOS, OSİ Ortalama ± Standart Sapma (SD) değerleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

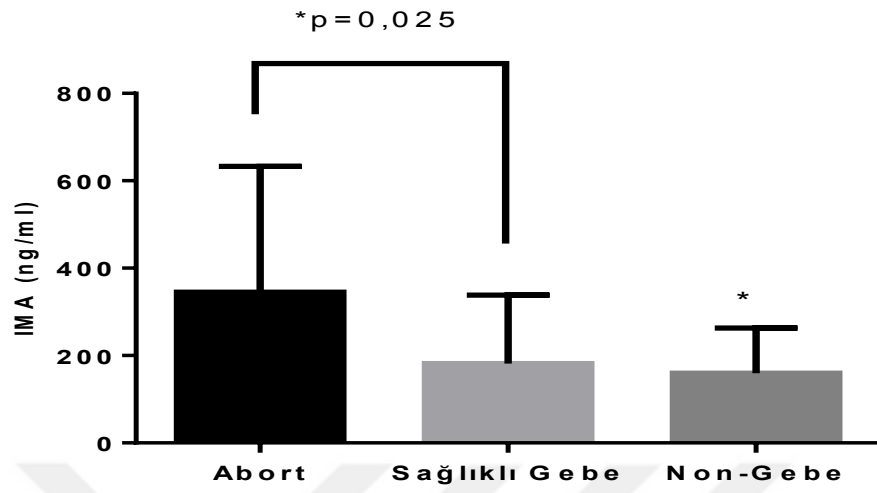
Tablo 8. Grupların Biyokimyasal Ölçüm Değerleri

Parametreler	Abort (n=22)	Sağlıklı Gebe (n=24)	Non-Gebe (n=13)
İMA (ng/mL)	344.95±287.99	181.11±156.74	159.92±103.34
Alb (g/dL)	3.23±0.35	3.36±0.29	3.28±0.39
İMAR(İMA/Alb)	111.84±99.10	53.92±45.78	49.37±32.19
TAS (mmol/L)	1.22±0.43	1.86±0.2	1.98±0.08
TOS (μmol/L)	36.40±17.14	13.49±6.34	26.1±15.47
OSİ (Arbitrary U)	33.18±19.88	7.60±4.78	13.19±7.81

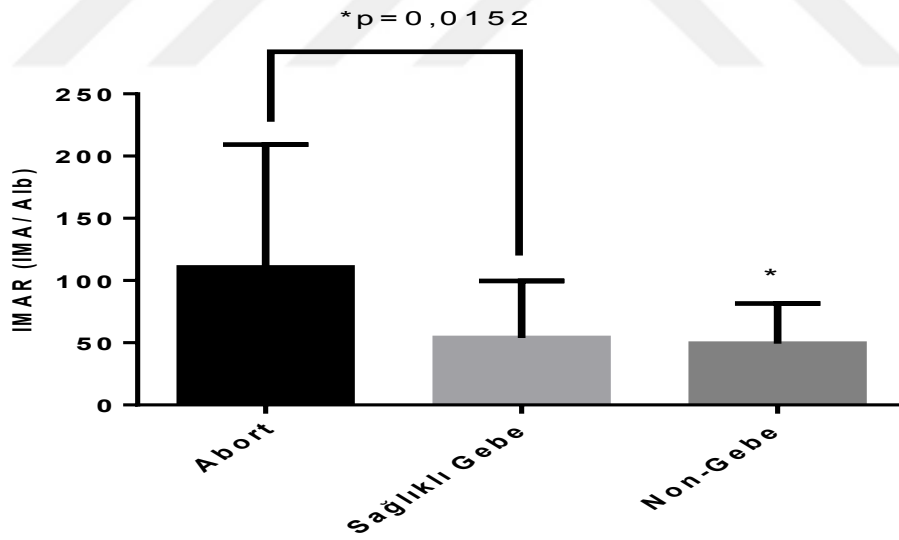
Abort yapan koyunlarda; Şekil 4 ve Şekil 5'te görüldüğü üzere İMA ve İMAR düzeyleri hem sağlıklı gebelerden hem de non-gebelerden daha yüksek gözlenmiştir (sırasıyla $p<0.05$ $p<0.05$). Sağlıklı gebelerde, hem İMA hem de İMAR değerlerinde non-gebe gruba göre artış gözlenirse de bu fark istatistiksel olarak önemli değildi. Şekil 6 ve Şekil 7'de görüldüğü gibi abort yapan koyunlarda TOS düzeyi sağlıklı gebelere göre artmışken, TAS önemli derecede azalmıştır (sırasıyla $p<0.001$ $p<0.001$). Hem abort yapanlarda hem de sağlıklı gebelerde TAS değeri non-gebelere göre düşük gözlenmiştir (sırasıyla $p<0.001$ $p<0.05$). Her ne kadar abort yapan koyunlarda non-gebelere göre TOS düzeyinde bir artış gözlenirse de bu istatistiki olarak anlamlı olmayan bir değerde bulunmuştur. Sağlıklı gebelerde hem TAS hem de TOS düzeyi non-gebe koyunlara göre daha düşük gözlenmiştir (sırasıyla $p<0.05$ $p<0.01$).

OSİ değeri, abort yapan koyunlarda Şekil 8'de de görüldüğü gibi sağlıklı gebe ve non-gebelere göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0.001$ $p<0.01$). Sağlıklı gebelerde OSİ değeri non-gebelere göre düşük çıkmıştır ($p<0.05$).

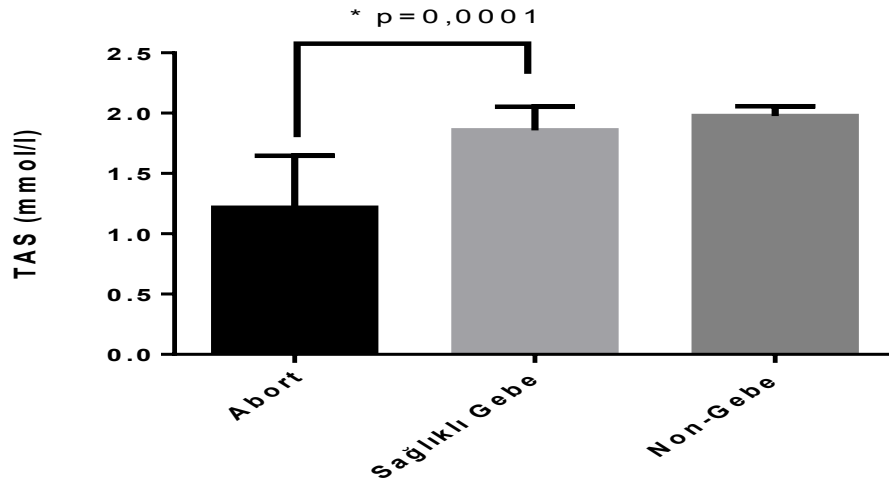
Çalışılan parametreler arasındaki ilişkiler pearson korelasyon testi ile analiz edilmiş, fark gözlenmemiştir.



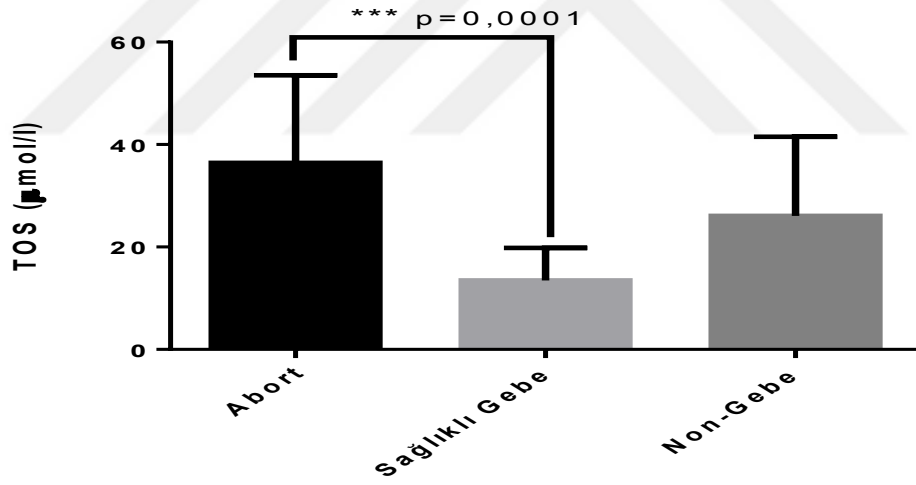
Şekil 4. Grupların İMA Düzeyleri



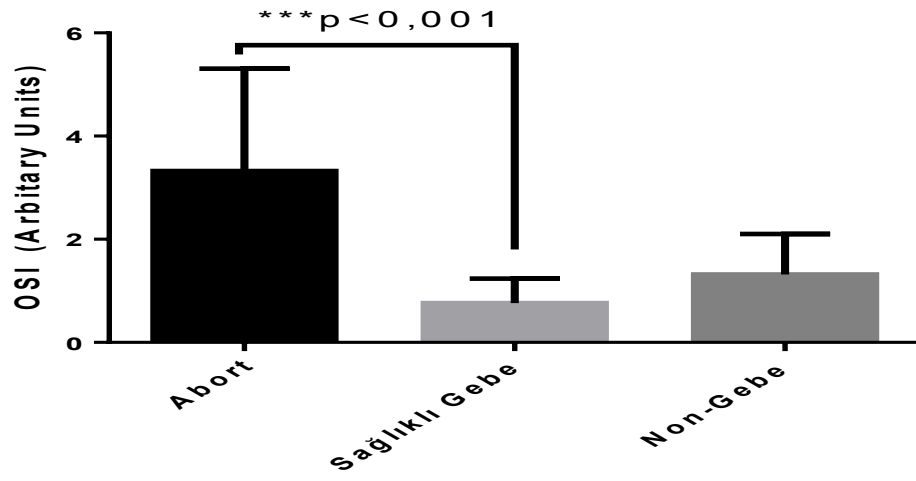
Şekil 5. Grupların İMAR Düzeyleri



Şekil 6: Grupların TAS Düzeyleri



Şekil 7. Grupların TOS Düzeyleri



Şekil 8. Grupların OSI Düzeyleri

5. TARTIŞMA

Abortus, fetüsün uterus dışında canlılığını sürdüremeyecek bir gelişim dönemindeyken, herhangi bir sebeple canlı veya ölü olarak uterustan atılmasıdır (37-39). Abortlar, dünyanın birçok ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de koyunculuk işletmelerinin en önemli sorunlarından biridir. Koyun ve keçilerde, sürü bazında %3-5'i geçmeyen abort oranı normal olarak kabul edilmekte (40), bu oranın artması işletmeye ekonomik anlamda büyük zararlar vermektedir. Aynı zamanda, bazı etkenlerin zoonoz karakter taşımalarından dolayı abortlar halk sağlığı açısından da önem taşımaktadır. Sürüde nadiren şekillenen abortlar, bakım, besleme ve idare şartlarıyla ilişkilendirilmekte, %2'nin üzerinde görülen abortlar ise enfeksiyöz ya da toksik etkenleri düşündürmektedir (80).

Enfeksiyöz sebeplerle gelişen abort olaylarında direkt yöntemle teşhisi sağlamak çoğu zaman mümkün değildir. Çünkü hastalığa neden olan etkenler çoğu zaman yerleştiği organizmanın herhangi bir yerinde saklanır ve bu nedenle abortus gibi semptomların meydana çıkmasında mevcut olmayabilirler. Bununla beraber, en iyi koşullarda dahi abortusların büyük çoğunluğunda teşhisin mümkün olmadığı birçok araştırmada belirtilmiştir. Örneğin, Hubbert ve ark. (52), on yıldan fazla bir zamanda 4000 fetüs üzerinde yaptıkları çalışmaların %70'inde abortus nedenini saptayamamışlardır. Ülkemizdeki abort olguları hakkındaki birçok araştırmada etken izolasyonu yapılamayan koyun fetüslerinin oranları, %78.3 (53), %77.56 (56), %74.5 (55), %74 (54) gibi yüksek oranlarda açıklanmıştır. Bu oranların yüksekliği abortların erken teşhisinde, amacın etkeni bulmaya yönelik olmaktan ziyade tüm abortlarda genel bir erken belirtiye ihtiyaç duyulduğunun önemini belirtir niteliktedir.

Reaktif oksijen türleri (ROS), implantasyon, embriyogenez, plasentanın şekillenmesi, transplasental beslenme, fetal gelişim ve büyüme gibi gebelik sürecinde gerçekleşen fizyolojik olaylar sırasında kaçınılmaz olarak üretilir (222, 223). Yüksek plasental metabolizma ve steroidogenezisten dolayı gebelik, oksidatif stresle karakterize bir durum olarak kabul edilir (223, 238). Fakat gebeliğin erken dönemlerinde görülen anormal plasentasyon, oksidatif strese bir artış meydana getirir ve bu durum endotel disfonksiyonuna yol açarak abortus gibi gebelik komplikasyonlarının şekillenmesine sebep olabilir (35). Laboratuvar teşhis

yöntemleri hızla gelişim gösterse de, gebelikte görülen bu komplikasyonların erken teşhisini sağlayabilmek henüz çok kolay değildir. Bu durum yavru kayıplarının artmasında dolaylı olarak etkili bir faktördür.

İnsanlarda polikistik over sendromu, preeklampsi, endometriozis, fetal gelişim geriliği, erken doğum sancısı ve düşük gibi pekçok gebelik komplikasyonunun şekillenmesinde oksidatif stresin arttığı belirtilmiştir (36). Yapılmış çalışmalar sonucunda, erken gebelik kaybı, preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarının ortak bir patofizyoloji sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (49-51). Oksidatif stres belirteci olarak çalışılan malondialdehit (MDA) konsantrasyonlarının, hem sağlıklı hem de komplikasyonlu gebeliklerde arttığı bildirilmektedir (225). TKG izlenen gebelerde, total TAS'ın azaldığı ve TOS ile OSI'nin arttığı tespit edilmiştir (226, 227). Hayvanlarda yapılmış olan çalışmalarda da benzer bulgular belirtilmiş olup gebeliğin son trimestirinde, plasentitise bağlı hipoksi nedeni ile yavrunun strese maruz kaldığı ve bu stres oluşumunun, abortus gibi komplikasyonlara yol açabildiği ifade edilmiştir (43). Aynı zamanda ineklerde yapılan çalışma neticesinde artmış İMA'nın abortların erken teşhisinde bir belirteç olabileceği belirtilmektedir (219).

Sonuç olarak hem türlerin hem de komplikasyonların farklılığı spesifikite edilmeden komplike gebeliklerin altında yatan mekanizmanın benzer olması muhtemeldir (43, 49-51).

Gebelik komplikasyonlarının sebebi tam olarak açıklanamasa da, artmış oksidatif stresin patolojik süreçte aktif rol oynadığı kabul edilmektedir (35, 36, 43, 49-51, 225-227). Bu çalışmada da abort yapan koyunlarda OSI değerlerinin, sağlıklı gebe ve non-gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği gözlenmiştir (sırasıyla $p<0.001$ $p<0.01$). Buna göre; OSI değerlerinin sağlıklı gebelere göre anlamlı olarak yüksek bulunması daha önce yapılmış olan çalışmalarla (225-227) uyum içerisindedir.

Sağlıklı gebe koyunlarda antioksidan seviyelerinin arttığı bildirilmiş (230) ve ayrıca gebelik sırasında ve özellikle de gebeliğin orta dönemlerinde MDA miktarının arttığı ve oksidatif stres artışı tespit edilmiştir (230, 231). Gebeliğin artan oksidatif stresle karakterize bir durum olduğu (223, 238) iyi bilinmektedir. Tersine, bizim çalışmamızda sağlıklı gebelerde OSI seviyelerinin non-gebelere göre daha düşük

olduğu gözlenmiştir. Non-gebe koyunlardaki yüksek OSİ seviyelerini bu koyunların gebe kalamamasının sebebi olarak yorumlamak mümkündür. Zira araştırma yaptığımız koyun sürüsünde, serbest koç katım yöntemiyle gebelik oluşması sağlanmıştır. Bu sürüde gebe olmayanlar koç aşımı olduğu halde gebe kalamayanlardan oluşmaktaydı.

ROS üretimindeki fizyolojik sınırlardaki artışın gebeliğe zarar vermediği gibi normal gebelik sürecinin sağlıklı bir şekilde devam etmesi için gerekli bir ortam oluşturduğu savunulmaktadır (31, 213). Ancak, fazla miktarda üretilen ROS, uygun şekilde dengelenmezse oksidatif strese aşırı artışa sebep olarak hem anne hem de fetüse zarar verebilir (224). Bununla birlikte, hem fetüs hem de plasentanın kompleks bir antioksidan sisteme sahip olması (229) oluşan oksidatif stresin dengelenmesi açısından önem taşımaktadır. Burada belirleyici husus oksidatif stresdeki denge durumudur. Antioksidan kapasite; embriyo mortalitesinin azalması, ideal bir plasental gelişim ve doğan yavrunun yaşama gücünün artması için önemlidir (222, 223, 225, 239). Oksidatif streste artış olduğu (230, 231) belirtilmiş olsa da gebelik sürecinde katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon gibi birçok antioksidanın ekspresyonu arttırılmakta ve yavru bu şekilde korunabilmektedir (232). Aynı zamanda gebeliğin ileri dönemlerinde vitamin A, C, E'nin (233), B grubu bazı vitaminlerin (234) ve minerallerin (235) plasental transferi ROS'un etkilerini ve oksidatif süreci dinamik bir şekilde dengelemek için artmaktadır (224, 225, 233). Bizim çalışmamızda da sağlıklı gebelerin TAS değerleri abort yapanlara göre yüksek gözlenirken TOS değerlerinin düşük gözlenmiş olması literatür ile uyum içerisindedir.

AKS'de miyokardiyal iskemi tanısında kullanılabileceği konusunda FDA lisansı almış olan (14-18, 25) İMA'nın, bunun dışında iskemik durumlar, oksidatif stres artışının olduğu hastalıklar ve inflamasyonda da yüksek olduğu belirtilmiştir(19-22, 188).

Beşeri hekimlikte yapılan çalışmalarda İMA düzeyinin, erken gebelikte, miyokard iskemisinin tanısında kullanılan diagnostik değer üzerinde bulunduğu gösterilmiştir (23). Serum İMA düzeyindeki bu yükselişin hipoksik intrauterin ortamla ilişkili olduğu (24) ve sağlıklı bir gebelik için nispeten böyle bir ortamın gerekliliği vurgulanmıştır (23, 27, 28).

Oksidatif stres belirteci olarak değerlendirilen İMA'nın komplikasyonlu gebelerde, sağlıklı gebeliklere göre yüksek düzeyde olduğu belirtilmiştir (27-34, 214, 240, 241). Ayrıca, İMA seviyelerinin preeklampsinin şiddetine göre değiştiği, normal kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu (29, 31, 33) belirtilmiş ve İMA'nın preeklampside biyolojik bir belirteç olarak kullanılabileceği söylenmiştir (29). Gebelikte diğer bir komplikasyon olan perinatal asfeksde de yükselmiş kordon kanı İMA seviyeleri tespit edilmiş ve faydalı bir belirteç olabileceği söylenmiştir (215).

Gugliucci ve ark. (30), komplikasyonlu gebelerin kordon kanında yüksek İMA düzeylerine ulaştıklarını ve komplike gebelerde azalan kan akımının nedenlerinin yetersiz oksijenasyon, anaerobik metabolizma, lokalize asidoz gibi durumlar olabileceğini açıklamışlardır. Osmanağaoğlu ve ark. (214), İMA seviyelerinin ilk trimestırda spontan gelişen abortların tahmininde kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Uluçay (216), preeklampitik gebelerde, antioksidan parametrelerde görülen düşüklükten dolayı oksidatif strese karşı savunmanın yetersiz kaldığını ayrıca, hipoksi ve plasental iskemi-reperfüzyon ile İMA düzeylerinin yükseldiğini söylemiştir. Buna ek olarak, İMA'nın preeklampitik gebelerdeki bu yüksek seviyesinin doğum sonrası dönemde dahi normale dönmediği belirtilmiştir (242). İMA düzeylerinin normal gebelere göre TGK izlenen kadınlarda anlamlı derecede yüksek olduğunu belirten Özdemir ve ark. (34), bu durumu anormal yüksek hipoksik intrauterin ortamın erken gebelik kaybına sebep olan anormal plasental gelişimle ilişkili olabileceği şeklinde yorumlamıştır. Papageorgiou ve ark. (33), preeklampsinin yanı sıra düşükle ilgili anormal plasenta gelişimi için de İMA'nın potansiyel bir belirteç olarak prospektif değerlendirilmesini önermiştir. Bu bakımdan, bizim çalışmamızda da abort yapan koyunlarda, hem OSİ hem de İMA düzeyi sağlıklı gebelere göre önemli derecede yüksek bulunması (sırasıyla $p<0.001$ $p<0.05$) ve literatürle uyum göstermektedir.

Yaptığımız literatür taramalarına göre bu araştırma, koyunlarda serum İMA seviyelerini değerlendiren ilk çalışma olması sebebi ile elde ettiğimiz verileri karşılaştıracak bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Farklı türler olsa da komplike gebeliklerin altında yatan mekanizma benzerdir ve sonuç olarak abort yapan koyunlarda artmış İMA düzeyinin sebebi yüksek oksidatif stres olabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Beşeri hekimlikte yapılan çalışmalarda, iskemi kaynaklı hipoksi sonucu oluşan oksidatif stres ile artmış serum İMA düzeyinin gebelik komplikasyonlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (27-34, 214-216, 240, 242)

Bu çalışmamızda, abort yapan koyunlarda sağlıklı gebelere göre gözlenen artmış İMA düzeyleri, insanlarda yapılmış olan komplikasyonlu gebelik çalışmaları ve özellikle TGK gözlenen sonuçlar ile uyum içerisindedir (33, 34, 214). Ayrıca, abort yapan ineklerde gözlenen artmış İMA düzeyi ile de benzerlik göstermektedir (219). Sonuç olarak, iskemiye bağlı şekillenen hipoksi neticesi oluşan serbest radikal artışı, bir oksidatif stres belirteci olan İMA ‘nın artış sebebidir. İskemi sonucu oluşan kas excitabilitesi ise abortun sebebidir.

Çalışmamızda abort yapan koyunlarda gözlenen azalmış TAS ile artmış TOS ve OSI düzeyleri de bu hipotezimizi desteklemektedir. Ayrıca, bilinmektedir ki artmış oksidatif stres ve hipoksi abortun sebeplerindendir. Türler farklı olsa da, artmış İMA düzeyindeki artışın altında yatan sebep benzer patofizyolojiye sebep olabilir. Elde ettiğimiz sonuçlar artmış maternal İMA düzeyinin, koyunlarda önemli ekonomik kayıplara yol açan geç dönem abortlarının erken teşhisinde, klinisyenler için erken bir belirteç olarak yararlı olabileceğini göstermektedir. Ancak, koyunlardaki abort ve İMA arasındaki ilişkiyi daha iyi değerlendirebilmek için gebeliğin farklı dönemlerinde yapılacak daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, oksidatif sürecin dengelenerek abortların önlenmesi için antioksidan uygulamasının faydalı olabileceği, olası abortların erken teşhisi ile birlikte özel bakım koşullarının sağlanması, besin takviyesi ve önleyici tedbirlerin alınması gibi iyileştirici adımlarla ekonomik kayıpların önüne geçilebileceği ifade edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Chawla R, Goyal N, Calton R, Goyal S. Ischemia modified albumin: A novel marker for acute coronary syndrome. *Indian Journal Clinical Biochemistry* 2006; 21 (1): 77-82.
2. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2009; 24 (4): 333-341.
3. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth* 2000; 85: 599-610.
4. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: A preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001; 141: 985-991.
5. Lassac JP, Sakar B. Characterization of the copper (II) and nickel (II) transport site of human serum albumin. Studies of copper (II) and nickel (II) binding to peptide 1-24 of human serum albumin by ¹³C and ¹H NMR spectroscopy. *Biochemistry* 1984; 23: 2831-2838.
6. Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, et al. Capability of ischemia modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. *CMAJ* 2005; 172 (13): 1685-1690.
7. Erdem SS, Yerlikaya FH, Çiçekler H, and Gül M. Association between ischemia-modified albumin, homocysteine, vitamin B (12) and folic acid in patients with severe sepsis. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50 (8): 1417-1421.
8. Cichota LC, Moresco RN, Duarte M, et al. Evaluation of ischemia-modified albumin in anemia associated to chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal* 2008; 22: 1-5.
9. Kösem A, Haklıgör A, Yücel D. Effect of Calcium (II), Magnesium (II), Copper (II) and Iron (II) ions on ischemia modified albumin. *Turkish Journal Biochemistry* 2008; 33 (1): 31-34.
10. Zurawska-Plaksej E, Grzebyk E, Marciniak D, Szymańska-Chabowska A, Piwowar A. Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2014; 37 (9): 819-827.
11. Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus - Preliminary report. *Disease Markers* 2008; 24 (6): 311-317.

12. Kalay N, Çetinkaya Y, Basar E, et al. Use of ischemia modified albumin in diagnosis of coronary artery disease. *Coronary Artery Disease* 2007; 18 (8): 633-637.
13. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49 (2): 177-184.
14. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19: 311-315.
15. Pollack CV, Peacock WF, Summers RW, et al. Ischemia-modified albumin (IMA) is useful in risk stratification of emergency department chest pain patients. *Acad Emerg Med* 2003; 10: 555-556.
16. Collinson PO, Rao AC, Canepa-Anson R, Joseph S, Impact of European Society of Cardiology/American College of Cardiology guidelines on diagnostic classification of patients with suspected acute coronary syndromes. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 156-160.
17. Fred S. Apple et al. Future Biomarkers for Detection of Ischemia and Risk Stratification in Acute Coronary Syndrome. *Clin Chem* 2005; 51: 5810-5824.
18. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of 'Ischemia-modified albumin', a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004; 21: 29-34.
19. Kaya Z, Kayrak M, Gul EE, et al. The Role of Ischemia Modified Albumin in Acute Pulmonary Embolism. *Heart Views* 2014; 15: 106–110.
20. Han K, Jia N, Yang L, Min LQ. Correlation between ischemia-modified albumin and lipid levels in patients with acute cerebrovascular disease. *Molecular Medicine Reports* 2012; 6: 621-624.
21. Troxler M, Thompson D, Homer-Vanniasinkam S. Ischaemic skeletal muscle increases serum ischaemia modified albumin. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 3: 164-169.
22. Roy D, Quiles J, Gaze DC, et al. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin. *Heart* 2006; 92: 113-114.
23. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *Am J Pathol* 2003; 162: 115-125.
24. Prefumo F, Gaze DC, Papageorgiou AT, Collinson PO, Thilaganathan B. First trimester maternal serum ischaemia modified albumin: a marker of hypoxia-ischaemia-driven early trophoblast development. *Hum Reprod* 2007; 22: 2029-2032.

25. Güven S, Alver A, Mentese A, et al. The novel ischemia marker “ischemia-modified albumin” is increased in normal pregnancies. *Acta Obstetricia et Gynecologica* 2009; 88: 479-482.
26. Van Rijn BB, Franx A, Sikkema JM, van Rijn HJ, Bruinse HW, Voorbij HA. Ischemia modified albumin in normal pregnancy and preeclampsia *Hypertens Pregnancy* 2008; 27 (2): 159-167.
27. Roberts JM, Hubel CA. Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? *Lancet* 1999; 354: 788-789.
28. Redman CW, Sargent IL. Placental debris, oxidative stress and pre-eclampsia. *Placenta* 2000; 21: 597-602.
29. Gafsou B, Lefevre G, Hennance B, Debarge VH, Bouthers A. Maternal serum ischemia modified albumin: a biomarker to distinguish between normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2010; 29: 101-111.
30. Gugliucci A, Hermo R, Monroy C, Numaguchi M, Kimura S. Ischemia-modified albumin levels in cord blood: a case-control study in uncomplicated and complicated deliveries. *Clin Chim Acta* 2005; 362: 155-160.
31. Üstün Y, Engin-Üstün Y, Öztürk O, Alanbay I, Yaman H. Ischemia modified albumin as an oxidative stress marker in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 418-241.
32. Bahinipati J, Mohapatra PC, Pradhan T. Role of maternal serum ischemia modified albumin as a biochemical marker in preeclampsia. *Comput Biomed Res* 2014; 25 (2): 153-156.
33. Papageorgiou AT, Prefumo F, Leslie K, Gaze DC, Collinson PO, Thilaganathan B. Defective endovascular trophoblast invasion in the first trimester is associated with increased maternal serum ischemia-modified albumin. *Hum Reprod* 2008; 23: 803-806.
34. Özdemir S, Kızılcı A, Balci O, Göktepe H, Çiçekler H, Çelik Ç. Assessment of ischemia modified albumin level in patients with recurrent pregnancy loss during the first trimester. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155 (2): 209-212.
35. Poston L, Raijmakers MT. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome—a review. *Placenta* 2004; 25: 72-78.
36. Agarwal A, Allamaneni SS. Role of free radicals in female reproductive diseases and assisted reproduction. *Reproductive Biomedicine Online* 2004; 9: 338-347.
37. Alibaşoğlu M, Yeşildere T. *Veteriner Sistemik Patoloji*. Cilt I, İstanbul, 1988 Kardeşler Basımevi, 193-194.

38. Radostits OM, Gay CC, Hincclif KW, Constable PD: *Veterinary Medicine-A Textbook of Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses*. 10th. ed. Philadelphia, USA 2007, Elsevier Ltd, 805-810.
39. Woodard I.F. BVD virus associated with outbreak of abortion, stillbirths, and weak calves. *J Am Vet Med Assoc* 1994; 89.(4) 379-384.
40. Menzies PI, Miller R. Abortion in sheep: diagnosis and control. In Youngquist RS. Threlfall WR (Editors), *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*, second ed. Philadelphia, WB Saunders 2006; 577-584.
41. Sharma M, Batta MK, Katoh RC, Andersen AA. A field investigation of bacterial etiology of abortions among migratory sheep and goats in North-West hill states of India. *Veterinarski Arhiv* 2008; 78 (1): 65-71.
42. Küçükayan U, Dakman A, Ülker U, Müştak K. Koyun kan serumları ve fetüslerinin bakteriyel atık etkenleri yönünden incelenmesi. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi* 2007; 18: 11-16.
43. Kalender H, Erdoğan G. Gebelik patolojisi, Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Köker A. (Editör). *Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji*, 1. Baskı, Malatya, Medipress 2012; 585-613.
44. Nak Y. Koyun ve keçilerde yavru atma ve ölü doğumlara tanısal yaklaşım. *Koyun Keçi Sağlığı Sempozyum Kitapçığı*. Antalya, 23-25 Mayıs 2013.
45. Tibary A. "Abortion-in-Sheep". <http://www.merckvetmanual.com/reproductive-system/abortion-in-large-animals/abortion-in-sheep/> Mayıs 2015.
46. Onhami Y, Sasaki M, Kikuchi M. Induction of abortion in cows with prostaglandin F2-analogue or with dexamethasone. *The Tohoku Journal of Veterinary Clinics* 1997; 20 (1): 1-6.
47. Kılıçoğlu Ç, Alaçam E. Veteriner Doğum Bilgisi ve Üreme Organlarının Hastalıkları. *Türk Veteriner Hekimler Birliği Merkez Konseyi Yayını*, Ankara, 1983, Ongun kardeşler matbaacılık sanayii, 56-58.
48. Atallah SA, Aly SM, Ab-allah OA. Clinical, hematological and histopathological studies on abortion and stillbirth in cattle and buffaloes. *Assiut Veterinary Medical Journal* 1998; 37 (74): 78-95.
49. Gupta S, Agarwal A, Banerjee J, Alvarez JG. The role of oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss. A systemic review. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62: 335-344.
50. Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11: 342-352.

51. Harma M. Defective placentation and resultant oxidative stress play a similar role in complete hydatidiform mole to that in preeclampsia and early pregnancy loss. *Med Hypotheses* 2006; 66: 100-102.
52. Hubbert WT, Booth GD, Bolton WD, et al. Bovine abortions in five northeastern states 1960-1970: evaluation of diagnostic laboratory data. *The Cornell veterinarian* 1973; 63: 29 1-3.
53. Özmen M, Pir M. 1971-1977 yılları arasında Bornova Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsüne gönderilen koyun ve keçi ceninlerinde sıkıllara sebep olan etkenlerin bakteriyolojik yoklamalarla tesbiti. *Pendik Veteriner Kontrol Araştırma Dergisi* 1979; 2: 5-10.
54. Arda M. Koyunlarda önemli yavru atma hastalıkları ve korunma yolları. *Koyun Yetiştiriciliği ve Hastalıkları Sempozyumu*. Konya, 11-12 Mayıs 1987.
55. Kenar B, Erganiş O, Kaya O, Güler E. Konya Bölgesinde Koyunlarda atıklara Sebep Olan *Brucella*, *Campylobacter*, *Salmonella* ve *Chlamydia*'ların Bakteriyolojik ve serolojik incelenmesi. *Veterinarius* 1990; 1, (1) :17-19.
56. Karaman I, Güler E, Küçükayan U. Ankara Bölgesinde toplanan ve değişik yörelerden gelen atık yapan koyun kan serumları ve materyallerin serolojik ve Mikrobiyolojik yoklaması üzerinde çalışmalar. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi* 1993; 7, 4: 60-73.
57. Demirtaş H. Koyunlarda Gebelik ve kuzulama" <http://www.veteriner.cc/koyun/dogum.asp/> Temmuz 2015.
58. Sönmez R, Kaymakçı M. Koyunlarda Döl Verimi, İzmir, 1987, Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayını No 404, syf.
59. Albayrak H, Gumusova SO, Ozan E, Yazici Z. Molecular detection of pestiviruses in aborted fetuses from provinces in northern Turkey. *Trop Anim Health Prod* 2012; 44: 677-680.
60. Burgu I, Oztürk F, Akca Y, et al. Investigations on the occurrence and impact of bovine viral diarrhea (BVD) virüs infections in sheep in Turkey. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 1987; 94: 292-294.
61. Çetinkaya B, Öngör H, Muz A, et al. Detection of brucella species DNA in the stomach content of aborted sheep fetuses by PCR. *Vet Rec* 1999; 144: 239-240.
62. Erganiş O, Kaya O, Hadimli LL, Güler L. Rapid diagnosis of ovine *Brucella*, *Campylobacter* and *Salmonella* infections from fetal stomach contents by coagglutination test. *Small Ruminant Research* 2002; 45: 123-127.

63. Sarıcan C. “Kuzu-Kayıpları ve Önlenmesi”. <http://www.ozevren.com.tr/index.php/makaleler/kuzu-kayıplari-ve-onlenmesi/> Aralık 2015
64. Ley, WB. Influence of the sire of on early embryonic loss in domestic large animals. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 1985; 7. 4: 277-283.
65. Bretzlaff K, Edwards T, Forrest D, Nuti L. Ultrasonographic determination of pregnancy in small ruminants. *Veterinary Medicine* 1993; 88: 12-24.
66. Kaulfuss KH, Uhlich K, Brabant S, Blume K, and Strittmatter K. Real-time ultrasonic pregnancy diagnosis (B-mode) in sheep. 1. Frequent examinations during the first month of pregnancy. *Tierärztliche Praxis* 1996; 24. 5: 443-452.
67. Michels H, Vanmontfort D, Dewil E, Decuypere E. Genetic variation of survival in relation to ovulation rate in sheep. *Small Ruminant Research* 1998; 29: 129-142.
68. Anonim. “Doğum Bilgisi Abortus Sorunu” <http://www.labvet.club/genel/dogum-bilgisi-abortion-sorunu.html/> Mayıs 2015.
69. Ewe Body Condition Scoring Handbook. <http://www.Beeflambnz.com/Documents/Farm/Abortion%20in%20ewes.pdf/> Mayıs 2015.
70. Gearhart MA, Wingfield WE, Knight AP, et al. Real-time ultrasonography for determining pregnancy status and viable fetal numbers in ewes. *Theriogenology* 1998; 30. 2: 323-335.
71. Gökdağ Ö. Karakaş Koyunlarının Süt ve Döl Verimleriyle Dış Yapı ve Büyüme-Gelişme Özellikleri, Doktora tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü 1998.
72. Erdal B, Turgut A. Hakkâri de Yetiştirilen Karakaş Koyunlarında Bazı Döl Verimi Özellikleri. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2013; (3): 113-118.
73. Altınel A, Evrim M, Deligözoğlu F, Özcan M, Güneş H. Kıvırcık, Sakız ve Alman Siyah Başlı Koyun Irkları Arasında Yapılacak Melezleme Yoluyla Döl Verim Özelliklerinin Geliştirilmesi. I. Kıvırcık Koyunlarında Döl Verimi, Sakız x Kıvırcık (F1) Kuzularda Yaşama Gücü ve Büyüme Özellikleri. *Hayvancılık Araştırma Dergisi* 1994; 4 (1): 29-33.
74. Ali A. Adana İli Tufanbeyli İlçesi Köylerinde Koyun Yetiştiriciliğinin Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü 2007.
75. Norton JH, Campbell RSF, Non-infectious causes of bovine abortion. *Veterinary Bulletin* 1990; 60, 12: 1137-1147.

76. Kennedy PC, Olander HJ, Howart JA. Pathology of epizootik bovine abortion. The Cornell veterinarian 1960; 50: 417-429.
77. Kirkbride CA. Managing an outbreak of livestock abortion-2: diagnosis and control of ovine abortion. Veterinary Medicine (1985 a); 80, 5: 70-79.
78. Kirkbride CA. Managing an outbreak of livestock abortion-4: diagnosis and control of ovine abortion. Veterinary Medicine (1985 b); 80, 7: 91-95.
79. Mobini S. Infectious causes of abortion. In Youngquist RS, Threlfall WR. (Editors), Current Therapy in Large Animal Theriogenology, second Ed. Philadelphia, WB Saunders 2006, 538-585.
80. Sait A. "Koyunlarda En Yaygın Abort Etkenleri". <http://drsait.com/Koyunlarda-Yavru-Atma-Etkenleri.php>/ Mayıs 2015
81. Luther JS. "Abortions in Sheep. Causes, control and prevention". www.ag.ndsu.edu/ Mart 2015.
82. Muz A, Ertaş HB, Öngör H ve ark. Elazığ ve çevresinde koyun ve keçilerde abortus olgularının bakteriyolojik, serolojik ve patolojik olarak incelenmesi. Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences 1999; 23 (Ek Sayı 1): 177-188.
83. Frank AH, Bryner JH, O'Breary PA. Reproductive patterns of female cattle bred for successive gestation to Vibrio-fetus infected bulls. Am J Vet Res 1964; 25: 988-992.
84. Enright FM, Walker JV, Jeffers G, Deyoe BL. Cellular and humoral responses of Brucella abortus-infected bovine fetuses. Am J Vet Res 1984; 45: 424-430.
85. Corner LA, Alton GG, Iyer H. Distribution of Brucella abortus in infected cattle. Aust Vet J 1987; 64: 241-244.
86. Crawford RP. Animal brucellosis. Nielsen K, Duncan JR (Eds): Animal Brucellosis. 1st edition, Boca Raton, Florida, CRC Press 1990; 131-147.
87. Arslan A. Et Muayenesi ve Et Ürünleri Teknolojisi. Elazığ, 2002 Medipres, 101-103.
88. Holt HR, Eltholth MM, Hegazy YM, El-Tras WF, Tayel AA, Guitian J. Brucella spp. infection in large ruminants in an endemic area of Egypt: crosssectional study investigating seroprevalence, risk factors and livestock owner's knowledge, attitudes and practices (KAPs). BMC Public Health 2011; 11: 341.
89. Bocanegra IG, Allepuz A, Pérez JJ, et al. Evaluation of different enzyme-linked immunosorbent assays for the diagnosis of brucellosis due to Brucella melitensis in sheep. The Veterinary Journal 2014; 199: 439-445.
90. Milli ÜH. Dişi genital sistem. (Edit) Hazıroğlu R, Milli ÜH. Veteriner Patoloji. 2. Cilt. 1st edition, Ankara, 1998, Tamer Matbaacılık, 477-483.

91. McEntee K. Reproductive Pathology of Domestic Mammals. San Diego 1990, Academic Press, 148.
92. Robert B, Moeller Jr. Bacterial Abortions of Sheep and Goats. California Animal Health & Food Safety Laboratory, University of California Cooperative Extension, Tri County Goat News, 2009, 3.
93. Brum A. "OIE: Ovine and Caprine Brucellosis: *Brucella melitensis*" <http://www.cfsph.iaestate.edu/Factsheets/pdf/brucellosis-melitensis/> Mart 2015.
94. Kennedy PC, Miller RD. The Female Genital System. Animals. (Edit.) Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N. Pathology of Domestic. 4th edition. San Diego, Academic Press, 1993; 349-470.
95. Anderson TD, Meador VP, Cheville NF. Pathogenesis of placentitis in the goat inoculated with *Brucella abortus*. I. Gross and histologic lesions. Vet Pathol 1986; 23 (3): 219-26.
96. Meador VP, Hagemoser WA, Deyoe BL. Histopathologic Findings in *Brucella abortus* infected, pregnant goats. Am J Vet Res 1988; 49, 2: 274-280.
97. Aydın F, Leloğlu N, Şahin M, Otlı S. Kars yöresinde sığır ve koyunlarda görülen abortların bakteriyolojik yönden araştırılması. I. Ulusal Veteriner Mikrobiyoloji Kongresi, Ankara, 27-29 Ekim 1994.
98. Özer H, Gülcü HB, Dumanlı N, Bostancıoğlu ve Akış C. Doğu Anadolu'da bazı illerde koyun abortusları üzerinde patolojik ve bakteriyolojik incelemeler, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimler Dergisi 1990; 4, 1: 33-39.
99. İnci A, Aydın N, Babür C, Çam Y, Akdoğan C, Kuzan Ş. Kayseri yöresinde sığır ve koyunlarda Toksoplazmozis ve Brusellozis üzerine seroepidemiolojik araştırmalar. Pendik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi 1999; 30: 41-46.
100. Gürtürk K, Alan M, Boynukara B, Solmaz H. Van ve yöresinde koyun ve sığır Brucellozis'inin insidensi üzerinde sero-epidemiolojik araştırmalar. YYÜ Veteriner Fakültesi Dergisi 1994; 5: 121-125.
101. Kıran MM, Baysal T, Gözün H. ve ark. Konya Yöresinde Koyun Abortusları Üzerinde Patolojik, Bakteriolojik ve Serolojik Çalışmalar. Ulusal Sığır ve Koyun Yavru Atma Sempozyumu. İstanbul, 1998.
102. Demiröz K, Çelik M, İyisan AS. Kars illinde brucellosis hastalığının sero epidemiyolojisi. I. Ulusal Mikrobiyoloji Kongresi, 1994.
103. Şeyda T, Aydın F, Genç O, Güler MA, Baz E. Sığır serumlarında mikroaglutinasyon testi (MAT) ile *Brucella* antikorlarının araştırılması. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 1997; 3: 7-11.

104. Şahin T, Yıldız A. Hatay yöresindeki koyun ve keçilerde brucellozisin seroprevalansının araştırılması. Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2006; 20: 5; 331-335.
105. Sağlam YS, Turkutant SS, Tastan R, Bozoglu H, Otlı S. Aetiological and pathological studies on bacterial abortion in sheep and cattle in the North-East Anatolian region. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi 1998; 14: 133-145.
106. Büyük F, Çelebi Ö, Şahin M, Ünver A, Tazegül E. İki farklı koyun ve keçi sürüsünde Brucella ve Camphylobacter ortak enfeksiyonu. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2011; 17: 177-180.
107. Alaçam E. Sığırlarda Döl Verimi ve Sorunları. E. Alaçam ve M. Şahal (Editörler) Sığır Hastalıkları, Birinci Baskı, Ankara, Medisan Yayın Serisi No:31, 1997; 325-389.
108. Çetin ET, Çoral B, Bilgiç A. ve Bilgehan H. Determination of Brucellosis incidence in Turkey. Turkish Journal of Medical Sciences 1990; 14: 324-334.
109. İyisan AŞ, Akmaç Ö. Türkiye’de sığır ve koyunlarda Brucellozisin seroepidemiolojisi. Pendik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi 2000; 31: 21-75.
110. Altuğ N, Özdemir R, Cantekin Z. Ruminantlarda Koruyucu Hekimlik: 1. Aşı Uygulamaları. Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2013; 10: 33-44.
111. Tuzcu M. Brucellozis. Uzunyayla Sivas İli Damızlık Koyun Keçi Yetiştiricileri Birliği Dergisi 2013; 8-9: 22-23.
112. Entrican G, Wheelhouse N, Wattegedera SR, Longbottom D. New challenges for vaccination to prevent chlamydial abortion in sheep. Comp Immunol Microbiol Infect Dis 2012; 35: 271-276.
113. Aitken ID. Diseases of sheep, (Edit). Martin WB, Aitken ID. 2nd edition, Oxford, London. Blackwells Scientific Publications Ltd, 1991; 43-49.
114. Aytuğ CN. Enfeksiyon Hastalıkları 2. Aytuğ CN, (Edit.) Alaçam E, Özkoç Ü, Yalçın BC, Türker H, Gökçen H. Koyun-Keçi Hastalıkları ve Yetiştiriciliği, Tüm Vet Hayvancılık Hizmetleri Yayını No:2, İstanbul, 1990 Teknografik Basımevi, 143-164.
115. Duman R, Durak Y. Investigations on chlamydia psittaci infections causing abortion in sheep in Konya district using complement fixation test. Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences 1998; 22: 511-516.
116. Aitken ID. OIE Manual Vol II. (B/028) 12 rue de Prony 75017 Paris, France. 1990; 1013-1020.
117. Buxton A, Fraser G. Animal Microbiology, Volume 1, 1977, Blackwell Scientific Publications Ltd., 93-157.

118. Pardon P, Sanchis R, Marly J, Lantier F, Pépin M, Popoff M. Ovine salmonellosis caused by *Salmonella abortus ovis*. *Annales De Recherches Veterinaires* 1988; 19, 4: 221-35.
119. Arda M, Minbay A, Aydın N. ve ark. Özel Mikrobiyoloji, Ankara, 1999 Medisan Yayınevi, 362.
120. Uzzau S, Leori GS, Petruzzi V, et al. *Salmonella enterica* Serovar-Host Specificity Does Not Correlate with the Magnitude of Intestinal Invasion in Sheep. *Infect Immun* 2001; 69: 3092-3099.
121. Cagiola M, Severi G, Forti K, et al. Abortion due to *Salmonella enterica* serovar abortusovis (*S. abortusovis*) in ewes is associated to a lack of production of IFN- γ and can be prevented by immunization with inactivated *S. abortusovis* vaccine. *Vet Microbiol* 2007; 121: 330-337.
122. Büyükçoban AF. Bursa bölgesindeki koyunlarda *Campylobacter* ve *Salmonella* enfeksiyonları. *Pendik Hayvan Hastalıkları Merkez Arştırma Enstitüsü Dergisi* 1989; 19, 1: 17-24.
123. Taştan R, Gülyaz V, Aktar H. Doğu Anadolu bölgesinde koyunlarda abortuslara neden olan bazı bakteriyel etkenlerin izolasyonu ve identifikasyonu. 1.Ulusal Mikrobiyoloji Kongresi. Ankara, 27-29 Eylül 1994.
124. Habrun B, Listes E, Spicic S, et al. An Outbreak of *Salmonella enterica* Serovar abortusovis in Sheep in South Croatia. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2006; 53: 286-290.
125. Jones TC, Hunt RD. *Veterinary Pathology*: 5 th. edition, Philadelphia, USA, Lea & Febiger 1983; 413-504.
126. Mannering SA, West DM, Fenwick SG, Marchant RM, Perkins NR, O'Connell K. Pulsed-field gel electrophoresis typing of *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* isolated from sheep abortions in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal* 2004; 52: 358-363.
127. Hedstrom OR, Sonn RJ, Lansen E, et al. Pathology of *Campylobacter jejuni* abortion in sheep. *Vet Pathol* 1987; 24: 419-426.
128. Gurturk K, Ekin IH, Aksakal A, Solmaz H. Detection of *Campylobacter* antibodies in sheep sera by a Dot-ELISA using acid extracts from *C. fetus* ssp. *fetus* and *C. jejuni* strains and comparison with a complement fixation test. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2002; 49: 146-151.
129. Kenar B, Erganiş O. Orta Karadeniz Bölgesinde atık yapan koyunlarda *Campylobacter* türlerinin izolasyonu ve identifikasyonu ile bazı antibiyotiklere duyarlılıkları

üzerinde çalışmalar. I.Uluslararası Veteriner Mikrobiyoloji Kongresi. İstanbul, 25-27 Eylül 1996.

130. Baran S, Köküslü C. Koyunlarda *Vibrio* Fetüs Enfeksiyonu Sonu Atılan Fetüs'larda ve Yeni Doğmuş Yavru­larda Anatomo-Histopatolojik Bozukluklar. Türk Veteriner Hekimleri Dergisi 1966; 36, (3-4): 116-123.
131. Sergeant ESG, Love SCJ, Barnunn DA. Abortions In sheep due to *Listeria ivanovii*. Aust Vet J 1981; 68: 39.
132. Alexander AV, Walker RL, Johnson BJ, Charton BR, and Woods LW. Bovine abortions attributable to *listeria ivanovii*: Four Cases (1988-1990). J Am Vet Med Assoc 1992; 200: 711-714.
133. Blood DC, Radostits OM. Veterinary Medicine. London, Philadelphia, Sydney, Tokyo, Toronto. Bailliere Tindall 1989; 758-769.
134. Hovingh E. Abortions in Dairy Cattle—I Common Causes of Abortions, Extension Veterinarian, Virginia-Maryland Regional College of Veterinary Medicine, Virginia Tech, Publication 2009; 404-288.
135. İmren HY, Şahal M. Veteriner İç Hastalıkları. Ankara, 1991, Medisan Yayınları, 1019-1020.
136. Arda M. Özel Mikrobiyoloji. Ankara, 1982, Ankara Üniversitesi Basımevi, 511-535.
137. Hughes LE, Kershaw GF, Shaw IG. "B" or Border Disease: An undescribed disease of sheep. Vet Rec 1959; 71: 313-317.
138. Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD. Veterinary Medicine. Tenth edition, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Saunders Elsevier, 2008; 1248-1277.
139. Van Oirschot JT. Congenital Infections with non-arbo togaviruses. Vet Microbiol 1983; 8: 321-361.
140. Krametter-Froetscher R, Duenser M, Preyler B, et al. Pestivirus infection in sheep and goats in West Austria. Vet J 2010; 186: 342-346.
141. Schaller P, Vogt HR, Strasser M, et al. Seroprevalence of maedi-visna and border disease in Switzerland. Schweiz Arch Tierheilkd 2000; 142: 145-153.
142. Soydal Ataseven V, Ataseven L, Tan T, Babur C, Oguzoglu TC. Seropositivity of agents causing abortion in local goat breeds in Eastern and Southeastern Anatolia, Turkey. Revue de médecine vétérinaire 2006; 157: 955-961.
143. Gazyagcı S, Azkur AK, Çağlayan O. Comparison of hematological and biochemical parameters in sheep naturally and persistently infected with a border disease virus. Trop Anim Health Prod 2011; 43: 553-556.

144. Gür S. A investigation of border disease virus in sheep in Western Turkey. *Trop Anim Health Prod* 2009; 41: 1409-1412.
145. İssi M, Gülaçtı İ, Kızıl Ö, et al. Kliniğimizde gözlemlenen reverze transkriptaz–polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile doğrulanan mukoza hastalığı olguları. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi* 2006; 20: 253-258.
146. Dubey JP. Toxoplasmosis. *J Am Vet Med Assoc* 1994; 205 (11): 1593-1598.
147. Buxton D, Maley SW, Wright SE, Rodger S, Bartley P, Innes EA. Toxoplasma gondii and ovine toxoplasmosis: New aspects of an old story. *Vet Parasitol* 2007; 149 (1-2): 25-28.
148. Levine ND: *Veterinary Protozoology*. First edition. Ames, Iowa, USA.1985, Iowa State University Press, 233-260.
149. Dubey JP. Toxoplasmosis in sheep-The last 20 years. *Vet Parasitol* 2009; 136: 1-14.
150. Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole therapy. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 548-55.
151. Labrenz M, Hirsch P. The genus Coxiella. (Edit.) Garrity GM, Boone DR, Castenholz RW. *Bergey's Manual Of Systematic Bacteriology*, Springer-Verlag, New York, USA. 2003; 144.
152. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 518-553.
153. Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, and Trotta RF. Q fever: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 574-579.
154. Htwe KK, Amano K, Sugiyama Y, et al. Seroepidemiology of Coxiella burnetii in domestic and companion animals in Japan. *Vet Rec* 1992; 131: 490.
155. Aitken ID. Clinical Aspects and Prevention of Q Fever in Animals. *European Journal of Epidemiology* 1989; 5: 420-424.
156. Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and management of Q Fever. United States, Recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. Recommendations and Reports, *MMWR* 2013; 62 (3): 25.
157. Clemente L, Barahona MJ, Andrade MF, and Botelho A. Diagnosis by PCR of Coxiella burnetii İn aborted fetuses of domestic ruminants in Portugal. *Vet Rec* 2009; 164: 373-374.
158. Reimer LG. Q Fever. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6 (3): 193-198.
159. Arricau-Bouvery N, Rodolakis A. Is Q Fever an Emerging or Re-Emerging Zoonosis? *Vet Res* 2005; 3: 327-349.

160. Borriello G, Galiero G. *Coxiella burnetii*. Lorenzo-Morales J. "Zoonosis" 65-88 http://www.intechopen.com/books/zoonosis/coxiella_burnetii/ Mayıs 2015.
161. Field PR, Mitchell JL, Santiago A, et al. Comparison of a Commercial Enzyme-Linked Immunosorbent Assay with Immunofluorescence and Complement Fixation Tests for Detection of *Coxiella burnetii* (Q Fever) Immunoglobulin. *M. J Clin Microbiol* 2000; 38: 1645-1647.
162. Mearns, R. Abortion in sheep, 1: Investigation and principal causes. In *Practice* 2007; 29: 40-46.
163. Yılmaz B. Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi. 1. Baskı. Ankara, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, 1999, Feryal Matbaacılık, syf
164. KAYAR A. Dahili Klinik Muayene Yöntemleri- Biyokimyasal K.an Muayeneleri. <http://veteriner.istanbul.edu.tr/ders-notlari-ic-hastaliklari/> Temmuz 2015.
165. Koşan C. Nefrotik Sendromda Albümin Metabolizması. *The Eurasian Journal Of Medicine (Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi)* 2002; 34: 51-53.
166. Kiraz A. Diabetik ve nondiyabetik yetmezlikli hastalarda iskemi-modifiye albümin düzeyleri. Yüksek Lisans Tezi, 2010.
167. Nelson JJ, Liao D, Sharrett AR, et al. Serum albumin level as a predictor of incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 468-77.
168. Djousse L, Rothman KJ, Cupples LA, et al. Serum albumin and risk of myocardial infarction and all-cause mortality in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2002; 106: 2919-2924.
169. Sumi A, Othani W, Kobayashi K, et al. Purification and physicochemical properties of recombinant human serum albumin. (Edit.) Rivat C, Stoltz JF. *Biotechnolog of Blood Proteins*. 1993, Collogue INSERM/Jhon Libbey eurotext Ltd., 227: 293-298.
170. Çıtak A. Klinikte insan albümini ve taze donmuş plazma kullanımı. *Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği Yayını* 2007; 4-6.
171. Lee E, Eom JE, Jeon KH, et al. Evaluation of albumin structural modifications through cobalt-albumin binding (CAB) assay. *J Pharm Biomed Anal* 2014; 91: 17-23.
172. McCord J. Oxygen-derived free radicals in post ischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-163.
173. Reimer K, Lowe JE, Rasmussen MM, and Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. *Circulation* 1977; 56: 786-793.

174. Sokolowska M, Krezel A, Dyba M, Szewczuk Z, Bal W. Short peptides are not reliable models of thermodynamic and kinetic properties of the N-terminal metal binding site in serum albumin. *Eur J Biochem* 2002; 269: 1323-1331.
175. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003; 49: 581-585.
176. Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, et al. Ischemia-modified albumin predicts mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 493-502.
177. Levine RL. Ischemia: From acidosis to oxidation. *FASEB J* 1993; 7: 1242-1246.
178. Renda L, Tatar E, Saylam G, ve ark. Ani İşitme Kaybı Hastalarında İşkemi Modifiye Albuminin Tanıda Ve Prognozdaki Yeri. *Türkiye Karadeniz Teknik Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi (KBBForum)* 2009; 8: 4.
179. Çetinkaya Y. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Efor Testi ve iskemi-Modifiye Albüminin Birlikte Kullanımı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 2006.
180. Poll Wardman P, Candeias LP. Fenton Centennial Symposium. Fenton Chemistry: An Introduction. *Radiat Res* 2006; 145: 523-531.
181. Patan T. İşkemi modifiye albüminin akut pulmoner emboli ve derin ven trombozu tanısındaki yeri. Uzmanlık Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi- Tıp Fakültesi- Acil Tıp Anabilim Dalı, 2009.
182. Marx G, Chevion M. Site-specific modification of albumin by free radicals. *Biochem J* 1986; 236: 397-400.
183. Gallisteo ML, Mateo PL, Sanchez-Ruiz JM, et al. Kinetic study on the irreversible denaturation of yeast phosphoglycerate kinase. *Biochemistry* 1991; 30: 2061-2066.
184. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, et al. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem* 2001; 47 (3): 464-470.
185. Anwaruddin S, Januzzi JL Jr, Baggish AL, Lewandrowski EL, Lewandrowski KB. Ischemia-modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting. *Am J Clin Pathol* 2005; 123 (1): 140-145.
186. Liyan C, Jie Z, Yonghua W, and Xiaozhou H. Assay of Ischemia-Modified Albumin a C-Reactive Protein for Early Diagnosis of Acute Coronary Syndromes. *J Clin Lab Anal* 2008; 22: 45-49.

187. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, et al. Characterization of the Co²⁺ and Ni²⁺ binding amino-acid residues of the N terminus of human albumin. An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. *Eur J Biochem* 2001; 268: 42-77.
188. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, et al. The value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2007, 25 (7): 770-773.
189. Kaefer M, Piva SJ, De Carvalho JA, et al. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2010; 43: 450–454.
190. Duarte MM, Rocha JB, Moresco RN, et al. Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. *Clin Biochem* 2009; 42 (7-8): 666-671.
191. Mehmetoğlu I, Kurban S, Yerlikaya FH, and Polat H. Obesity is an independent determinant of ischemia-modified albumin. *Obes Facts* 2012; 5 (5): 700-709.
192. Piva SJ, Duarte MM, Da Cruz IB, et al. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in obesity. *Clin Biochem* 2011; 44: 345-347.
193. Carreiro-Lewandowski E. Update on cardiac biomarkers. *LABMEDICINE* 2006; 37 (10): 598-605.
194. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, et al. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. *Am J Emerg Med* 2008; 26 (8): 874-878.
195. Çetinkaya B, Kalender H, Ertaş HB, et al. Seroprevalence of coxiellosis in cattle, sheep and people in the east of Turkey. *Vet Rec* 2000; 146: 131-136.
196. Mastella AK, Moresco RN, Bisognin da Silva D, et al. Evaluation of ischemia-modified albumin in myocardial infarction and prostatic diseases. *Biomed Pharmacother* 2009; 63: 762-766.
197. Stachowicz-Stencel T, Synakiewicz A, Owczarzak A, et al. Ischemia-modified albumin as a biochemical marker in children with neuroblastoma and soft tissue sarcomas. *J Clin Lab Anal* 2011; 25 (4): 255-258.
198. Fidan E, Mentese A, Kavgacı H, et al. Increased ischemia modified albumin levels in patients with gastric cancer. *Neoplasma* 2012; 59: 393-397.
199. Ellidag HY, Eren E, Aydın O, et al. Ischemia modified albumin levels and oxidative stress in patients with bladder cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2013; 14 (5): 2759-2763.
200. Refaai MA, Wright RW, Parvin CA, Gronowski AM, Scott MG, Eby CS. Ischemia-modified albumin increases after skeletal muscle ischemia during arthroscopic knee surgery. *Clin Chim Acta* 2006; 366: 264-268.

201. Zapico-Muniz E, Santalo-Bel M, Merce-Muntanola J, Montiel JA, Martinez-Rubio A, Ordonez-Llanos J. Ischemia-modified albumin during skeletal muscle ischemia. *Clin Chem* 2004; 50: 1063-1065.
202. Van der Zee PM, Verberne HJ, Van Straalen JP, et al. Ischemia-modified albumin measurements in symptom- limited exercise myocardial perfusion scintigraphy reflect serum albumin concentrations but not myocardial ischemia. *Clin Chem* 2005; 51: 1744-1746.
203. Montagnana M, Lippi G, Regis D et al. Evaluation of cardiac involvement following major orthopedic surgery. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 1340-1346.
204. Roy D, Quiles J, Sinha M, et al. Effect of radio frequency catheter ablation on the biochemical marker ischemia modified albumin. *Am J Cardiol* 2004; 94 (2): 234-236.
205. Chang D, Sha Q, Zhang X, et al. The evaluation of the oxidative stress parameters in patients with primary angle-closure glaucoma. *PLoS One* 2011; 6: e27218.
206. Chan B, Dodsworth N, Woodrow J, Tucker A. Site-specific N-terminal autodegradation of human serum albumin. *Eur J Biochem* 1995; 227: 524-528.
207. Talwalkar SS, Bon Homme M, Miller JJ et al. Ischemia modified albumin, a marker of acute ischemic events: a pilot study. *Ann Clin Lab Sci* 2008; 38 (2): 132-137.
208. Falkensammer J, Stojakovic T, Huber K, et al. Serum levels of ischemia-modified albumin in healthy volunteers after exercise induced calf-muscle ischemia. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 535-540.
209. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, et al. Ischemia- modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 216-220.
210. Lippi G, Brocco G, Salvagno GL, Montagnana M, Dima F, Guidi GC. Highworkload endurance training may increase serum ischemia-modified albumin concentrations. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 741-744.
211. Seneş M, Kazan N, Coşkun O, Zengi O, Inan L, Yücel D. Oxidative and nitrosative stress in acute ischaemic stroke. *Ann Clin Biochem* 2007; 44: 43-47.
212. Lippi G, Montagnana M. Ischemia-modified albumin in ischemic disorders. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 15: 137.
213. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222: 222-235.
214. Mehmet A, Osmanağaoğlu S, Caner Karahan, et al. The Diagnostic Value of -Human Chorionic Gonadotropin, Progesterone, and Ischemia-Modified Albumin and Their

- Combined Use in the Prediction of First Trimester Abortions. International Scholarly Research Notices 2014, Article ID 846531, (5), 3-4.
215. Kumral A, Okay E, Guclu S, et al. Cord blood ischemia-modified albumin: is it associated with abnormal Doppler findings in complicated pregnancies and predictive of perinatal asphyxia? J Obstet Gynaecol Res 2013; 39 (3): 663-671.
 216. Uluçay C. Preeklampside Endotel Disfonksiyonu ve İskemi Modifiye Albümin Düzeyleri. Yüksek Lisans Tezi, Erciyes üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü, 2007.
 217. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. Science 2005; 308: 1592-1594.
 218. Knapik-Kordecka M, Piwowar A, Zurawska-Plaksej E, Warwas M. Ischemia modified albumin specific marker in cardiological diagnostics? Wiad Lek 2008; 61 (10-12): 263-268.
 219. Yokuş B, Ercan N, Fidancı UR, Gün MC. Ischemia modified albumin as an early biomarker in diagnosing the late stages abortus in cows. Agricultural Research Communication Center Journal (in press).
 220. Lacovidou N, Briana DD, Boutsikou M, et al. Cord blood ischemia-modified albumin levels in normal and intrauterine growth restricted pregnancies. Mediators Inflamm 2008; (5), 3.
 221. Halliwell B, Gutteridge JMC. Lipid peroxidation oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. Lancet 1984; 23: 1396-97.
 222. Al-Gubory KH, Fowler PA, Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. Int J Biochem Cell Biol 2010; 42: 1634-1650.
 223. Mutinati M, Piccinno M, Roncetti M, Campanile D, Rizzo A, Sciorsci RL. Oxidative stress during pregnancy in the sheep. Reprod Domest Anim 2013; 48: 353-357.
 224. Garrel C, Fowler PA, Al-Gubory KH. Developmental changes in antioxidant enzymatic defences against oxidative stress in sheep placentomes. J Endocrinol 2010; 205: 107-116.
 225. Biondi C, Pavan B, Lunghi L, Fiorini S, Vesce F. The role and modulation of the oxidative balance in pregnancy. Curr Pharm Des 2005; 11: 2075-2089.
 226. Safronova VG, Matveeva NK, Avkhacheva NV, Sidel'nikova VM, Van'ko LV, Sukhikh GT. Changes in regulation of oxidase activity of peripheral blood granulocytes in women with habitual abortions. Bull Exp Biol Med 2003; 136: 257-260.
 227. Yiğenoğlu Ö, Uğur MG, Balat Ö, Erel Ö. The Role of Oxidative Stress in Recurrent Pregnancy Loss. İnönü Üniversitesi-Tıp Fakültesi Dergisi 2011; 18(4): 236-239.

228. Gupta S, Agarwal A, Banerjee J, Alvarez JG. The role of oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62: 335-47.
229. Gür S, Türk G, Demirci E, et al. Effect of pregnancy and foetal number on diameter of corpus luteum, maternal progesterone concentration and oxidant/antioxidant balance in ewes. *Reprod Domest Anim* 2011; 46: 289-295.
230. Aydın I, Bulbul T, Polat ES, Yazar E. Serum antioxidant status and adenosine deaminase activity during the gestational period of sheep. *Revue de Médecine Vétérinaire* 2010; 161: 479-484
231. Borisenkov MF, Efimtseva EA, Chelpanova TI, Tallina VA, Bakutova LA. Antioxidant status of ewe's blood during pregnancy and lactation. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova* 2006; 92, (9): 1136-1146.
232. Aurousseau B, Durand D, Gruffat D. Gestation linked radical oxygen species fluxes and vitamins and trace mineral deficiencies in the ruminant. *Reprod Nutr Dev* 2006; 46: 601-620.
233. Mohebbi-Fani M, Mirzaei A, Nazifi S, Shabbooie Z. Changes of vitamins A, E and C and lipid peroxidation status of breeding and pregnant sheep during dry seasons on medium-to-low quality forages. *Trop Anim Health Prod* 2012; 44: 259-265.
234. Quirk MF, Norton BW. The relationship between the cobalt nutrition of ewes and the vitamin B12 status of ewes and the lambs. *Australian Journal of Agricultural Research* 1987; 38: 1071-1082.
235. Hidiroglou M, Batra TR, Roy GL. Changes in plasma alpha-tocopherol and selenium of gestating cows fed hay or silage. *J Dairy Sci* 1994; 77: 190-195.
236. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37: 277-285.
237. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38 (12): 1103-1111.
238. Myatt L, Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol* 2004; 122: 369-382.
239. Jenkin G, Young IR. Mechanism responsible for parturition; the use of experimental models. *Anim Reprod Sci* 2004; 82-83: 567-581.
240. D'souza JM, Pai VP, Harish S, Shriyan C, D'souza N. IMA and IMAR in serum and saliva of preeclampsia—a preliminary study. *Hypertens Pregnancy* 2014; 33 (4): 440-448.

- 241.** Dahiya K, Kulshrestha MR, Bansal P, et al. Evaluation of cord blood ischemia modified albumin in normal pregnancies and pre-eclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2015; 34 (2): 204-208.
- 242.** Raijmakers MT, Roes EM, Poston L, Steegers EA, Peters WH. The transient increase of oxidative stress during normal pregnancy is higher and persists after delivery in women with pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 138: 39-44.



ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Diyarbakır’da doğdum. Orta ve Lise öğrenimini Diyarbakır’da tamamladım. 2009 yılında Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Bölümünden mezun oldum. Yine aynı yılın güz döneminde Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı’nda Doktora başladım.

