

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



**SÜT SIĞIRLARINDA KURUYA ÇIKARMA ÖNCESİNDE TEK DOZ
KABERGOLİN UYGULAMASININ MEME İNVLÜSYONU VE KURU
DÖNEM MASTİTİSLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Doktora Tezi

Fatih BÜYÜKBUDAK

Danışman

Prof. Dr. Murat FINDIK

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Proje Yönetim Ofisi tarafından
PYO.VET.1904.23.005 proje numarası ile desteklenmiştir.

SAMSUN
2023

TEZ KABUL VE ONAYI

Fatih BÜYÜKBUDAK tarafından, **Prof. Dr. Murat FINDIK** danışmanlığında hazırlanan “**SÜT SIĞIRLARINDA KURUYA ÇIKARMA ÖNCESİNDE TEK DOZ KABERGOLİN UYGULAMASININ MEME İNVOŁÜSYONU VE KURU DÖNEM MASTİTİSLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 21.9.2023 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	Sonuç
Başkan	Prof. Dr. Murat FINDIK Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Prof. Dr. Duygu KAYA Kafkas Üniversitesi Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Prof. Dr. Mehmet CENGİZ Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Prof. Dr. Serhan Serhat AY Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Doç. Dr. Murat SELÇUK Ondokuz Mayıs Üniversitesi Dölerme ve Suni Tohumlama Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret

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

Prof. Dr. Ahmet TABAK
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

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

Etik Kurul Gerekli mi ?

Evet ☒ (Gerekli ise ekler kısmına ekleyiniz)

Hayır ☐

20 / 06 / 2023
Fatih BÜYÜKBUDAK

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı: SÜT SIĞIRLARINDA KURUYA ÇIKARMA ÖNCESİNDE TEK DOZ KABERGOLİN UYGULAMASININ MEME İNVOŁÜSYONU VE KURU DÖNEM MASTİTİSLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 20.06.2023 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 10

Tek kaynak oranı : % 2 çıkmıştır.

20 / 06 / 2023
Prof. Dr. Murat FINDIK

ÖZET

SÜT SIĞIRLARINDA KURUYA ÇIKARMA ÖNCESİNDE TEK DOZ KABERGOLİN UYGULAMASININ MEME İNVLÜSYONU VE KURU DÖNEM MASTİTİSLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Fatih BÜYÜKBUDAK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Ana Bilim Dalı

Doktora, Haziran/2023

Danışman: Prof. Dr. Murat FINDIK

Bu çalışmanın amacı, kuru dönem başlangıcında tek doz kabergolin uygulamasının ineklerde kuru dönemde meme involüsyonunun klinik sürecine ve kuru dönemden köken alan mastitis olgularına karşı etkinliğinin araştırılmasıdır. Bu çalışmada, kuruya çıkarılması planlanan, son sağım öncesi tüm meme loblarının CMT skoru 0 olan, laktasyon döneminin son 3 ayında mastitis öyküsü olmayan, kuruya çıkarma anında süt verimi >17 litre/gün olan, 65 Holstein Friesian inek iki gruba ayrıldı. Gruplar kabergolin (GKab) ve kontrol (GKon) olarak ayrıldı. GKab'daki ineklere (n=33), 5,6 mg/5 ml k.i. tek doz kabergolin (Velactis®, Ceva Santé Animale, France) enjeksiyonu, GKon'daki ineklere (n=32) ise 5 ml k.i. tek doz %0,9 NaCl enjeksiyonu yapıldı. Elde edilen verilere göre GKab ve GKon'da sırasıyla serum PRL düzeyleri 1. günde $62,6 \pm 125,1$ ng/ml ve $98,2 \pm 153,1$ ng/ml ($p < 0,045$) olarak bulundu. GKab ve GKon'da sırasıyla süt sızıntısı oranı kuru dönemin 1. gününde %3,0 (1/33) ve %46,9 (15/32) ($p < 0,001$), kuru dönemin 2. gününde %18,2 (6/33) ve %56,3 (18/32) ($p = 0,002$) olarak bulundu. Meme ölçüm sonuçları GKab ve GKon'da sırasıyla 0. günde $7,69 \pm 1,45$ cm ve $6,55 \pm 1,35$ cm ($p = 0,002$), 1. günde $6,90 \pm 2,01$ cm ve $8,29 \pm 1,56$ cm ($p = 0,001$), 2. günde $7,37 \pm 1,79$ cm ve $8,84 \pm 1,86$ cm ($p = 0,002$) olarak bulundu. Postpartum mastitis oranı GKab ve GKon'da sırasıyla %3,0 (1/33) ve %21,9 (7/32) ($p = 0,008$) olarak bulundu. Doktora tez çalışması sonucunda elde edilen veriler değerlendirildiğinde tek doz kabergolin uygulaması; ineklerde herhangi bir yan etkiye neden olmadı; süt sızıntı insidensini önemli ölçüde azalttı; meme involüsyonunu klinik olarak hızlandırdı ve kuru dönemden köken alan mastitis olgularının önlenmesinde iyi bir yönetim stratejisi olabileceğini gösterdi.

Anahtar Sözcükler: Kabergolin, Kuruya çıkarma, Kuru dönem, Mastitis, Meme involüsyonu, Süt sızıntısı.

ABSTRACT

THE EFFECT OF SINGLE-DOSE CABERGOLINE APPLICATION BEFORE DRYING IN DAIRY CATTLE ON MAMMARY INVOLUTION AND DRY PERIOD MASTITIS

Fatih BÜYÜKBUDAK

Ondokuz Mayıs University

Institute of Graduate Studies

Department of Veterinary Obstetric and Gynecology

Ph.D., June/2023

Supervisor: Prof. Dr. Murat FINDIK

The aim of this study is to determine the effects of single-dose cabergoline administration on udder involution and mastitis infections during the dry period. Two study groups were formed from 65 Holstein Friesian cows that were within the last three months of their lactation period with no history of mastitis, had a CMT score of 0 in each mammary lobe, with a milk output of >17 liters/day at the start of the dry period. Groups were named as cabergoline (GKab) and control (GKon). The GKab group (n=33) received a single i.m. injection of 5,6 mg/5 ml cabergoline (Velactis®, Ceva Santé Animale, France), while the cows in the GKon group (n=32) received a single im injection of saline (5 ml). The serum PRL levels in GKab and GKon groups were 62.6 ± 125.1 ng/ml and 98.2 ± 153.1 ng/ml ($p < 0.045$) at the first day, respectively. Milk leakage was recorded in GKab and GKon as 3.0% (1/33) and 46.9% (15/32) ($p < 0.001$) at the 1st day of the dry period; 18.2% (6/33) and 56.3% (18/32) ($p = 0.002$) at the 2nd day of the dry period respectively. Mammary measurements were 7.69 ± 1.45 cm and 6.55 ± 1.35 cm ($p = 0.002$) at the 0th day, 6.90 ± 2.01 cm and 8.29 ± 1.56 cm ($p = 0.001$) at the 1st day, 7.37 ± 1.79 cm and 8.84 ± 1.86 cm ($p = 0.002$) at the 2nd day for the GKab and GKon groups respectively. The postpartum mastitis ratios were 3.0% (1/33) and 21.9% (7/32) in the GKab and GKon groups, respectively. When the data obtained as a result of the doctoral thesis study were evaluated, single-dose cabergoline application; did not cause any side effects in cows; significantly reduced the incidence of milk leakage; It clinically accelerated mammary involution and showed that it could be a good management strategy in preventing mastitis cases originating from the dry period.

Keywords: Cabergoline, Drying-off, Dry period, Mastitis, Mammary involution, Milk leakage.

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Sunulan çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve karşılaşılan sorunların aşılmasında yardımlarını esirgemeyen, başta tez danışmanım sayın Prof. Dr. Murat FINDIK'a, tez izleme komitesi üyeleri sayın Prof. Dr. Serhan Serhat AY ve sayın Doç. Dr. Murat SELÇUK'a teşekkür ederim. Doktora eğitimim sırasında bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, üzerimde büyük emeği olan sayın Dr. Firdevs BİNLİ'ye teşekkür ederim. Doktora eğitimim boyunca huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim. Tez çalışmamı PYO.VET.1904.23.005 proje numarası ile destekleyen Ondokuz Mayıs Üniversitesi'ne, tez çalışmam için gerekli ürünü gönderen CEVA Hayvan Sağlığı A.Ş.'ye, tezim sırasında her türlü kolaylığı sağlayan Laranda Tarım ve Hayvancılık İşletmesine ve işletme genel müdürü sayın Prof. Dr. Ahmet SEMACAN'a, meslektaşlarım Vet. Hekim Ufuk YILMAZ, Vet. Hekim Abdüllatif SAYIN ve Vet. Hekim Mustafa TETİK'e teşekkür ederim. Tez çalışmamın istatistik değerlendirmelerindeki katkılarından dolayı sayın Araş. Gör. Işıl ÜNALDI'ya teşekkür ederim. Her zaman yanımda olan ve beni yüreklendiren fedakâr aileme, yetişmemde emeği geçen tüm öğretmenlerime özel olarak teşekkür ederim.

Fatih BÜYÜKBUDAK

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI	ii
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. İneklerde Laktasyon Fizyolojisi	2
1.1.1. Mammogenezis	2
1.1.2. Laktogenezis	3
1.1.3. Galaktopoezis	4
1.1.4. Kolostrogenezis	5
1.2. Süt Sığırlarında Kuru Dönemin Önemi ve Yönetimi	6
1.3. Kuru Dönem ve Mastitis Arasındaki İlişki.....	10
1.4. Süt Sığırlarında Kuruya Çıkarma ve Laktasyonun Sonlandırılması	13
1.4.1. Ani Kuruya Çıkarma Yöntemi.....	16
1.4.2. Tam Olmayan Sağım Yöntemi	17
1.4.3. Aralıklı Sağım Yöntemi.....	19
1.4.4. Besleme Stratejileri.....	20
1.4.5. Meme İçi Farmasötik Uygulamalar	21
1.4.6. Bitkisel Uygulamalar	23
1.4.7. Kuru Döneme Geçişte Prolaktin İnhibitörlerinin Kullanımı	24
2. MATERYAL VE YÖNTEM	30
2.1. MATERYAL	30
2.1.1. Süt Sığırı İşletmesinin Belirlenmesi	30
2.1.2. Çalışmaya Alınacak Hayvanların Belirlenmesi	31
2.2. YÖNTEM	33
2.2.1. Grupların Oluşturulması	33
2.2.2. Kuruya Çıkarma Sırasında Yapılan Uygulamalar	33
2.2.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Prolaktin Ölçümleri.....	33
2.2.4. Süt Sızıntısı Takibi	34
2.2.5. Meme Ölçümleri	34
2.2.6. Postpartum Mastitis Bulgularının Değerlendirilmesi	35
2.2.7. Vücut Kondisyon Skorlarının Değerlendirilmesi	36

2.2.8. İstatistiksel Değerlendirme	36
3. BULGULAR.....	37
3.1. Süt Sızıntısı Bulguları	38
3.2. Meme Ölçümü Bulguları.....	39
3.3. Serum PRL Düzeyi Bulguları.....	40
3.4. Postpartum Mastitis Bulguları.....	41
4. TARTIŞMA.....	42
4.1. Süt Sızıntısı Üzerine Etkisi.....	42
4.2. Meme İnvölüsyonu Üzerine Etkisi.....	43
4.3. Serum PRL Düzeylerine Etkisi	46
4.4. Postpartum Mastitisler Üzerine Etkisi.....	47
5. SONUÇ	50
KAYNAKLAR.....	52
EK-1. ETİK KURUL KARARI	69
ÖZ GEÇMİŞ.....	70

SİMGELER VE KISALTMALAR

bFcRn	: Yenidoğan Fc Reseptörü
BHBA	: Beta Hidroksi Bütirik Asit
BSA	: Sığır Serum Albümin
bST	: Sığır Somatotropin Hormonu
Ca	: Kalsiyum
CMT	: Kaliforniya Mastitis Test
CNH	: Kazein Hidrolizat
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
E ₂	: Östrojen
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi
FIL	: Laktasyon Geri Bildirim İnhibitörü
IgG	: İmmunglobülin G
IgG1	: İmmunglobülin G1
KAB	: Kabergolin
k.i.	: Kas içi
LF	: Laktoferrin
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
M-SAA3	: Meme Serum Amiloid A3
Mg	: Magnezyum
MMP-9	: Matriks Metalloproteinaz 9
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
NED	: Negatif Enerji Dengesi
NEFA	: Esterleşmemiş Yağ Asidi
P	: Fosfor
P ₄	: Progesteron
PGF ₂ α	: Prostaglandin F ₂ α
PRL	: Prolaktin
PRL-R	: Prolaktin reseptörü
rbST	: Rekombinant Sığır Somatotropin Hormonu
s.c.	: Subkutan
SHS	: Somatik Hücre Sayısı
VKS	: Vücut Kondisyon Skoru

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Tez çalışmasının gerçekleştirildiği işletmeye ait bazı görüntüler.....	30
Şekil 2.2. Kuru dönem öncesi Kaliforniya Mastitis Test uygulaması.....	31
Şekil 2.3. Süt sızıntı takibinin yapılması.....	34
Şekil 2.4. Meme genişliği ölçümü ile meme involüsyonunun değerlendirilmesi	35
Şekil 2.5. Robotik sağım sistemine yerleştirilen VKS belirlenmesinde kullanılan kamera (Kırmızı ok).....	36
Şekil 3.1. Günlere göre gruplardaki süt sızıntısı oranları (%).....	38
Şekil 3.2. Meme ölçüm sonuçlarının günlere göre değişimi.....	40
Şekil 3.3. Serum PRL düzeylerinin grafik görünümü.....	40
Şekil 3.4. Postpartum mastitis oranı (%).....	41

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1. Çalışma gruplarındaki ineklerin yaş, vücut kondisyon skoru ve laktasyon verilerine ait grup ortalamaları.....	37
Tablo 3.2. Süt sızıntısı bulguları	38
Tablo 3.3. Grupların meme ölçüm ortalamaları.....	39
Tablo 3.4. Serum PRL sonuçları	41
Tablo 3.5. Postpartum mastitis oranı (%).....	41



1. GİRİŞ

Hızlı kentleşme besin ihtiyacının artmasına yol açmış, bu da süt sığırı yetiştiriciliğinin sanayileşerek, teknoloji ve yönetim bakımından gelişmesini sağlamıştır (Medeiros et al., 2022). Hayvansal kaynaklı önemli bir gıda olan süt, başka birçok gıda maddesinin de ana kaynağıdır. Süt ve süt ürünlerinin insan tüketimine sunulabilmesi için sütün fizikokimyasal yapısının korunması; bunun için de sütteki somatik hücre sayısının (SHS) 150.000 hücre/ml'yi geçmemesi gerekir (Bhutto et al., 2012). Somatik hücreler, vücudun doğal savunma sisteminin bir parçası olmakla birlikte, sayısındaki artış meme içi enfeksiyon veya bağışıklık sistemini uyaran yangısal tepkinin bir göstergesidir. Bu nedenle enfekte ve sağlıklı meme loblarını birbirinden ayırt etmek için sütte somatik hücre sayımından yararlanılmaktadır (Alkan vd., 2014; Harmon, 1994; Jones et al., 1984; Ruegg and Pantoja, 2013). Buradan yola çıkarak çeşitli yönergeler hazırlanmıştır. Buna göre, Avrupa Ekonomik Topluluğu'nun 1992'de yayınlanan 92/46 sayılı yönergesinde ve Avrupa Birliği'nin 853/2004 sayılı yönetmeliğinde somatik hücre sayısı 400.000 hücre/ml'den fazla olan sütlerin insan tüketimi için uygun olmadığı belirtilmektedir (Darbaz ve Ergene, 2015). Amerika'da insan tüketimi için uygun süt SHS üst sınırı 750.000 hücre/ml iken, Kanada'da 500.000 hücre/ml ve Türk Gıda Kodeksi'nde 500.000 hücre/ml olduğu belirtilmiştir (Özyurtlu, 2011). Günümüzde otomatik (robotik) sağım sistemlerinin kullanıldığı çiftliklerde anormal sütün tespiti MDI (Mastitis Detection Index) ile de yapılabilmektedir. Klinik mastitiste yangısal tepkinin neden olduğu damar geçirgenliğinin artışına bağlı olarak süt iyon konsantrasyonlarında değişiklikler meydana gelir ve sütün elektriksel iletkenliği değişiklik gösterir. MDI, çoklu sensörlerden elde edilen verilerin (süt verimi, sağım sıklığı, süt akış hızı, elektriksel iletkenliği) çeşitli algoritmalar ile sürü yönetim sistemi yazılımında analiz edilerek özetlenmesidir (Khatun et al., 2018; Bausewein et al., 2022).

Meme bezi yangısı olarak tanımlanan mastitis, enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan bir etiyolojiye sahip olmakla birlikte genellikle çevresel (*Escherichia coli*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Klebsiella spp.*) ve bulaşıcı (*Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma spp.*) patojenik mikroorganizmalar tarafından oluşturulmaktadır. Bu mikroorganizmalar tüm mastitis etkenlerinin %80'ini oluşturmaktadır (Bradley, 2002; Gomes and Henriques, 2016). Bu bakteriyel etkenler sütte SHS artışı ile karakterize olan subklinik mastitis ya da

sütün yapısının tamamen bozulmasına sebep olan klinik mastitise neden olarak süt veriminin azalmasına, süt kalitesinin düşmesine, enfekte sütlerin dökülmesine, kronik enfekte hayvanların sürüden çıkarılmasına ve tedavi masraflarına neden olarak ciddi ekonomik kayıplara sebep olmaktadır (Çetin ve Uçar, 2018; Egyedy and Ametaj, 2022; Geary et al., 2012). Ayrıca meme parenkim dokusunun etkilendiği klinik mastitis olguları hayvanda ciddi ağrıya neden olarak hayvan refahını önemli ölçüde etkilemektedir (Medrano-Galarza et al., 2012). Yönetim koşullarına göre değişmekle birlikte mastitis insidensinin %50-75 oranında kuru dönem ve geçiş döneminden kaynaklandığı belirtilmektedir (Bradley and Green, 2001). Bununla birlikte, kuru dönemin mastitis gelişimi için en riskli dönem olduğu, laktasyon başlangıcına kadar etkenlerin meme dokusunda pasif kaldığı ve erken laktasyondaki klinik mastitis olgularının %61'inin kuru dönemden köken aldığı belirtilmektedir (Bradley and Green, 2000). Bu sebeple mastitisten korunmada, doğumdan önceki 45-60 gün arasında değişen, laktasyonun sonlandırılması ile başlayan ve doğuma kadar süren evre olan kuru döneme önem verilmeli ve iyi yönetilmelidir. Meme sağlığı yönünden kuru dönemin sevk ve idaresi süt ineği işletmelerinin alt yapılarına göre farklılık gösterse de temel olarak çevre hijyeni sağlanmalı ve işletmeye uygun kuruya alma yöntemleri uygulanmalıdır. Kuru dönemi tanımlamak için önce laktasyon fizyolojisinden bahsetmek gerekmektedir.

1.1. İneklerde Laktasyon Fizyolojisi

Laktasyon, doğumla birlikte meme bezlerinden süt salgısının başlamasını ifade eder ve endokrin sistem tarafından yönetilir (Akers, 2006; Capuco and Akers, 2009). Laktasyon süreci, mammogenezis, laktogenezis, galaktopoezis, kolostrogenezis olarak isimlendirilen meme bezinin gelişim ve işlev aşamalarını içermektedir (Barrington et al., 2001).

1.1.1. Mammogenezis

Mammogenezis, meme gelişimini ve yapısal değişimini ifade etmektedir (Erb, 1977). Meme bezi gelişimi embriyonal dönemde başlar ve pubertasa kadar meme gelişiminin vücut gelişimine paralel olarak şekillendiği süreci (Birinci izometrik evre) tamamlar. Pubertasa erişim ile birlikte östrojen (E_2), somatotropin, prolaktin (PRL), tiroit hormonları ve glukokortikoidlerin etkisiyle meme gelişimi hızlanır (Birinci allometrik evre). Bu süreçte meme kanal gelişimi ve kısmi alveolar gelişim şekillenir

(Tucker, 2000). Pubertastan gebelik şekilleninceye kadar geçen süreçte meme gelişimi vücut gelişimine paralel olarak seyreder (İkinci izometrik evre). Gebelikte birlikte meme bezinin gelişimi, dolaşımdaki daha yüksek E₂ ve progesteron (P₄) düzeylerinin sinerjistik etkileri altında hızlanarak (İkinci allometrik evre) bağ doku, memenin kanal sistemi, loblar, lobüller, kan damarları ve alveoller gelişir (Dahl, 2020). Meme epitel hücrelerinin gelişimi ve aktif hale gelmesi ile birlikte meme bezi süt sentezi ve salgılanması için hazır hale gelir. Epitel hücrelerinin ve hücre organellerinin sayısı laktogenezis ile birlikte artar, geç laktasyonda ve kuru dönemde azalır (Qu et al., 2012).

1.1.2. Laktogenezis

Laktogenezis, meme bezinde süt üretiminin başlamasını ifade eden süreçtir. Bu süreç, iki aşamalı bir mekanizma olarak tanımlanmıştır. İlk aşama, gebeliğin son trimesterinde alveolar hücrelerin yapısal ve işlevsel (sitolojik ve enzimatik) farklılaşmasını içermektedir. İkinci aşama, süt sentezi ve salgılanmasının başlamasını ifade etmektedir ve doğumdan yaklaşık 4 gün önce başlamaktadır (Akers, 2006; Tucker, 1981). Laktogenezisin hormonal mekazması ele alındığında, PRL, glukokortikoidler ve E₂'lerin sinerjik etkisi ön plana çıkmaktadır. Östrojen ve glukokortikoidler memedeki PRL reseptörlerinin sayısını arttırmaktadır. Progesteron ise memenin tubuloalveolar sisteminin gelişimine olan katkısının yanı sıra süt yapımını baskılamaktadır. Progesteron bu etkisini, kortizolün glukokortikoid reseptörlerine etkili bir şekilde bağlanmasını bloke ederek gösterir (Tucker, 2000). Ayrıca prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}), PRL, somatotropin ve glukokortikoidler dahil olmak üzere birçok laktojenik hormonun hızlı salınımını uyarır. Bu nedenle PGF_{2α} laktasyonu başlatan komplekste bir faktör olarak düşünülmektedir (Tucker, 1981). Sığırlarda doğum öncesi dönemde hormon düzeyleri arasında saptanabilen ilk değişiklik E₂ düzeyindeki artıştır. Östrojen, doğumdan yaklaşık 1 ay önce artmaya başlar, doğumdan sonraki 2 gün içinde zirveye ulaşır ve ardından hızla düşer. Doğumdan 1-2 gün önce P₄ sekresyonunda belirgin azalma olur ve böylece laktasyon üzerindeki baskılayıcı etki ortadan kalkar. Glukokortikoidlerin ve E₂'nin etkisiyle reseptör sayısı artan PRL hormonu laktoz ve kazein üretiminden sorumlu hücreler mekanizmaları harekete geçirir ve meme epitel hücresinden laktoz salgılanması, sıvının alveol lümenine hareketine, dolayısıyla süt salgılanmasına neden olur (Akers et al., 1981; Dahl, 2020).

1.1.3. Galaktopoezis

Galaktopoezis terimi endokrin sistemin desteği ile süt salgısının ve laktasyonun devamlılığını ifade eder. Endokrin sistemin galaktopoezisteki temel unsurları somatotropin, PRL, tiroid hormonları, oksitosin ve glukokortikoidlerdir. Gonadal steroidlerin etkisi ise bu süreçte sınırlıdır (Dahl, 2020). Prolaktin, galaktopoezis de dahil olmak üzere meme bezi fonksiyonlarının kontrolünde yer alan başlıca hormonlardan biridir; bu hormon, sağım ve emzirme sırasında meme bezinin uyarılmasına yanıt olarak salınmaktadır (Lacasse et al., 2016). Sağım, PRL'nin yanı sıra adrenal bezler tarafından sentezlenen steroid hormonlar olan glukokortikoidlerin salınımını da indüklemektedir. Glukokortikoidler, kazeinlerin gen ekspresyonunu aktive etmek için PRL ile sinerji içinde hareket etmektedir (Ponchon et al., 2017). Prolaktinin galaktopoetik rolü bazı türlerde (Tavşan, köpek, domuz, insan) sığırlara göre daha üstündür. Sığırlarda ise primer galaktopoietik rol somatotropine aittir (Accorsi et al., 2002; Connelly et al., 2021). Sığır somatotropin hormonu (bST), sığırlarda hipofiz bezi tarafından üretilen protein yapısında bir hormondur. Amerika Birleşik Devletleri'nde, doğal formundan birkaç amino asitle ayrılan rekombinant sığır somatotropinleri (rbST), süt ineklerinde süt üretimini artırmak için rekombinant DNA (Deoksiribonükleik asit) teknikleri kullanılarak sentezlenmiş ve üretilmiştir. Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), kullanımının güvenli ve etkili olacağını belirledikten sonra 1993 yılında bu ürünü onaylamıştır (Soliman and El-Barody, 2014). Somatotropinin, ekzojen uygulamalarının ineklerde süt verimini artırdığı bilinmektedir (Bauman, 1999; Dahl et al., 1993). Ekzojen somatotropin uygulamalarının laktasyon dönemi ve yönetim şartlarına bağlı olarak süt veriminde 4-6 kg/gün ya da %10-15'lik bir artış sağladığı belirtilmektedir (Akers, 2006; Bauman, 1992). Süt sığırlarında galaktopoezis dönemi ortalama 300 gün olmakla birlikte, ekzojen somatotropin uygulamaları ile kuru dönem süresinin kısaltılması (≤ 30 gün) ya da kuru dönem uygulanmadan süt ineklerinde laktasyon süreci uzatılabilmektedir (Klusmeyer et al., 2009). Ancak kuru dönem uygulamasının yapılmadığı ya da kuru dönem süresinin kısaltıldığı (≤ 30 gün) süt ineklerinde, sonraki laktasyonda süt veriminin ve kolostrumdaki immünglobülin G (IgG) düzeylerinin azaldığı belirtilmektedir (Klusmeyer et al., 2009; Rastani et al., 2005).

1.1.4. Kolostrogenesis

Kolostrogenesis, Ig'lerin maternal dolaşımdan meme salgılarına prepartum transferini ifade eden aşamadır. Doğum sırasında veya doğuma yakın bir zamanda meme bezinde bulunan ilk salgı kolostrum olarak adlandırılmaktadır. Kolostrum, bileşimi ve işlevi bakımından eşsizdir (Barrington et al., 2001). Normal süt ile arasındaki temel fark kolostrumdaki Ig'lerin, özellikle immunoglobülin G1'in (IgG1) yüksek konsantrasyonda bulunmasıdır. İmmunoglobülin G1, toplam kolostral proteinin %90'ını oluşturmaktadır ve sığır kolostrumundaki majör Ig'dir. İmmunoglobülin G1'in endozomlar tarafından meme bezi epitel hücresinden transsitoz adı verilen bir süreçle, yenidoğan Fc reseptörü (bFcRn) aracılığıyla meme epitel hücrelerine taşındığı düşünülmektedir (Baumrucker and Bruckmaier, 2014; Baumrucker et al., 2021; Stark et al., 2013). İmmunoglobulinin maternal dolaşımdan meme bezine transfer edildiği sürecin moleküler mekanizması tam olarak bilinmemesi de, laktogenezisi kontrol eden E₂, P₄ ve PRL'nin kolostrogenesiste rol oynadığı bilinmektedir. Doğumdan yaklaşık 1 ay önce artan E₂ seviyeleri, doğumdan yaklaşık 1 hafta önce artan serum kortikosteroid, somatotropin, PRL seviyeleri ve doğumdan 1-2 gün önce serum P₄ seviyesinin azalması ile aynı süreçte IgG1 düzeyinin meme salgı hücrelerinde artışı dikkat çekmektedir (Barrington et al., 2001). Deneysel olarak laktasyonu başlatmak için E₂ ve P₄ enjeksiyonu yapılan ineklerde, laktasyonun başlangıcından önce, meme salgılarındaki IgG1 düzeylerinin sürekli olarak kolostrumdakine benzeyecek şekilde arttığı belirtilmektedir. Bu deneysel çalışmalar, E₂'nin tek başına veya P₄ ile kombinasyon halinde IgG1 reseptör aktivitesini etkilediği veya başlattığı hipotezini desteklemektedir (Stark et al., 2015).

Ruminantlarda gebelik sürecinde maternal antikorların plasental geçişi olmaması sebebiyle yeni doğan buzağılarda humoral bağışıklığın gelişimi için yaşamlarının ilk 24 saatlik sürecinde kolostrum alımı hayati öneme sahiptir. Hastalık etkenlerine karşı maksimum direnç sağlamak için gereken optimum IgG miktarının (100 g), "açık bağırsak" fenomeni olarak adlandırılan bu 24 saatlik süreç içerisinde bağırsaklardan emilmesi gerekmektedir. Birçok buzağı, kalitesiz kolostrum nedeniyle optimum IgG seviyelerine ulaşamamaktadır (Barrington et al., 2001; Baumrucker et al., 2010; Baumrucker and Bruckmaier, 2014; Castro et al., 2011). Kolostrum kalitesinin artırılması için kuru döneme önem verilmeli ve kuru dönem sürecinin iyi yönetilmesi gerekmektedir.

1.2. Süt Sığırlarında Kuru Dönemin Önemi ve Yönetimi

Süt sığırlarında, gebeliğin son 6-8 haftalık dönemine girişte sağımın kesilmesi ile başlayan, doğum sonrası laktasyonun tekrar başlamasıyla sona eren süreç kuru dönem olarak adlandırılmaktadır (Boutinaud et al., 2016; Franchi et al., 2022a). Kuru dönem hem hayvan sağlığı bakımından hem de ekonomik açıdan ele alınması gereken bir süreçtir (O'Connor Jr and Oltenacu, 1988). Doğal koşullar altında yaşayan yabani memeli hayvanlarda meme bezinin involüsyonu, yavruları emmeyi bıraktığında veya emme sıklığını azalttığında başlamaktadır ve bir sonraki doğum sürecine kadar meme bezi süt üretmemektedir. Bununla birlikte, geçmişten günümüze sığırlarda yapılan seleksiyon ve ıslah çalışmaları neticesinde laktasyon süresinin >300 gün ve yıllık ortalama süt veriminin 10.000 litrenin üzerine çıkması sonucunda süt sığırlarında kuru dönem daha da önem kazanmıştır. Kuru dönemin yönetimi konusunda ise zorluklarla karşılaşmaktadır (Capuco and Akers, 1999). İki laktasyon dönemi arasında meme bezinin dinlendiği ve epitel hücrelerinin yenilendiği bu sürece ihtiyaç duyulmaktadır (De Vries et al., 2010). Kuru dönem, buzağı gelişimi, sonraki laktasyonlarda süt sığırlarının sağlığı, süt verimi ve döl verimi için önem arz etmektedir (Bertulat et al., 2015; Zhao et al., 2019; Zobel et al., 2013). Bu parametreler beslenme ile de doğrudan ilişkilidir (Roche et al., 2013). Özellikle geçiş döneminde yağlı karaciğer sendromu, ketozis, hipokalsemi, meme ödemi, retensiyon sekundinarum, metritis, abomazum deplasmanı, asidozis, laminitis gibi hastalıklarda artış gözlenmiştir. Kuru dönem ve geçiş dönemindeki rasyon yönetimi, erken postpartum dönemde perinatal hastalıklar bakımından önem taşımaktadır. Rasyondaki vitamin E, vitamin A ve selenyum düzeyi, mastitis ve plasental retensiyon (Weiss, 2002); Ca ve P düzeyi hipokalsemi; protein, enerji düzeyi, kuru madde tüketimi, ketozis, abomazum deplasmanı ve reproduktif problemlerin etiolojisi ile ilişkilendirilmektedir (Arslan ve Tufan, 2010; Curtis et al., 1985). Kuru dönemde yüksek katyon oranlarına sahip rasyon ile beslemenin, hipokalsemiye yatkınlığı artırdığı belirtilmektedir (Erb and Grohn, 1988). Anyonik özellikteki rasyonla beslemenin, subklinik/klinik hipokalsemi ve plasental retensiyon üzerine koruyucu etkinliği olduğu, kuru madde tüketimi ve döl verimi üzerinde olumlu etkileri olduğu belirtilmektedir (Tanör, 1997; Zimpel et al., 2021). Kuru dönem beslenmesinde dikkat edilecek bir husus da sığırların ideal vücut kondisyon skorunu (VKS) korumaktır. Prepartum dönemde büyüyen fetüs sebebiyle uterus hacmi büyümekte, rumen hacmi küçülmekte ve kuru madde tüketimi azalmaktadır.

Postpartum süreçte laktasyonla birlikte ciddi bir enerji açığı meydana gelerek negatif enerji dengesi (NED) şekillenmektedir (Friggens et al., 2004; Fronk et al., 1980; Mezzetti et al., 2020). Negatif enerji dengesi, adipoz dokudan karaciğere esterleşmemiş yağ asidi (NEFA) formunda lipid mobilizasyonu ile karakterizedir. Süt üretimi için gerekli olan enerjiyi karşılamak üzere NEFA enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır. Karaciğer kapasitesini aşan NEFA, karaciğerin NEFA'yı tamamen okside etme yeteneğini bozmakta ve bu durum kısmen oksitlenmiş NEFA'nın ürünü olan beta hidroksi bütirik asit (BHBA), asetoasetat ve aseton gibi keton cisimlerinin artışına sebep olmaktadır. Bu sebeple ani VKS değişimine engel olunmalıdır. Aksi takdirde karaciğer yağlanması ve ketozis gibi metabolik hastalıklar şekillenebilmektedir (Grum et al., 1996). Ayrıca NED olan sığırlarda, dolaşımdaki esterleşmemiş yağ asitlerindeki artışın bağışıklık hücresi fonksiyonlarını bozduğu bilinmektedir ve bu nedenle enfeksiyonlara karşı duyarlılık artmaktadır (Lacasse et al., 2018; Pascottini et al., 2020; Zhang et al., 2016). Aynı zamanda subklinik/klinik hipokalsemi, metritis, ketozis ve karaciğer yağlanmasının abomazum deplasmanı etiyolojisinde rol oynadığı da bilinmektedir. Bu sebeple kuru dönem beslemesi ve ani VKS değişiminin önlenmesi önem arz etmektedir (Cameron et al., 1998; Wisnieski et al., 2019). Erken kuru dönemde aşırı beslenen (Laktasyon için gerekli net enerjinin %150'si) süt sığırlarının, normal beslenen (Laktasyon için gerekli net enerjinin %100'ü) süt sığırlarına göre postpartum NEFA düzeylerinin daha yüksek olduğu ve kuru madde alımının daha düşük olduğu bildirilmektedir (Dann et al., 2006). Erken kuru dönemde düşük enerjili rasyon ve geç kuru dönemde orta düzey enerjili rasyon ile beslenen sığırların, erken kuru dönemde yüksek enerjili rasyon ve geç kuru dönemde orta düzey enerjili rasyon ile beslenen sığırlara göre postpartum süreçte BHBA ve NEFA düzeyleri önemli ölçüde düşük bulunmuştur (Mann et al., 2015).

Geçmişten günümüze kuru dönemde besleme ve kuru dönem süresinin; laktasyon ortalamasına, metabolik profile, involüsyon sürecine ve kolostrum kalitesine etkisi üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır (Chen et al., 2015; Sørensen and Enevoldsen, 1991; Steeneveld et al., 2013). Araştırmalar, genellikle kuru dönem süresinin kısaltılmasının gelecek laktasyonda süt verim kayıplarına sebep olduğunu göstermektedir (Atashi et al., 2013; Bernier-Dodier et al., 2011; Watters et al., 2008). Ancak bazı araştırmacılar genetik seleksiyon çalışmaları sonucunda geçmişten günümüze süt sığırlarında yıllık laktasyon ortalamasının (>10 ton) artması sebebiyle

kuru dönem süresinin kısaltılması üzerine çalışmaktadır (Annen et al., 2004; Gulay et al., 2003; Santschi and Lefebvre, 2014). Yüksek verimli süt sığırlarında yapılan (kuruya çıkarma süt verimi ≥ 20 litre), rasyon enerji düzeyinin ve kuru dönem süresinin metabolik profil, süt verimi, kolostrum kalitesi üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, birinci grup; 8 haftalık kuru dönem süresinin ilk 29 günü düşük enerjili rasyonla, son 27 günü orta düzeyde enerjili rasyonla, ikinci grup 28 günlük kuru dönem süresinde yüksek enerjili rasyonla, 3. grup ise kuru dönem olmaksızın yüksek enerjili laktasyon rasyonu ile beslenmiştir. Sonuçlara bakıldığında; kuru dönem süresinin kısaltılmasının ve kuru dönem uygulaması yapılmamasının sonraki laktasyonda süt verimini ve kolostrum IgG oranını azalttığı gözlemlenirken, VKS üzerinde olumlu etkisinin olduğunu bildirilmektedir. Hatta kuru dönem uygulaması yapılmayan 3. gruba ait sığırlarda postpartum enerji dengesinin diğer gruplara göre daha iyi olduğu, serum NEFA düzeylerinin diğer gruplara göre daha düşük seyrettiği belirtilmektedir. Ancak metabolik profildeki bu iyileşmenin süt verimindeki düşüşten kaynaklanabileceği de bildirilmektedir (Rastani et al., 2005). Bu konudaki diğer çalışmalarda da benzer görüşler kaydedilmiştir (Gulay et al., 2003; Kok et al., 2019; Santschi et al., 2011; Van Kneegsel et al., 2014). Sonuç olarak, erken laktasyon dönemindeki süt sığırlarının enerji dengesini ve reproduktif verimini iyileştirmek için kuru dönemin kısaltılması bir yönetim stratejisi olarak önerilmektedir (Grummer, 2007; Gümen et al., 2005; Gümen et al., 2011; Kok et al., 2017). Ancak, kısa kuru dönemli (<30 gün) sığırlar, geleneksel kuru dönemli (60 gün) sığırlara göre 1,4 kg/gün daha az süt üretmektedir ve bir sonraki laktasyonda ortalama %4,5 süt verimi kaybı yaşamaktadır. Kuru dönem atlandığında ise geleneksel kuru dönemdeki sığırlara göre süt verimi 5,9 kg/gün azalmaktadır ve laktasyonda ortalama %19,1 süt verimi kaybı görülmektedir (Steeneveld et al., 2014). İşletme bazında ekonomik olarak bakıldığında kuru dönemin kısaltılması (35 gün); doğuma ortalama 2 ay kala günlük süt verimi 20 L üzerinde olan ineklerde uygulanabilir bir yöntem olarak görülebilir, ancak süt verimi 10 L altında olan ineklerin konvansiyonel kuru dönem süresinde kuruya çıkarılmaları gerekmektedir. Hayvan refahı ve işletmenin iş yükü açısından bakıldığında, erken kuru dönem, geçiş dönemi, doğum öncesi ve sonrasında rasyon ve padok değişimleri nedeniyle sosyal-çevresel stres faktörleri ve iş gücü gibi etkenlerin bir kısmının, kuru dönem süresinin kısaltılması ile elimine edilebileceği düşünülmektedir (Steeneveld et al., 2013). Ancak yapılan bir çalışmada, optimal kuru dönem uzunluğunun 46-67 gün arasında olması gerektiği, çok kısa ve çok uzun kuru dönem süresinin, süt sığırlarında

ekonomik karlılığı azalttığı bildirilmektedir (Japheth et al., 2016). Bununla birlikte gelecek laktasyondaki meme sağlığı ve süt verimi bakımından kuru dönemin gerekliliği savunulmaktadır (Japheth et al., 2016; Pezeshki et al., 2010). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1997-2004 yılları arasında, kuru dönem süresinin ömür boyu verimliliğe etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 30 günden az ve 70 günden fazla olan kuru dönem sürelerinin ekonomik kayba neden olduğu bildirilmiştir (Kuhn et al., 2006). Laktasyon sürecinde meme epitel hücrelerinin sayısı; laktasyon sonunda, başlangıçtaki mevcut sayısının %50'sine gerilemektedir. Süt üretim yeteneğini kaybetmiş meme epitel hücrelerinin rejenerasyonu, sonraki laktasyonda süt veriminin üst seviyelere çıkabilmesi için gereklidir (Parés i Riera, 2017; Watters et al., 2008). Geleneksel kuru dönem prosedürü (60 gün) ve atlanan kuru dönem uygulamasının meme salgı epitel hücreleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada prepartum 7. günde meme bezleri üzerinde yapılan histolojik incelemede; geleneksel kuru dönem uygulaması yapılan gruptaki sığırların meme bezlerindeki sekretorik hücre oranı %98 iken, kuru dönem uygulaması yapılmayan grupta bu oranının %62 olduğu belirtilmektedir (Capuco et al., 1997). Meme bezinde epitel rejenerasyonu, sağlıklı bir meme bezi involüsyon süreci ile mümkün olmaktadır (Kok et al., 2021). Kuruya çıkarma sırasında yüksek süt verimli sığırlarda (≥ 20 L) süt sızıntısı sorunları görülmektedir. Bu durum meme başı keratin plağın oluşamamasına, dolayısıyla meme başından patojen mikroorganizmaların girişine zemin hazırlamaktadır (Bachmann et al., 2017). Ayrıca involüsyonun gecikmesiyle birlikte meme içi lökositlerinin fonksiyonu azalmaktadır ve mastitis riski artmaktadır (Vilar and Rajala-Schultz, 2020).

Kuru dönemde, uzun etkili meme içi antibiyotik (Genel ya da selektif), meme kaplayıcısı (*teat dipping*) ve meme başı tıkaçı (*teat sealing*) gibi uygulamaların mastitis insidensini azalttığı bilinmektedir (Bradley and Green, 2004; ElAshmawy et al., 2022; Öney vd., 2023). Bu dönemde uygulanan antibiyotikler daha uzun süre ve yoğunlukta meme içinde kalarak involü olan meme bezine iyi geçebilmektedir. Ancak kuru dönem süresinin kısaltıldığı (<35 gün) prosedürlerde antibiyotiklerin kullanımında, sütte kalıntı riski bulunmaktadır (Cengiz, 2009; ElAshmawy et al., 2022). Antibiyotikler, insan ve hayvanların sağlığını ve refahını koruyan önemli ilaçlardır; ancak yanlış kullanımları, dirençli bakteri suşlarının gelişmesine yol açmaktadır (El-Sayed and Kamel, 2021; Yarsan, 2018).

Kuru dönem, meme bezinin yeni enfeksiyonlara karşı en duyarlı olduğu dönemdir (Çolak vd., 2007). Kuru dönemde temel amaç; kuru döneme geçişte laktasyondan köken alan subklinik seyreden mastitis olgularını tedavi etmek, yeni enfeksiyon oluşumunu engelleyerek meme sağlığını korumak, doğum sırasında ve postpartum süreçte görülebilecek metabolik hastalıkları ve beslenme bozukluklarını en aza indirmek, doğum sonrası maksimum kuru madde tüketimini sağlayarak süt verimini arzu edilen seviyelere çıkarmaktır (Kurt vd., 2019; Tanör, 1997; Van Kneegsel et al., 2013). Bu amaçla meme sağlığı açısından işletmeye uygun kuruya çıkarma protokolleri uygulanmalıdır. Ardından genel sağlık ve çevre hijyeninin korunması uygulamalarının titizlikle yürütülmesi gerekmektedir. Mastitis ile meme başındaki bakteri yükü pozitif korelasyona sahiptir. Hayvan üzerindeki dışkı kontaminasyonunun derecesi arttıkça koliform mastitis insidensinin arttığı da bilinmektedir (Cook, 2002). Meme ve bacak üzerindeki dışkı kontaminasyonunu puanlama yöntemiyle değerlendiren vücut hijyen skoru ile bireysel SHS, tank sütü SHS ve sütteki patojen mikroorganizmaların prevalansı önemli ölçüde ilişkilendirilmektedir (Aytekin vd., 2021). Meme hijyen skoru 3 ve 4 olan sığırların, hijyen skoru 1 ve 2 olan sığırlara kıyasla süt numunelerinden izole edilen majör patojenlere sahip olma olasılığı 1,5 kat daha fazla bulunmuştur (Schreiner and Ruegg, 2003).

1.3. Kuru Dönem ve Mastitis Arasındaki İlişki

Mastitis, travmatik ve/veya enfektif nedenlerle meme dokusunda meydana gelen klinik ya da subklinik seyreden bir hastalıktır. Meme dokusunun fizyolojik fonksiyonunu bozarak süt kalitesinin düşmesine, tedavi masraflarına, ölümlere, sürüden çıkarmalara yol açarak ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Heringstad et al., 2000; Hertl et al., 2018). Ekonomik kayıpların tamamı göz önünde bulundurulduğunda, mastitise bağlı üretim kayıpları oranının %38 olduğu belirtilmektedir (Bradley, 2002). Etiyolojisinde büyük oranda çevresel ve bulaşıcı patojen mikroorganizmalar rol oynamaktadır. İnsidensi; mevsim (Riekerink et al., 2007), altlık yönetimi, sağımlı hijyeni, beslenme, laktasyon dönemi ve süt verimi gibi çok sayıda faktörün etkisi altındadır (Peeler et al., 2000; Ruegg, 2017). Özellikle kuru dönem ve geçiş döneminde meme dokusunda şekillenen fizyolojik süreçler sebebiyle mastitis insidensi artmaktadır (Oliver and Mitchell, 1983). Ayrıca kuru döneme geçişte, mevcut laktasyondan köken alan subklinik seyirli mastitis olgularının da kuru dönem ve geçiş dönemindeki mastitis olgularından sorumlu olduğu bilinmektedir

(Green et al., 2002). Özellikle erken kuru dönem yani laktasyonun sonlandırılmasından sonra aktif involüsyon sürecinin tamamlandığı kuru dönemin ilk üç haftası ve kolostrogenezis dönemi olan kuru dönemin son 15 günlük sürecinde meme dokusu yeni enfeksiyonlara karşı oldukça duyarlıdır (Cousins et al., 1980). Bunun altında yatan en önemli faktör kuru döneme geçişte meme dokusunda üretilmeye devam eden sütün meme içi basıncı arttırmasıdır. Buna bağlı olarak meydana gelen süt sızıntıları sebebiyle meme başında keratin plak yapısının şekillenememesi ya da geç şekillenmesi sebebiyle meme başı kanalı açık kalmakta ve açık kalan meme başından mikroorganizmaların memeye girişi engellenememektedir (Kireççi ve Çolak, 2002). Bu durum özellikle yüksek süt verimli sığırlarda kuru dönem başında ciddi bir problemdir. Kuruya çıkarma sırasında süt verimi 21 kg/gün ve üzerinde olan sığırlarda süt sızıntısı ile karşılaşma ihtimali, daha düşük verimli sığırlara göre 1,8 kat daha yüksek bulunmuştur (Dingwell et al., 2004). Bu konudaki başka bir çalışmada kuruya çıkarma sırasında mevcut süt verimi 18 kg'ın üzerinde olan sığırlarda, süt verimindeki her 4,5 kg'lık artışın, süt sızıntısı olasılığını 2,1 kat artırdığı bildirilmiştir (Gott et al., 2016). Ayrıca, yapılan bir çalışmada kuruya çıkarma sürecinde süt sızıntı sorunu yaşayan ineklerin, süt sızıntı sorunu yaşamayan ineklere göre yeni meme içi enfeksiyon gelişme riskinin 6,1 kat daha yüksek olduğu ve postpartum süreçte klinik mastitise yakalanma riskinin 4 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (Schukken et al., 1993). Aynı zamanda kuruya çıkarmadan önceki süt verimi 12,5 kg ve üzerinde olduğunda, süt verimindeki her 5 kg'lık artışın, doğum sonrası yeni meme içi enfeksiyon gelişme olasılığını %77 oranında artırdığı bildirilmektedir (Rajala-Schultz et al., 2005).

Süt sızıntısının kuru dönemde yeni meme içi enfeksiyon gelişimini artırdığı göz önünde bulundurulduğunda; kuruya çıkarma sırasında süt üretimini sınırlayan/azaltan uygulamaların tercih edilmesi yeni meme içi enfeksiyon gelişimini önlemek açısından tercih edilebilecek bir uygulama gibi görünmektedir (Zobel et al., 2013). Öte yandan meme bezinde süt birikimin olması, bağışıklık faktörlerinin düşük konsantrasyonda olmasına ve meme bezinin mikroorganizmaların üremesi için çok uygun bir ortam haline gelmesine neden olmaktadır (Ollier et al., 2013). İnvolüsyon süreci tamamlandığında meme bezinde laktoferrin (LF) konsantrasyonun artması, yağ ve kazein oranının azalması ile fagositik hücrelerin aktivasyonun artması sebebiyle meme bezi mastitise karşı dirençli hale gelmektedir (Dallard et al., 2007). Erken kuru döneme

benzer şekilde kolostrogenesis döneminde de süt sentezinin yeniden başlaması, bağışıklık hücrelerinin konsantrasyonunun düşmesi (Paape et al., 2002), keratin plak yapısının bozulması sebebiyle meme bezi tekrar yeni enfeksiyonlara karşı duyarlı hale gelmektedir. Keratin plak, patojenlerin girişine karşı fiziksel bir bariyer oluşturmakla birlikte, keratinde bulunan yağ asitleri (miristik asit, palmitoleik asit ve linoleik asit) bakteriyostatik etkileri sayesinde bakterilerin üremesini engeller. Ayrıca keratin plağın yapısındaki katyonik proteinler, patojen etkenlere elektrostatik olarak bağlanabilir, bakteri hücre duvarının yapısını değiştirebilir ve onları ozmotik basınca karşı daha duyarlı hale getirebilir (Paulrud, 2005; Sordillo and Streicher, 2002) .

Kuru dönem, sağımın olmadığı bir süreç olması sebebiyle de kuruya çıkarılan sığırların gözden uzak olduğu ve meme sağlığının ihmal edildiği bir dönemdir. Mastitis insidensinde bu denli öneme sahip bir sürecin ciddiye alınması ve iyi yönetilmesi gerekmektedir (Bradley and Green, 2004). Özellikle altlık materyali, çevre, yem ve su hijyeni konusuna dikkat edilmelidir. Meme başının dışkı ile kontaminasyonu çevresel patojenlerin neden olduğu koliform mastitis bakımından önem arz etmektedir (Hogan and Smith, 2003; Smith et al., 1985a; Wilson and González, 2003). Çevresel bakteriyel etkenler (*E. coli*, *S. uberis*, *S. dysgalactiae*, *Klebsiella spp.*) kuru dönem başında ve geçiş döneminde mastitise neden olurken, bulaşıcı etkenlerin (*S. agalactiae*, *S. aureus*, *Mycoplasma spp.*) laktasyon dönemi ile ilişkili olması sebebiyle kuru dönem başında mastitise neden olduğu bilinmektedir. Bu etkenlerin sekretorik dokulara ve hücre içine kolonize olması mücadeleyi zorlaştırmaktadır. Bu sebeple sağımçıların bilinçlendirilmesi, sağım başlıklarının dezenfeksiyonu, bakımı ve sağım hijyeni konularına önem verilmesi gerekmektedir (Kurt vd., 2019). Sağım makinelerinin basıncındaki artışa, hatalı ve kör sağıma bağlı olarak meme başında hiperkeratozis meydana gelmektedir. Patojen mikroorganizmalar meme başında oluşan çatlaklara kolaylıkla kolonize olmaktadır. Hem meme başı hiperkeratozisi hem de meme başı kontaminasyonu klinik mastitisin önemli sebeplerinden biri olarak gösterilmektedir (Breen et al., 2009). Birçok araştırmacı mastitisin korunulması gereken bir hastalık olduğunu belirtmektedir (Huxley et al., 2002; Miller et al., 1993; Pyörälä, 2002; Smith et al., 1985b).

Mevcut enfeksiyonların tedavisi ve yeni meme içi enfeksiyon gelişimini önlemek amacıyla kuruya çıkarma sırasında uzun etkili ve yüksek konsantrasyonlu meme içi antibiyotikler yaygın olarak kullanılmaktadır (LeBlanc et al., 2006; Niemi et

al., 2021). Ancak uzun etkili kuru dönem antibiyotiklerinin, kuru dönemin sonlarında etkinliğinin azaldığı hatta ortadan kalktığı ve kolostrogenезis ile ilişkili kuru dönemin son bir haftalık döneminde yeni enfeksiyon oluşumuna engel olamadığı belirtilmektedir (Cengiz, 2010; Todhunter et al., 1995). Ayrıca son yıllarda ciddi bir sorun haline gelen antibiyotik dirençliliği konusu önem arz etmektedir. Bu sebeple, antibiyotik kullanımını sınırlamaya yönelik alternatif uygulamalara ihtiyaç duyulmaktadır (El-Sayed and Kamel, 2021; Gomes and Henriques, 2016; Tenhagen et al., 2006). Araştırmacılar, sürü bazında genel kuru dönem tedavisi uygulamak yerine selektif kuru dönem tedavisini önermektedir. Bu uygulama, somatik hücre sayımı ya da Kaliforniya Mastitis Test (CMT) sonucunda enfekte olduğu tespit edilen meme loblarına antibiyotik uygulamasını ifade etmektedir (Vanhoudt et al., 2018). Bu uygulamaya ek olarak meme başı tıkaçının antibiyotik ile kombine şekilde kullanımı da söz konusudur. Enfekte olmayan meme loblarına (SHS <200.000) ise tek başına meme tıkaçı uygulaması önerilmektedir. Kombine uygulamaların maliyeti artırması sebebiyle farklı görüşler ortaya atılsa da mastitis insidensini azaltmak konusunda etkili bir yöntem olduğu belirtilmektedir (Capel, 2022; Krattley-Roodenburg et al., 2021; McCubbin et al., 2022; McParland et al., 2019; Scherpenzeel et al., 2018). Ancak, kuruya çıkarılan sığırların neredeyse dörtte birinin meme başı kanalının kuruya çıkarmadan 6 hafta sonra dahi açık kaldığı ve meme başı kanalı kaplayıcıları kullanılmasına rağmen kuru dönemde süt sızıntısının önüne geçilemediği ve yeni meme enfeksiyonu gelişmesinin mümkün olduğunu belirtilmektedir (Dingwell et al., 2004).

1.4. Süt Sığırlarında Kuruya Çıkarma ve Laktasyonun Sonlandırılması

Süt sığırlarında doğumdan 45-60 gün önce laktasyon sürecinin sonlandırılmasına ve bu amaçla yapılan uygulamaların bütününe kuruya çıkarma denir. Bu uygulamaların temelinde sağımın kesilmesi ve rasyon değişikliği vardır. Yapılan uygulamalar, sığırlarda fizyolojik ve anatomik değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikler, rumen florasının rasyon değişikliğine adaptasyonunu ve sağımın kesilmesiyle meme bezinde üretilen sütün geri emilimini içermektedir. Meme dokusunun süt depolama kapasitesinin, sağımdan sonraki 24-40 saate kadar devam ettiği tespit edilmiştir (Davis et al., 1998). Bu noktada mevcut süt verimi, kuruya çıkarma prosedüründe etkili rol oynamaktadır (Dingwell et al., 2001). Kuruya çıkarmada, temel olarak aralıklı sağım ve ani kuruya çıkarma yöntemleri sütçü

işletmelerde uygulanmaktadır. Süt sığırlarını kuru döneme hazırlamak için çeşitli kuruya çıkarma uygulamaları ülkeler arasında, sürüler arasında ve hatta bazen sürü içindeki sığırlar arasında dahi büyük farklılıklar göstermektedir. Ani kuruya çıkarma dünya çapında yaygın bir yöntem olmakla birlikte, ABD'deki süt çiftliklerinin %74'ünde, Almanya'daki çiftliklerin %73'ünde ve İskoçya'daki çiftliklerin %83'ünde bu yöntem tercih edilmektedir (Vilar et al., 2018). Sürü yönetimi açısından bakıldığında, özellikle yıl boyunca buzağılayan büyük sürülerde ani kuruya çıkarma uygulanması nispeten kolaydır, çünkü büyük sürülerde, potansiyel olarak yüzlerce sığırın çok kısa bir süre içinde kuruya çıkarılması gerektiğinde, aralıklı sağım yöntemi böyle bir süreç için işgücü bakımından zor olmaktadır. Bununla birlikte aralıklı sağım yöntemi bazı ülkelerde sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle Finlandiya'da çiftçilerin %96'sı aralıklı sağım yöntemini uygulamaktadır. Ayrıca İsveç Süt Ürünleri Derneği, yüksek süt verimli sığırlarda (> 25 kg), beş günlük aralıklı sağım protokolü önermektedir (Vilar and Rajala-Schultz, 2020). Aynı zamanda bu yöntemlere ek olarak, kuruya çıkarmadan önceki bir haftalık süreçte düşük enerjili rasyona geçiş, yem kısıtlaması ya da sadece saman ile besleme, kuruya çıkarma sırasında meme içi antibiyotik, meme başı kanalı kaplayıcıları ve grup (padok) değişikliği uygulamaları da yapılmaktadır (Zobel et al., 2013). Ayrıca son zamanlarda, yüksek verimli süt sığırlarında kuruya çıkarma sırasında yaşanan artan meme basıncı ve süt sızıntısı gibi sorunlara yönelik meme içi kazein hidrolizat uygulaması, oral asidojenik mineral bolusları, bitkisel ürünler ve PRL inhibitörleri gibi farmasötik müdahaleler de incelenmiştir (Boutinaud et al., 2016; Maynou et al., 2018; Ollier et al., 2014; Shamay et al., 2003).

Kuru döneme geçiş sürecinde meme bezi, sağımın kesilmesi ya da sağım sıklığının azaltılması ile aktif involüsyon sürecine girmektedir (Capuco and Akers, 1999). Sağım sonlandırıldıktan sonra ya da iki sağım arasındaki süre 16 saati geçtikten sonra meme içi basıncın artması sonucunda PRL salınımının ve süt sentezinin azaldığı öne sürülmektedir (Vilar and Rajala-Schultz, 2020). Ancak süt üretimi devam etmektedir. Sağımın sonlandırılması sonucunda meme bezinde üretilmeye devam eden süt, meme içi basıncın artmasına neden olmaktadır. Bu durum sütün yeniden emilmesini ve meme salgı epitel hücrelerinin gerilemesini tetiklemektedir. Sütte bulunan, laktasyon geri bildirim inhibitörü (Feedback inhibitor of lactation: FIL) olan bir protein, geç laktasyonda ve kuru dönemde artmaktadır. Laktasyon geri bildirim

inhibitörü, alveoler epitel hücrelerinden süt sekresyonunu bloke ederek süt üretimini kısıtlamaktadır (Peaker and Wilde, 1996). Aynı zamanda laktasyonun sonunda ve involüsyon sırasında meme epitel hücrelerinin apoptozu üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir (Odensten et al., 2005). Ayrıca matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), meme serum amiloid A3 (M-SAA3) gibi çeşitli proteazların aktivasyonu ile meme epitel hücrelerinden süt bileşenlerinin (Laktoz ve kazein) sentezi azalmakta, buna bağlı olarak süt sekresyonun bileşiminde değişiklikler meydana gelmektedir (Parés i Riera, 2017; Zhao et al., 2019). Meme bezindeki epitel hücreleri arasındaki geçirgenlik artarak kan-süt bariyeri madde geçişine izin verir. Bu nedenle, involüsyon sırasında lökositler, LF (Newman et al., 2009), lizozim, kompleman faktörleri ve Ig'ler (Lacy-Hulbert et al., 1999) gibi doğal koruyucu faktörlerin sütteki düzeyi artar. Bununla birlikte meme bezi bakteriyel üreme için elverişsiz hale gelir (Hurley, 1989; Oliver and Sordillo, 1989). Bu faktörler, meme bezinde aktif involüsyon sürecini (16-28 gün) başlatmaktadır. Aktif involüsyon süreci tamamlandığında meme bezi bakteriyel enfeksiyonlara karşı dirençli hale gelmektedir. Ancak erken kuru dönemde meme bezi yeni enfeksiyonlara karşı oldukça duyarlıdır. Kuruya çıkarma sonrasında memedeki artan süt hacmi sebebiyle, bağışıklık sistemi elemanlarının (fagositik hücreler, lenfositler, Ig'ler ve LF) meme bezindeki düzeyin artışı yavaş gerçekleşmektedir. İnvolüsyon süreci ilerledikçe bağışıklık sistemi elemanlarının düzeyide hızlı bir şekilde artmaktadır (Eberhart, 1986; Zhao et al., 2019). Farklı bir yaklaşımla değerlendirecek olursak, kuruya çıkarma sırasında süt üretiminin azaltılması, bağışıklık sistem elemanlarının meme bezindeki düzeylerinin artmasını sağlayabilecektir (Dingwell et al., 2001).

Süt sığırlarında meme bezi involüsyon süreci üç aşamada incelenmektedir. Ortalama 60 günlük kuru dönem sürecinde; ilk aşama sağımın kesilmesinden sonraki iki gün içinde başlayan ortalama 21 gün süren aktif involüsyon sürecidir. İkinci aşama, ortalama 18 günlük dinlenme dönemidir. Üçüncü aşama ise meme bezinde laktogenezis ve kolostrogenezis sürecinin başladığı ortalama 15 günlük laktasyona hazırlık dönemidir (Hurley, 1989; Oliver and Sordillo, 1989; Zhao et al., 2019). Meme bezi, sağımın sonlandırılması ile başlayan aktif involüsyon dönemi ve kolostrogenezis döneminde (Kuru dönem başlangıcında ve sonunda) yeni meme içi enfeksiyonlara karşı oldukça duyarlıdır. Kuruya çıkarma sürecinde; süt üretiminin devam etmesi, yüksek süt verimi (>20 L), meme başı hiperkeratozis varlığı ve meme başı

kontaminasyonu gibi faktörler enfeksiyon riskini etkilemektedir. Özellikle kuru döneme geçişte 20 kg/gün ve üzerinde süt üreten sığırlarda, kuruya çıkarma sürecinde yaşanan sorunlar önem arz etmektedir (Boutinaud et al., 2016; Dingwell et al., 2004; Rajala-Schultz et al., 2005). İnvölüsyon sürecinin başlarında üretilmeye devam eden sütün meme alveolleri, meme sisternası ve meme başı kanalında birikmesi meme içi basıncın artmasına neden olmaktadır (Oliver and Sordillo, 1989). Meme içi basıncın artması hayvanda rahatsızlık ve ağrı semptomlarının yanı sıra meme kanalını kapalı tutan keratin plak yapısının bozulmasına ve meme başından süt sızmasına neden olmaktadır. Bu durum açık kalan meme başından mikroorganizmaların girişine zemin hazırlayarak yeni meme içi enfeksiyonların oluşumunu tetiklemektedir (Bach et al., 2015).

1.4.1. Ani Kuruya Çıkarma Yöntemi

Günlük sağımın belirli bir günde, beklenen buzağılama tarihine ve hedeflenen kuru dönem uzunluğuna bağlı olarak sonlandırılmasına ani kuruya çıkarma denir (Gott et al., 2016). Süt sığırlarında, işletmeye uygun kuruya çıkarma yöntemine karar verirken dikkate alınması gereken faktörlerin başında sürü büyüklüğü, süt verimi, yöntemin hayvan üzerindeki etkileri ve kuruya çıkarmak için gerekli olan süre gelir (Abou-Saleh et al., 2017). Büyük sürülerde çok sayıda hayvanın aynı anda kuruya çıkarılması, seçilen yönteme bağlı olarak; kuruya çıkarma öncesinde hayvanların seçimi, padok değişimi, rasyon değişimi, sağım prosedürünün değişmesi gibi ilave uygulamaları beraberinde getirebileceği için iş gücü ve zaman kaybına yol açabilir. Ani kuruya çıkarma yöntemi ile bunların önüne geçilebilir (Barkema et al., 2015; Rajala-Schultz et al., 2018; Vilar and Rajala-Schultz, 2020). Ayrıca aralıklı sağım ve tam olmayan sağım uygulamalarında sütteki laktoz, kazein ve yağ düzeyleri değişmekte, bu durum sütün kalitesini olumsuz etkilemektedir (Wheelock et al., 1965). Ancak, ani kuruya çıkarma yönteminde, kuruya çıkarma anındaki süt verimi ve geçiş dönemindeki mastitis riski arasında pozitif bir korelasyon vardır (Natzke et al., 1975). Yüksek süt verimli sığırlarda geç laktasyonda 25-30 kg/gün süt verimi bulunması, kuruya çıkarma sürecinde sorun oluşturmaktadır (Stefanon et al., 2002). Bu durumda kuruya çıkarılan ineklerde, meme içi basınç artışına bağlı huzursuzluk/ağrı semptomları ve süt sızıntısı nedeniyle şekillenen mastitisler ile sıklıkla karşılaşmaktadır (Odensten et al., 2005). Bunun yanında, artan meme içi basıncına bağlı ağrı ve rahatsızlığın bir göstergesi olarak sığırlarda yatma davranışının azaldığı

(Chapinal et al., 2014); yüksek süt verimli sığırlarda, fekal glukokortikoid ve plazma kortizol seviyelerinde artış şekillendiği de bildirilmiştir (Bertulat et al., 2013; Hernández-Castellano et al., 2023).

Bu olumsuzlukların önüne geçmek için kuruya çıkarmadan önce süt veriminin 10 kg/gün'ün altına düşürülmesi önerilmektedir (Newman et al., 2010). Öte yandan, kuruya çıkarma yöntemlerinin hepsinde erken kuru dönemde memelerde süt kalmaktadır ve bu bakteriyel üreme için uygun bir ortam oluşturması sebebiyle yeni meme içi enfeksiyon riskinde artışa yol açmaktadır (Rajala-Schultz et al., 2005). Bu sebeple kuru dönem antibiyotik tedavileri yaygın olarak kullanılmaktadır (Niemi, 2022). Süt sızıntısı sorunu için ve meme başı keratin plak yapısının şekillenme sürecinin uzaması sorununa yönelik meme başı tıkaçı uygulaması yapılmaktadır. Uygulamalar kuruya çıkarma sırasında antibiyotik ile kombine ya da tek başına yapılmaktadır. Çalışmalar kuru dönem kaynaklı yeni mastitis olgularından korunmada faydalı olduğu göstermektedir (Çizmecı vd., 2019; Öney vd., 2023). Kuru döneme geçişte uzun etkili antibiyotik kullanımının yaygınlaşmasına bağlı olarak ani kuruya çıkarma yöntemi daha çok tercih edilmeye başlamıştır (Zobel et al., 2013). Kuzey Amerika'daki birçok bölgede ve çoğu Avrupa ülkesinde ani kuruya çıkarma yönteminin tercih edildiği bildirilmektedir (Newman et al., 2010). Bu yöntem diğer yöntemlere göre pratik ve çok sayıda hayvana kısa sürede uygulanabilir olması nedeniyle tercih edilmektedir. Fakat beraberinde getirdiği meme içi basıncın artması, süt sızıntısı ve mastitis riskinin artması gibi olumsuz etkileri hem hayvan refahı hem de işletmenin çıkarları açısından önem arz etmektedir. Bu bağlamda ani kuruya çıkarma sırasında süt sekresyonunu azaltmak amacıyla PRL inhibitörleri ve meme içi kazein hidrolizat kullanılabilir. Bu uygulamaların meme içi basıncını düşürmede, süt sızıntısını azaltmada, yatma davranışlarını devam ettirmede, mastitis insidensini azaltma üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir (Boutinaud et al., 2017; Britten et al., 2021; Franchi et al., 2021; Shoshani and van Straten, 2022).

1.4.2. Tam Olmayan Sağım Yöntemi

Yüksek verimli süt sığırlarında ani kuruya çıkarma sırasında artan meme içi basıncına bağlı şekillenen süt sızıntısı, bir sorun olarak, mastitis riskini arttırmaktadır (Rovai et al., 2007). Bu nedenle süt üretiminin kuruya çıkarmadan önce azaltılması ve meme bezi involüsyonunun hızlandırılması hayvan sağlığı ve refahı için önemlidir (Martin et al., 2020). Bu amaçla, PRL salınımını engelleyen dopamin agonistleri,

meme içi kazein hidrolizatları, kitosan hidrojenleri ve geçici metabolik asidogenezi uyaran asidojenik mineral boluslarının kullanıldıkları çalışmalar yapılmıştır. Sonuçlar faydalı olsa da bahsi geçen ürünler ticari olarak kolaylıkla temin edilememektedir (Bach et al., 2022).

Kuruya çıkarma öncesinde süt veriminin düşürülmesi için sağım sıklığının azaltılması, yem/enerji alımının kısıtlanması veya bunların kombinasyonları uygulanmaktadır (Bushe and Oliver, 1987; Larsen et al., 2021). Ancak yem/enerji düzeyinin aniden düşürülmesi metabolik strese neden olmaktadır. Kuru dönemde sığırların gebeliğin üçüncü trimesterinde olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bu uygulamanın hayvan sağlığı ve refahı açısından bir kere daha düşünülmesi gereklidir (Fujiwara et al., 2018; Jensen et al., 2023; Odensten et al., 2007b). Bu uygulamaların dışında, kuruya çıkarma öncesinde süt üretimini azaltmayı amaçlayan alternatif bir yöntem memeden süten tam olarak boşaltılmamasıdır ki; yöntem eksik sağım ya da tam olmayan sağım olarak isimlendirilir (Albaaj et al., 2018; Kuehn et al., 2019; Penry et al., 2017). Tam olmayan sağımın meme içi basıncında yükselmeye, bakteri faaliyetinde artışa ve süt kalitesinde bozulmaya yol açtığı ve mastitise neden olabileceği belirtilmiştir (Steyn, 1940; Wayne et al., 1933). Bakteriyolojik analiz sonucunda süte üreme olmayan sığırlarda 10 günlük tam olmayan sağım uygulamasının süt veriminde düşmeye sebep olurken mastitis gelişimine sebep olmadığı, ancak bakteriyolojik incelemede süte üreme bulunan sığırlarda aynı uygulama sonrasında mastitis gelişimi gözlemlendiği belirtilmektedir (Schmidt et al., 1964). Sığırlarda laktasyon dönemi başında yapılan çalışmalar, tam olmayan sağım yönteminin serum NEFA ve BHBA düzeylerinin düşmesini sağlayarak metabolik stresi azalttığı görülmüştür (Carbonneau et al., 2012; Lacasse et al., 2018; Morin et al., 2018). Orta dönem laktasyonda, süte %30 eksik sağılan sığırlarda meme epitel hücre aktivitesinin ve sayısının azalarak süt veriminin düştüğü belirlenmiştir (Deacon et al., 2023). Başka bir çalışmada, bir haftanın sonunda; sağım oranı %40 olan grupta 5,3 kg verim düşüşü olurken, sağım oranı %70 olan grupta 1,3 kg verim düşüşü tespit edilmiştir (Albaaj et al., 2018). Robotik sağım yöntemine adapte edilen bir yazılım ile kuruya çıkarmadan 10 gün önce başlanan tam olmayan sağım uygulamasının, ortalama süt üretimini $22,2 \pm 3,4$ kg/gün'den kuruya çıkarma sırasında $10,9 \pm 3,0$ kg/gün'e geriletmediği belirlenmiştir. Bu yöntemin, süt SHS sayısı 100.000 hücre/ml'den düşük, bakteriyolojik inceleme sonucu negatif olan sağlıklı sığırlarda uygulandığı ve meme

sağlığı için olumsuz yan etkiler olmaksızın süt üretiminde etkili bir azalma sağladığı belirtilmektedir. Ancak bu uygulamanın kronik ya da subklinik mastitisli sığırlar üzerindeki etkilerinin farklılık gösterebileceği de bildirilmiştir (Martin, 2020).

1.4.3. Aralıklı Sağım Yöntemi

Aralıklı sağım yöntemi, günlük sağım sayısının kademeli olarak azaltılmasını ifade etmektedir. Temel amaç, süt üretimini azaltmaktır (Gott et al., 2017). Bu yöntemin laktasyonun son haftasında süt üretimini, toplam süt veriminin %22 ila %47'si kadar azalttığı belirtilmektedir (Oliver et al., 1990). Aralıklı sağım ile ani kuruya çıkarma yönteminin karşılaştırıldığı çalışmalar bu bilgiyi desteklemektedir (France et al., 2022; Rajala-Schultz et al., 2018; Zobel et al., 2013). Laktasyonun son haftasında süt verimi, günde bir kez sağılan sığırlarda 23,9 kg/gün'den 14,3 kg/gün'e, aniden kuruya çıkarılan sığırlarda ise 24,7 kg/gün'den 22,7 kg'a düşmüştür (Rajala-Schultz et al., 2018). Günde ortalama 23,8 kg süt verimine sahip sığırlarda üç gün boyunca günde bir kez sağılıp, son sağımdan bir gün önce sağım atlandığında, kuruya çıkarma sırasında süt veriminin 10,9 kg'a düştüğü bildirilmektedir (Zobel et al., 2013). Benzer bir çalışmada beş günlük aralıklı sağım protokolünü takiben, kuruya çıkarma sırasında süt veriminde ortalama 10 kg azalma olduğunu bildirmiştir (Dancy et al., 2019).

Aralıklı sağım uygulanan sığırlarda, sonraki sağıma kadar meme içi basıncın artmasına bağlı süt sızıntıları olmaktadır (Rovai et al., 2007). Bununla birlikte huzursuzluk (vokalizasyon, sağımhaneye gidiş kapısında bekleme) ve yatış sürelerinde azalma gözlenmiştir (O'Driscoll et al., 2011; Österman and Redbo, 2001). Artan meme içi basıncın meme ağrısı ve strese neden olduğu süt verimi; düşük (5,0-11,4 kg/gün), orta (11,5-17,7 kg/gün) ve yüksek (17,8-29,5 kg/gün) sığırlarda plazma kortizol düzeyleri incelenerek ortaya koyulmuştur. Yüksek süt verimli (17,8-29,5 kg/gün) sığırlarda aralıklı sağım uygulamasının orta (11,5-17,7 kg/gün) ve düşük (5,0-11,4 kg/gün) verimli sığırlara göre plazma kortizol düzeylerini önemli ölçüde yükselttiği belirtilmektedir (Odensten et al., 2007a). Yüksek süt verimli sığırlarda erken kuru dönemde karşılaşılan süt sızıntısı konusunda aralıklı sağım ve ani kuruya çıkarma yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; kuruya çıkarmadan önceki sekiz gün boyunca sağım sayısının günde ikiden bire düşürülerek aralıklı sağım yöntemi uygulanan grup ile ani kuruya çıkarma yöntemi uygulanan grup arasında süt sızıntısı insidensi bakımından farklılık olmadığı bildirilmektedir (Tucker et al., 2009). Buna

karşılık, ani kuruya çıkarılan sığırlarda, aralıklı sağım uygulanan sığırlara göre daha yüksek oranda süt sızıntısı görüldüğü bildirilmiştir (Zobel et al., 2013). Başka bir çalışmada, ani kuruya çıkarılan sığırlarda, aralıklı sağımla kuruya çıkarılan sığırlara göre; meme sertliği (%55) ve fekal glukokortikoid düzeyi (%16) daha yüksek bulunurken, süt sızıntısı (%2,4) ve kuru dönemde yeni meme enfeksiyonu gelişme oranı (%37) daha düşük bulunmuştur (Wieland et al., 2023). Kuru döneme geçiş sürecinde sağım sıklığındaki kademeli azalmanın, ani kuruya çıkarmaya göre kuru dönem yeni meme içi enfeksiyonu gelişme oranını azalttığı ileri sürülmektedir (Natzke et al., 1975). Son yıllarda yapılan bir çalışmada, araştırmacılar kuruya çıkarmadan sonra süt sızıntısı insidensinin, yeni kuru dönem meme enfeksiyonları ve postpartum klinik mastitis ile ilişkisini sekiz Avrupa ülkesinde değerlendirmiştir. Laktasyonun son haftasında günlük sağım sayısının azaltılması, kuruya çıkarma sonrası 20 ila 52 saat arasında süt sızıntısı riskini azaltmıştır. Süt sızıntısı olan sığırlarda yeni kuru dönem meme içi enfeksiyonu görülme riski, süt sızdırmayanlardan 1,5 kat; postpartum klinik mastitis gelişme olasılığının ise 2 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir (De Prado-Taranilla et al., 2020). Aralıklı sağım yapılan sığırlarda, ani kuruya çıkarılanlara göre sütte SHS, LF ve IgG'nin kademeli olarak artması söz konusudur. Bu artışın patolojik mikroorganizmalara yanıt olarak şekillenmediği belirtilmektedir. Sütteki bu doğal bağışıklık faktörlerinin yüksek konsantrasyonu aralıklı sağım yapılan sığırlarda mastitis insidensinin daha düşük olmasının nedeni olabileceği düşünülmektedir (Silanikove et al., 2013).

1.4.4. Besleme Stratejileri

Yem kısıtlaması PRL sekresyonunu inhibe etmektedir. Altmış saatlik şiddetli yem kısıtlamasının kan PRL düzeyini %80'den fazla düşürdüğü ve süt veriminde ciddi bir düşüşe neden olduğu bildirilmektedir (Kuhla et al., 2010). Kuruya çıkarma sürecinde sağım sıklığının azaltılması ile eş zamanlı olarak ya da tek başına yem kısıtlaması gibi yöntemler de uygulanmaktadır. Kuruya çıkarma sürecinde kuru madde tüketiminin 16 kg/gün'den 8 kg/gün'e düşürülmesi, süt sızıntısı, meme sertliği ve kuru dönemde yeni meme içi enfeksiyon gelişme oranını azaltmaktadır (Tucker et al., 2009; Watts and Stookey, 2000). Ancak yem kısıtlamasının açlık nedeniyle ve/veya özellikle yüksek süt verimli hayvanlarda meme ağrısı nedeniyle vokalizasyon artışına yol açtığı bilinmektedir (Silanikove et al., 2013; Tucker et al., 2009). Benzer şekilde, kuruya çıkarma sırasında rasyonun sadece saman olarak değiştirilmesinden sonraki ilk

günlerde vokalizasyon sıklığının arttığı ve beslenme sıklığının azaldığı bildirilmiştir. Bu durumun hayvan refahını olumsuz etkilediği görülmektedir (Valizaheh et al., 2008). Kuru döneme geçişte yem kısıtlaması ya da sadece saman ile besleme uygulamalarının, süt verimini hızlı bir şekilde azaltmak için etkili olduğu bilinmektedir (Oliver et al., 1956), ancak besin kaynağındaki bu ani azalma, özellikle yüksek süt verimli ineklerde kan NEFA, BHBA ve kortizol düzeylerinin artmasına ve kan glikoz düzeyinin azalmasına neden olarak NED'e, metabolik strese ve immunsupresyona neden olmaktadır (Agenäs et al., 2003; Barb et al., 1997; Ollier et al., 2014). Bunun sonucunda polimorf nükleer lökositlerin fagositoz kabiliyeti, lenfosit yanıtı ve sitokin salınımı baskılanarak; meme bezi yeni enfeksiyonlara karşı duyarlı hale gelmektedir (Ollier et al., 2016).

Kuruya çıkarma sırasında süt üretimini azaltmak için kuru madde alımını kısıtlamayı amaçlayan bir başka yöntem ise asidojenik mineral boluslarının yem takviyesi olarak kullanılmasıdır. Bu tür boluslar anyonik tuzlar içerir ve geçici bir metabolik asidoza sebep olur. Deneysel bir çalışmada, planlanmış kuruya çıkarma gününden beş gün önce rumene iki bolus koyulmuş, uygulama sonrası ikinci günde süt üretimi yaklaşık 2 kg azalmıştır. Aynı uygulama kuruya çıkarmadan 8-12 saat önce yapıldığında, takip eden 2 gün boyunca meme içi basıncı ve yem tüketimi azalmış, çalışma grubundaki ineklerin yatış süresi kontrol grubundaki ineklere kıyasla günde 85 dk uzamıştır. Ancak yatış süresindeki bu uzama ve yem alınımindaki azalmanın metabolik asidoz ile ilişkili de olabileceği belirtilmektedir (Maynou et al., 2018).

1.4.5. Meme İçi Farmasötik Uygulamalar

Yüksek süt verimli sığırlarda kuruya çıkarma sonrasında artan meme içi basınç nedeniyle şekillenen huzursuzluk ve ağrı semptomları; yatış süresinin kısalması ve vokalizasyon olarak karşımıza çıkmaktadır (Rajala-Schultz et al., 2018). Ayrıca süt sızıntısına bağlı keratin plak yapısının oluşamaması sonucunda patojen mikroorganizmalar meme başından girerek mastitise sebep olmaktadır. Bu semptomlar hayvan refahı ve sağlığı açısından normal olarak kabul edilemez (Dingwell et al., 2004). Ayrıca, sütteki yüksek yağ, kazein ve laktoz düzeyleri bakteriyel üremeyi kolaylaştırır ve bağışıklık hücrelerinin fagositoz kapasitesini sınırlandırır (Sordillo & Nickerson, 1988). Bu sorunlara yönelik bir takım farmasötik ürünler; ani kuruya çıkarma sırasında artan meme içi basıncından kaynaklanan

rahatsızlığı hafifletmek ve memenin savunma sistemini harekete geçirerek mastitise karşı direncini arttırmak amacıyla kullanılmıştır.

1.4.5.1. Meme İçi Kazein Hidrolizat Uygulaması

Meme bezi involüsyonu üzerine yapılan çalışmalarda, keçilerde ve ineklerde aktif involüsyon sürecinin, h-kazeinin N-terminal kısmından aktif peptidi serbest bırakan süt plazmin sistemi tarafından tetiklendiği bildirilmektedir (Shamay et al., 2002; Shamay et al., 2003). Laktasyonun son dönemlerinde ve kuru dönemde süttteki plazminin arttığı, involüsyon sürecinin plazmin ve plazminojen aktivitesi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Politis, 1996). Yani süttteki ana protein olan kazeinin parçalanmasına yol açan enzimatik bir mekanizma ile involüsyon süreci başlamaktadır (Silanikove et al., 2000). Bu bilgiden yola çıkarak, kazein hidrolizatın (CNH) meme içi infüzyonunun, ilk uygulamadan sonraki sekiz saat içinde, meme sekresyonunda LF ve IgG düzeylerini önemli ölçüde arttırarak ana meme patojenlerine karşı belirgin bakterisidal ve bakteriyostatik etkiler oluşturduğu belirtilmektedir (Shamay et al., 2002; Silanikove et al., 2006). Bununla birlikte, kazein hidrolizat uygulamasının subklinik ya da kronik mastitis olgularının tedavisinde de etkili olduğu bildirilmektedir (Barcelos et al., 2021; Silanikove et al., 2005). Başka bir çalışmada, ani kuruya çıkarılan yüksek süt verimli sığırlarda (ortalama 25 kg/gün), kazein hidrolizat uygulamasının meme içi basıncını azalttığı ve uygulama yapılmayanlara göre yatış sürelerini arttığı belirtilmektedir (Leitner et al., 2007). Uygulama şekli bakımından 24 saat aralıklarla üç günlük uygulama ya da üç günlük toplam dozun tek seferde uygulaması söz konusu olmakla birlikte, bu konuda yapılan diğer çalışmalarda da ortak düşünce meme içi CNH uygulamasının süt üretimini azaltarak kuruya çıkarma sürecine katkıda bulunduğu, mastitis insidensini azalttığı yönündedir (Britten et al., 2021; Ponchon et al., 2014; Silanikove et al., 2008). Sonraki laktasyonda CNH'nin süt üretimi üzerinde olumsuz etkilerinin olmadığı belirtilmektedir. Ancak ruhsatlandırılmış herhangi bir ürün bulunmamaktadır. Çalışmalarda kullanılan ürünler laboratuvar ortamında (Shamay et al., 2002)'da tarif edildiği üzere hazırlanmaktadır (Shoshani and van Straten, 2022).

1.4.5.2. Meme İçi Kitosan Hidrojel Uygulaması

Kitosan, doğada selülozdan sonra en bol bulunan ikinci polisakkarit olan kitinin kısmi deasetilasyonu ile elde edilen doğal, biyoyumlu bir polisakkarittir (Rinaudo,

2006). Kitosan, oda sıcaklığında sıvı halde (enjekte edilebilir halde) bulunurken, vücut sıcaklığında biyolojik olarak parçalanabilen bir hidrojel formuna dönüşmektedir (Chenite et al., 2000). Son 20 yıldır ilaç formülasyonlarında kullanılmaktadır. Ayrıca bakteriyostatik, biyoadeziv ve biyoaktif özelliklere de sahiptir. Genel olarak, immün hücreleri aktive ederek ve proinflamatuvar sitokin üretimini hızlandırarak immünmodülatör özellikler göstermektedir (Şenel and McClure, 2004).

Kuru dönemde, kitosan hidrojinin meme içi infüzyonunun involüsyon sürecine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, uygulama sonrası alınan süt örneklerinde; immün düzenleyici genlerin (CXCL8, CCL2, TNF, CD14 ve IL1 β) ekspresyonunun, sıgır serum albümin (BSA), laktat dehidrojenaz (LDH), LF konsantrasyonlarının ve polimorfnükleer nötrofillerin sayısının önemli ölçüde arttığı görülmüştür. Bununla birlikte çalışmada, meme içi infüzyon sonrası ilk 24 saatlik süreçte, meme bezinde hafif düzeyde geçici yangı belirtileri gözlemlendiği ve süt SHS'nin de arttığı bildirilmektedir (Lancôt et al., 2017). Laktoferrin, gram-negatif bakterilerin hücre duvarının yapısını bozarak ve demiri bağlayarak bakteriyostatik etki göstermektedir (Newman et al., 2009). Mastitisli sütte normal serum düzeyinin üzerine çıkan LDH'nin, endotoksinlerin neden olduğu hasarlı meme epitelinden salındığı belirtilmektedir (Symons and Wright, 1974). Bu durumda LDH aktivitesindeki artış, kitosanın meme epiteli üzerinde sitotoksik bir etkisi olduğunu göstermektedir (Lancôt et al., 2017). Somatik hücre sayısındaki artışın patojen mikroorganizmalara karşı bağışıklık tepkisi sırasında olduğu kadar involüsyon sırasında da arttığı belirtilmektedir (Sordillo and Streicher, 2002). Polimorfnükleer nötrofil sayısındaki artışın ise kuru dönemin ilk 3 ila 7 günü sırasında meme bezinde bulunan ana lökosit türleri olduğu bildirilmiştir (Hurley, 1989). Bu bulgular, kitosan hidrojel infüzyonunun doğal bağışıklık tepkisini uyararak meme bezinin involüsyon sürecini hızlandırdığını göstermektedir. Ayrıca, kuru dönem mastitis insidensini azaltabileceği düşünülmektedir (Lancôt et al., 2017).

1.4.6. Bitkisel Uygulamalar

Kuruya çıkarma konusunda bitkisel ürünlerin etkisinin araştırıldığı bilimsel nitelikte literatür çok az sayıdadır. *Aloe* türü bitkilerin, yara iyileştirme, antienflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal ve immünomodülatör etkileri bulunmaktadır (Singab et al., 2015). *Aloe arborescens* liyofilizatının, kuruya çıkarmadan önce 1 hafta boyunca 10 g/gün oral kullanımının kuruya çıkarma sırasında

süt verim düzeyine herhangi bir etkisinin olmadığı, ancak erken laktasyonda kontrol grubuna kıyasla süt verimini artırdığı; postpartum süreçte karaciğer fonksiyonunu iyileştirdiği ve inflamatuvar yanıtı azalttığı ileri sürülmektedir (Cattaneo et al., 2022). Keçilerde adaçayının ve karakafes otunun oral olarak verilmesinin kuruya çıkarmada kullanıldığına ilişkin bir bilgi bulunmaktadır (Lans et al., 2007). *Panax ginseng* ekstraktının kuruya çıkarma sırasında meme içi uygulamasının, uygulama yapılmayan gruba göre histopatolojik inceleme sonucunda; hücre proliferasyonunu inhibe etmeden meme hücresi apoptoz oranını artırdığı bildirilmektedir. Bu uygulamanın involüsyon sürecini hızlandırdığı düşünülmektedir (Dallard et al., 2011). Ayrıca bitkisel uygulamaların subklinik ve/veya klinik mastitis olgularında antibiyotiklerin etkinliğini artırdığı ve antibiyotiklerin uygulama dozunu düşürdüğü bildirilmektedir (Fang et al., 1993).

1.4.7. Kuru Döneme Geçişte Prolaktin İnhibitörlerinin Kullanımı

Prolaktin hormonu, ön hipofiz tarafından salgılanan laktojenik ve mammojenik etkili bir hormondur. Bu etkileri ilk defa 1929 yılında Stricker ve arkadaşları tarafından tavşanlara enjekte edilen hipofiz özütünün meme büyümesini ve laktasyonu indüklemesi üzerine keşfedilmiştir (Riddle et al., 1933). İn vitro çalışmalarda meme epitel hücrelerinin sekretorik hücrelere dönüşümünü ve proliferasyonunu sağladığı, süt proteinin mRNA (Mesajcı Ribonükleik Asit) seviyelerini artırdığı belirtilmektedir (Choi et al., 1988; Groner and Gouilleux, 1995; Liu et al., 2020; Riley et al., 2010; Stiening et al., 2008).

Prolaktin salınımı doğum ile birlikte pik seviyelere çıkmakta, emzirme veya sağım ile indüklenmektedir. Prolaktin salınımı pek çok faktörün etkisi altındadır. Özellikle doğum sonrası süreçte buzağlarıyla birlikte barındırılan sığırlarda, buzağısı ayrı tutulan sığırlara göre PRL seviyesi daha yüksek seyretmektedir (Akers and Lefcourt, 1982). Gün ışığı süresinin, PRL seviyesi ve süt verimine etkisi üzerine yapılan bir çalışmada; kuru dönemde kısa gün periyoduna tabi tutulan sığırların, uzun gün periyoduna tabi tutulan sığırlara göre laktasyondaki süt veriminin daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Serum PRL seviyelerine bakıldığında, kuru dönemde kısa gün periyodu uygulanan sığırlarda serum PRL seviyelerinin uzun gün periyodu uygulanan sığırlara göre daha düşük olduğu belirtilmektedir. Ancak meme bezinden alınan biyopsi sonuçlarına göre PRL reseptörlerinin (PRL-R) ekspresyon seviyelerinin, kısa gün periyodu uygulanan sığırlarda, uzun gün periyodu uygulanan

sığırlara göre önemli ölçüde yüksek bulunduğu belirtilmektedir. Süt verim farklılıklarının PRL-R duyarlılığı ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Auchtung et al., 2005; Velasco et al., 2008). Sağımla indüklenen PRL salınımı, sağım aralığı azaldıkça azalmakta ve sağım aralığı arttıkça artmaktadır. Ayrıca sağım öncesi ön uyarım süresinden etkilenmemektedir (Lacasse and Ollier, 2014). Erken laktasyon döneminde ve süt veriminin pik döneminde ekzojen PRL uygulamalarının süt verimini önemli ölçüde arttırmadığı bildirilmiştir (Plaut et al., 1987; Wall et al., 2006). Bu sonuç, sağımla indüklenen yüksek PRL seviyelerinin, meme bezindeki PRL-R ekzojen PRL'ye duyarsız hale getirdiğini düşündürmektedir (Lollivier et al., 2015). Ayrıca, sağımla indüklenen PRL salınımının laktasyon ilerledikçe azaldığı bildirilmiştir (Koprowski and Tucker, 1973). Bu bilgidен hareketle, laktasyonun orta döneminden sonra, dopamin antagonisti olan domperidon (PRL agonisti) uygulaması yapılan sığırlarda, serum PRL seviyesinin ve süt veriminin kademeli olarak arttığı belirtilmektedir (Lacasse and Ollier, 2015; Tong et al., 2018). Bu çalışmalar, PRL'nin galaktopoetik etkisini desteklemektedir. Aynı zamanda, laktasyon döneminin farklı safhalarında dopamin agonistleri (PRL inhibitörleri) kullanılarak yapılan çalışmalarda, serum PRL seviyelerinin ve süt verimlerinin önemli ölçüde azaldığı görülmüş ve PRL'nin galaktopoetik rolü ortaya koyulmuştur (Caja et al., 2020; Lacasse et al., 2011; Lacasse and Ollier, 2015). Laktasyon dönemindeki süt keçilerinde yapılan çalışmada, 8 gün bromokriptin kullanılması süt üretimini %21 oranında azalttığı, kabergolinin (KAB) tek doz enjeksiyonunun ise sonraki gün süt üretimini %28 oranında azalttığı belirtilmiştir (Lacasse et al., 2019). Laktasyon dönemindeki süt sığırlarında başka bir PRL inhibitörü olan kinagolid 1 mg/gün/inek dozunda dokuz hafta boyunca uygulandığında, uygulamanın son dört haftalık sürecinde süt veriminin kontrol grubundan 5,3 kg/gün daha az olduğu bildirilmiştir (Lacasse et al., 2011). Prolaktin inhibitörlerinin süt üretimini geçici olarak azaltması, yüksek süt verimli sığırların kuru dönem yönetiminde kullanılabileceğini göstermiştir (Lacasse et al., 2019).

Kuru dönemde PRL inhibitörlerinin, meme içi basıncı, süt sızıntısı, meme involüsyonu, mastitis insidensi üzerine etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur (Bertulat et al., 2017; Boutinaud et al., 2017; Boutinaud et al., 2012). Sıralanan etken maddelerin dopamin reseptörlerine olan affiniteleri ve farmakokinetik özellikleri farklılık göstermektedir. Bu durum ilaçların etki ve yan etkilerini şekillendirmektedir. Bromokriptin, geçmişte hiperprolaktinemi, galaktore ve Parkinsonizm tedavisinde

yaygın olarak kullanılan, ergot alkaloidi dopamin D2 reseptörü agonistidir (Holt et al., 2010). Ergot alkaloidleri PRL sentez ve salınımını baskılayarak süt üretimini azaltmaktadır (Akers et al., 1981; Smith et al., 1974). Ergot alkaloidleri doğada, fungal endofit ile enfekte olan çayır otlarında bulunmaktadır. Bu bitkiler ile endofit arasında simbiyotik bir ilişki bulunmaktadır. Endofit, bitkinin kuraklık direncini ve dayanıklılığını artırmaktadır. Bu sebeple meralarda yoğun olarak bulunmaktadır (Gundel et al., 2012). Endofit ile enfekte olan çayır otlarının sığırlar tarafından çokça tüketilmesi süt veriminin düşmesine neden olmaktadır (Aiken and Strickland, 2013). Bu bilgiden yola çıkarak geç laktasyon döneminde olan sığırlarda yapılan 3 gruplu bir çalışmada, bir grubun rasyonuna toplam rasyonun %10'u kadar endofit ile enfekte olan çayır otu, diğer gruba 0,1 mg/kg/gün s.c. bromokriptin enjeksiyonu ve normal rasyon 3 hafta süreyle uygulanmıştır. Bir grup ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda kontrol grubuna kıyasla diğer iki grupta süt verimi önemli ölçüde düşmüştür. Bu sonuç, kuruya çıkarma öncesinde endofit ile enfekte çayır otu ile beslemenin yüksek verimli süt sığırlarında kuru dönem yönetiminde kullanılabileceğini ve mevcut yem kaynaklarının (çayır otu) ekonomik olarak çiftliğe kazanç sağlayacağını göstermektedir (Ransom et al., 2016).

Kinagolid, laktotrof dopamin D2 reseptörlerine spesifik olarak bağlanarak PRL'nin sentezini ve salınımını azaltan sentetik bir bileşiktir (Brownell, 1996; Lacasse et al., 2012). Sığırlarda PRL inhibitörlerinin etkinliğinin araştırıldığı ilk çalışmalarda kullanılan ergot alkaloidi olan bromokriptinin aksine, kinagolidin serotonin reseptörlerine ve α -adrenerjik reseptörlere çok az afinitesi olduğu belirtilmektedir. Ratlarda yapılan çalışmalarda kinagolidin, bromokriptine göre daha az yan etkiye ve daha uzun bir yarı ömre sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca laktasyonu ihhabe etme konusunda bromokriptinden 200 kat daha etkili olduğu belirlenmiştir (Brownell, 1998). Geç laktasyonda, ortalama 20 kg/gün süt üreten Holstein ırkı ineklerde, kuruya çıkarmadan dört gün öncesinden itibaren günde iki kez 2 mg kas içi (k.i.) kinagolid uygulamasının; son sağımda 3,8 kg (kontrol ve kinagolid grupları için sırasıyla 19,3 ve 15,5 kg/gün) süt verim düşüşüne neden olduğu bildirilmektedir (Ollier et al., 2013). Başka bir ergot alkaloidi olan KAB, dopamin D2 reseptörlerine spesifiktir ve reseptörler için yüksek affiniteye sahip, uzun etkili bir PRL inhibitörüdür. İnsan denemelerinde, tek bir dozdan sonra, postpartum süreçte takip edilen kadınlarda 21 gün, hiperprolaktinemili hastalarda ise 14 güne kadar etkili olduğu bildirilmektedir

(Ferrari et al., 1997). Hiperprolaktinemili insanlarda yapılan bir çalışmada, 1 mg dozda haftada iki kez oral KAB uygulamasının, günde 2 kez 2,5 mg 14 günlük oral bromokriptin tedavisinden daha etkili olduğu bildirilmekte, kabergolin ve bromokriptin uygulanan hastaların sırasıyla %58 ve %52 oranında tedavi edildiği aktarılmaktadır (Rains et al., 1995). Kuruya çıkarma sırasında ≥ 18 kg süt üreten Holstein ırkı ineklerde, son sağımdan hemen sonra tek doz 5,6 mg k.i. KAB uygulamasının kontrol grubuna göre meme basıncı ve süt sızıntısında azalmaya neden olduğu belirtilmektedir (Bach et al., 2015). Ayrıca meme sekresyonunda, bakteriyostatik bir protein olan LF düzeyini hızla arttırmaktadır (Boutinaud et al., 2016). Kuru dönem yönetiminde PRL inhibitörlerinin kullanımı, süt sızıntısının azaltılması ve LF düzeyinin artmasını sağlayarak mastitis insidensini de azaltmaktadır. Yapılan bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla, kuru dönemde KAB kullanımının, kuru dönem boyunca ana patojenlerin neden olduğu yeni meme içi enfeksiyon oluşumunu %21 oranında azalttığı belirlenmiştir (Hop et al., 2019).

Kalsiyum, tüm omurgalılar için hayati öneme sahip bir mineraldir. Kas kasılması, nöromuskuler iletim, süt üretimi ve hücrel metabolizmanın kontrolü gibi önemli fizyolojik görevleri vardır (Bonga and Pang, 1991; Hernández-Castellano et al., 2020). Kandaki iyonize Ca seviyesinin azalmasına hipokalsemi denir. Hipokalsemi, kas spazmları, kısmi felç, bilinç kaybı, koma ve ölüme neden olan metabolik bir hastalıktır (Goff, 2008; Venjakob et al., 2017). Süt üretimi ve verimi ile Ca homeostazı arasında çok önemli bir bağlantı söz konusudur. Kuruya çıkarma işlemleri için kullanılan bazı PRL inhibitörlerinin hipokalsemiye yol açabildiğine dair bulgular olmakla birlikte henüz kesinleşmiş değildir. Kabergolin içeren bir ürün olan Velactis® (Ceva Santé Animale, Libourne, France), başlangıçta Avrupa ve Latin Amerika ülkelerinin bazılarında ruhsatlandırılmış, ancak daha sonra, Danimarka'da bazı ineklerde hipokalsemi benzeri semptomlar görülmesi üzerine Avrupa pazarından geri çekilmiştir (Lacasse et al., 2019). Benzer şekilde James et al., (1977)'de bromokriptinin ratlarda kalsiyum emilimini azalttığı bildirilmiştir. Barlet, (1985)'te koyunlarda PRL'nin bağırsaktan Ca emilimini artırdığı ancak bromokriptinin hem bağırsaktan Ca emilimini hem de plasental Ca geçişini azalttığını belirtilmiştir. Konuyla ilgili olarak Hernández-Castellano et al. (2023), süt sığırlarında kuruya çıkarma sırasında 5,6 mg tek doz KAB uygulamasının, serum Ca ve P düzeyini azalttığı, magnezyum (Mg) düzeyini artırdığını göstermiştir. Aynı çalışmada KAB

enjeksiyonu sonrası 6 saat içerisinde serum Ca düzeyinde ani bir düşme şekillendiği ancak bu düşüşün subklinik hipokalsemi eşiği olarak kabul edilen 2 mmol/L'nin altına inmediği belirlenmiştir. Çalışmada beklentinin, kabergolin enjeksiyonu sonrasında azalan süt üretimi sebebiyle metabolizmada Ca talebinin azalması ve serum Ca seviyesinin de artması yönünde olduğu bildirilmektedir. Ancak serum Ca seviyesinin düşmesi, kabergolinin Ca metabolizması üzerinde bir etkisinin olabileceğini düşündürmüştür (Hernández-Castellano et al., 2023). Franchi et al. (2022b)'de KAB enjeksiyonundan sonraki 6 saat içinde beslenme süresi azalmış ve ruminasyon sayısı düşmüş, fakat daha sonra kademeli olarak artarak normale dönmüştür. Hernández-Castellano et al. (2023)'de elde edilen bulgular, Franchi Larsen et al. (2022b)'de KAB uygulaması sonucunda sığırlarda şekillenen gastrointestinal motilite azalmasını açıklamaktadır. Emzirme ile birlikte artan PRL düzeyinin ise bağırsaktan Ca emiliminin artırdığı bilinmektedir (Charoenphandhu et al., 2009). Dopamin agonisti uygulamalarının PRL inhibisyonuna neden olarak dolaylı yoldan bağırsaklardan Ca emilimini engellemesiyle serum Ca düzeyini düşürmesi olasılığı söz konusudur (Hernández-Castellano et al., 2023). Bununla birlikte dopamin agonisti uygulamasının hipofiz bezinde, voltaj kapılı Ca akışını bloke ederek, protein kinaz C aracılığıyla Ca salgılanmasını duyarsızlaştırarak PRL salgılanmasını inhibe ettiği belirtilmektedir (Gonzalez-Iglesias et al., 2008). Her iki durum göz önünde bulundurulduğunda, genel olarak tüm dopamin agonistlerinin uygulama sonrası serum Ca düzeyini düşürmesi beklenmektedir. Bu verilerin aksi yönünde bulgular da söz konusudur. Vanacker et al. (2017)'de postpartum dönemde dört gün kinagolid uygulanan sığırlarda, PRL sekresyonu inhibe olmasına rağmen serum Ca düzeyinin arttığı belirtilmiştir. Benzer şekilde, iki hafta kinagolid uygulanan sığırlarda, serum PRL düzeyinde kontrol grubuna göre 30 kat düşüş şekillenirken serum Ca düzeyleri arasında anlamlı bir fark şekillenmediği belirlenmiştir (Tong et al., 2018). Bu literatür, PRL düzeyinin düşürülmesinin hipokalsemiye neden olma olasılığının düşük olduğunu göstermektedir. Kabergolin kullanılan endometriozis hastalarında nötrofil Ca düzeyleri kullanılmayanlara göre önemli derecede düşük bulunmuştur (Ekici, 2016). Bu bilgiler kabergolinin serum Ca düzeyi üzerine etkisinin henüz netlik kazanmadığını ve konu üzerinde daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Sunulan bilgiler doğrultusunda bu tez çalışması, yüksek süt verimli sığırlarda kuruya çıkarma sonrasında süt üretiminin devam etmesi sebebiyle görülen meme

basınç artışı ve süt sızıntısına bağlı olarak meme başı keratin plak yapısının oluşamaması ya da normalden çok daha geç sürede oluşması nedeniyle meme bezine patojen mikroorganizmaların girişi sonucunda karşılaşılan mastitis olgularını önlemek/azaltmak amacıyla yapıldı. Kuruya çıkarma sırasında galaktopoezisten sorumlu olan PRL hormonunun sentez ve salgılanmasını azaltan, dopamin D2 reseptör agonisti olan 5,6 mg/5 ml KAB etken maddesi içeren ilaç (Velactis®, Ceva Sante Animale, France), tek doz 5,6 mg/5 ml/inek k.i. olarak kuruya çıkarma öncesi yapılan son sağımdan hemen sonra (0-1 saat) kullanıldı. Amaç, kuruya çıkarma sonrası devam eden süt üretimini baskılamak; meme basıncını azaltmak; süt sızıntısını önlemek ve kuru dönemden köken alan mastitis olgularını en aza indirmektir. Hipotez, "kuruya çıkarma öncesinde tek doz KAB uygulaması süt sızıntı insidensini azaltır ve kuru dönemden kaynaklanan mastitis olgularını azaltır" şeklinde oluşturuldu.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. MATERYAL

2.1.1. Süt Sığırı İşletmesinin Belirlenmesi

Sunulan tez çalışması; sürü, bireysel hayvan sağlığı ve süt üretim verilerinin kaydedilmesi için gerekli sistemlere sahip olan, yıllık süt verimleri 8000-13500 litre arasında değişen Holstein Friesian ırkı sığır yetiştirilen, tüberküloz, brucelloz, IBR hastalıklarından arı, kesif yem, silaj, soya, tam yağlı soya, mısır, kepek, premiks ve kuru yonca ile beslenen, robotik sağım sistemi kullanılan, Konya ili, Karatay ilçesinde bulunan özel bir süt sığırı işletmesinde yürütülmüştür. İşletmede kuruya çıkarma prosedürü olarak ani kuruya çıkarma yöntemi ve kuru dönem antibiyotik tedavisi uygulanmaktaydı. Çalışma için; çiftlik yönetimi tarafından ‘Sahipli Çiftlik Hayvanlarında Araştırma İçin Bilgilendirilmiş Onam Formu’ imzalanmıştır. Konya Valiliği Tarım ve Orman İl Müdürlüğü’nden E-14932989-325.04.02-8774399 sayılı proje bazlı izin ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’ndan 2022-34 proje kabul numaralı izin alınmıştır.



Şekil 2.1. Tez çalışmasının gerçekleştirildiği işletmeye ait bazı görüntüler

2.1.2. Çalışmaya Alınacak Hayvanların Belirlenmesi

Çalışmaya 1 ila 5. laktasyonda olan, son üç aylık dönemde klinik ya da subklinik mastitis öyküsü olmayan, kuruya çıkarılmadan önceki son sağımda Kaliforniya Mastitis Testinde (CMT) ve klinik muayenesinde subklinik ya da klinik mastitis bulgusu olmayan, süt üretimi > 17 L/gün olan, kuru madde alımı 21,5 kg/gün olan, suya “ad libitum” erişimi olan, son sağıma kadar sağmal grubun geri kalanıyla birlikte kalan 65 adet gebe Holstein Friesian inek dahil edilmiştir.

Kuruya çıkarılacak inekler sürü takibi kayıt sisteminden geçirdiği hastalıklar, gebelik yaşı, beklenen buzağılama tarihi, günlük süt verimi, günlük kesif yem tüketim miktarı, kamera ile belirlenmiş vücut kondisyon skoru kontrolleri yapılarak belirlenmiştir. Belirlenen inekler, çalışmaya dahil edilmeden bir hafta önce klinik, reproduktif ve meme sağlığı yönünden muayene edilmiş ve uygun olanlar not edilmiştir. Aynı muayeneler kuruya çıkarma gününde tekrarlanmış ve önceki bulgulardan olumsuz değişikliği olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Son sağımından önce her bir meme başı ve meme lobu; hiperkeratoz varlığı, asimetri, körelmiş meme lobu, büyümüş lenf nodu, mastitis yönünden inspeksiyon, palpasyon ve CMT ile muayene edilmiştir.



Şekil 2.2. Kuru dönem öncesi Kaliforniya Mastitis Test uygulaması

Kaliforniya Mastitis Testi, meme başları klorlu bir bileşiğe (KenoTMpure, İeper, Belgium) ön daldırma yapıp 30 sn bekledikten ve tek kullanımlık kağıt havlular ile temizlendikten sonra uygulanmıştır. İlk iki çekim süt strip kaba alındıktan sonra, dört meme lobu için ayrı bölmesi olan CMT küreği, meme lobları altına gelecek şekilde tutularak her meme lobundan yaklaşık 2 ml süt her bölme bir meme lobuna ait olacak

şekilde ayrı ayrı sağılmıştır. Kaliforniya Mastitis Test küreği eğik pozisyona getirilip her bölmede eşit miktarda süt kalması sağlanmış ve üzerine süt miktarı kadar CMT solüsyonundan ilave edilip dairesel hareketlerle 5-10 sn karıştırılarak jel oluşumuna bakılmış, eğer jel oluştuysa Schalm kriterine göre değerlendirilmiştir (Schalm et al., 1971), pozitif olanlar çalışmaya alınmamıştır. Sonrasında sağım gerçekleştirilmiştir.



2.2. YÖNTEM

2.2.1. Grupların Oluşturulması

Sunulan tez çalışması toplam 65 inek iki gruba ayrılarak gerçekleştirildi. Yapılan muayenelerden sonra çalışmaya dahil edilmeye uygun bulunan inekler son sağımдан sonra (İlk 1 saat içerisinde) rastgele olarak gruplara alındı. İlk grup (GKab; n=33)'a dahil edilen ineklere tek doz KAB (Velactis®, Ceva Sante Animale, France) 5,6 mg/5 ml/inek dozunda k.i. olarak uygulandı. İkinci grup (GKon; n=32)'daki inekler ise kontrol/plasebo hayvanları olarak kullanıldı ve %0,9 NaCl'den k.i. olarak 5 ml/inek dozunda uygulandı.

2.2.2. Kuruya Çıkarma Sırasında Yapılan Uygulamalar

Gruplara dahil edilen ineklere çalışmanın yapıldığı çiftliğin kuru döneme çıkarma yönetiminin parçası olarak, son sağımдан hemen sonra standart kuru dönem tedavisi olarak 4 g'lık 600 mg kloksasilin benzathin (Bovimast® DC, Alke, Türkiye) meme içi olarak uygulandı. Sağım başlıkları memeden ayrıldıktan sonra memede kalan süt elle sağım yöntemiyle tamamen boşaltıldı, meme başları uzaktan yakına olacak şekilde %70'lik etil alkol emdirilmiş pamuk ile dezenfekte edildi ve antibiyotik uygulaması yakın memelerden uzak memelere doğru olacak şekilde yapıldı. Bu uygulama dışında hayvanlara meme başı kaplayıcısı ya da meme başı tıkaçı gibi herhangi bir koruyucu önlem veya yem/su kısıtlaması yapılmadı. Ani kuruya çıkarma sonrasında kuru dönem bölmesine alınan ineklere; standart kuru dönem rasyonu verildi.

2.2.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Prolaktin Ölçümleri

Kan örnekleri, vena caudalis mediana'dan 21 G vakumlu iğne ile 8 ml'lik vakumlu serum tüplerine 0., 1., 7. ve 15. günlerde alındı. Toplanan örnekler +4°C'de saklandı ve laboratuvara taşındı. Laboratuvarda 4000 devir/dk'da 10 dk'da santrifüj edilerek çıkartılan serumlar 1,5 ml'lik eppendorf tüplere alınarak, PRL ölçümü yapılınca kadar -20 °C'de muhafaza edildi.

Serum PRL ölçümleri, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Karadeniz İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde Sığır Prolaktin Elisa Kiti (Bovine PRL Elisa Kit, Cloud-Clone Corp, USA) kullanılarak yapıldı. Kullanılan kitin test içi ve testler arası hassasiyeti sırasıyla %10 ve %12, ölçüm aralığı 3,12-200 ng/mL idi.

2.2.4. Süt Sızıntısı Takibi

Çalışmaya dahil edilen tüm inekler, uygulama sonrasında 1., 2., 7. ve 15. günlerde gözlemlendi. Gözlem saati gelen inekler yemlik kilidine alındıktan sonra her bir meme başı en az 30 sn olacak şekilde, meme dokusuna temas etmeden, bir dikiz aynası yardımıyla kontrol edildi. Gözlem saatinde yatan ineklerde ise önce altlıkları kontrol edildi daha sonra hayvan kaldırılarak yemlik kilidine alındı ve ayna ile kontrolleri yapıldı. Bu gözlemler sırasında en az bir meme başında süt sızıntısı görülmesi “sızıntı var” olarak kabul edildi.



Şekil 2.3. Süt sızıntı takibinin yapılması

2.2.5. Meme Ölçümleri

Meme ölçümleri, meme involüsyonunu değerlendirmek amacıyla, son sağımdan hemen sonra, 20-24. saatlerde, 48-52. saatlerde, 7. günde ve 15. günde olmak üzere toplam beş defa gerçekleştirildi.

Meme ölçümleri Larsen et al., (2021)’nın belirttiği yöntemle yapıldı. Bu yöntemle inek düz bir zemine alındı ve tüm ayaklarının yere temas etmesi sağlandı. Ardından, her iki arka meme başı tabanının dış tarafından, meme lobunun üzerine doğru, kalıcı bir boya kalemi ile düz birer çizgi çekildi. Böylece, ilk çizim

sonraki ölçümler için referans oluşturdu. Son olarak, meme başı tabanından yaklaşık 10 cm yukarıda olacak şekilde, iki düz çizgi arasındaki mesafe cetvelle ölçüldü (Şekil 4). Tekrarlayan ölçümler sırasında referans çizgileri üzerinden boya kalemi ile geçilerek çizgilerin kaybolması önleildi. Kuruya çıkarma sonrasında memede biriken sütün meme genişlemesine yol açması, referans çizgiler arasındaki mesafenin uzamasına neden olup involüsyon sürecinin takip edilmesini sağladı.



Şekil 2.4. Meme genişliği ölçümü ile meme involüsyonunun değerlendirilmesi

2.2.6. Postpartum Mastitis Bulgularının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil olan tüm ineklerin doğum sonrası; 1., 4. ve 7. günlerde klinik muayeneleri, 4. ve 7. günde CMT skoru ve ineklerin laktasyon grubuna dahil oldukları 4. günden sonra 7. güne kadar sürü takibi kayıt sisteminden elde edilen Mastitis detection index (MDI) verileri değerlendirilerek subklinik ve klinik mastitis yönünden kontrolleri sağlandı. İşletme prosedürü gereği inekler postpartum 4. günde laktasyon grubuna alınmaktaydı. Kolostrum ile ilişkili olarak postpartum 4. günde geçiş sütünde CMT pozitif sonuç verebileceği için 4. günde CMT pozitif sonuç veren ineklere 7. güne kadar hem MDI bulguları hem de CMT ile subklinik mastitis yönünden

tekrarlayan muayeneler yapıldı. Postpartum 4. günde CMT pozitif olmayan ineklerin günlük MDI verileri incelendi, MDI 'ı yüksek olan ineklere CMT uygulanarak mastitis yönünden kontrolleri sağlandı.

2.2.7. Vücut Kondisyon Skorlarının Değerlendirilmesi

Çalışmanın yapıldığı çiftlikte VKS, robotik sağım için ayrılan bekleme bölümünün çıkış kapısı üzerinde konumlandırılan kamera sistemi ile otomatik olarak belirlenmekteydi. Bu tez çalışmasında hayvanların VKS değerlendirilmesi anılan kamera sisteminin vasıtasıyla/yardımlarıyla yapıldı. Buna göre kuruya çıkarmadan önceki son sağımda ve laktasyon grubuna dahil oldukları postpartum 4. gündeki VKS'leri sürü sağlığı takip ve kayıt sistemindeki verilere göre belirlendi.



Şekil 2.5. Robotik sağım sistemine yerleştirilen VKS belirlenmesinde kullanılan kamera (Kırmızı ok).

2.2.8. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS 25[®] paket programı kullanıldı. Yaş, laktasyon sayısı, sağılan gün sayısı, gebelik yaşı, VKS, ortalama süt verimi, kuruya çıkarma anında süt verimi Mann Whitney U testi; serum PRL ve meme ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesinde Friedman's testi; süt sızıntısı bulgularının gruplar arası istatistiksel analizinde Ki kare testi, grup içi istatistiksel analizinde Cramer V ilişki katsayısı; postpartum mastitis bulgularının değerlendirilmesinde Ki kare testi kullanıldı.

3. BULGULAR

Tez çalışmasına dahil edilen ineklerin grup ortalamaları Tablo 3.1.'de gösterilmektedir.

Tablo 3.1. Çalışma gruplarındaki ineklerin yaş, vücut kondisyon skoru ve laktasyon verilerine ait grup ortalamaları

Grup	Yaş (Ay, X ± SD)	LS X (Min-Mak)	SGS (Gün, X ± SD)	GY (Gün, Min-Mak)	VKS-KÇ	VKS-PP	OSV (Litre, X ± SD)	KÇSV (Litre, X ± SD)
GKab	49,7±15,0	1 (1-4)	403,0±132,8	207(180-225)	2,9±0,2	3,4±0,2	33,4±5,9	26,9±5,9
GKon	60,1±18,1	2 (1-5)	371,6±67,2	208(186-219)	2,9±0,4	3,4±0,4	30,2±5,1	22,4±4,9
p değeri	0,213	0,091	0,753	0,234	0,873	0,733	0,733	0,004

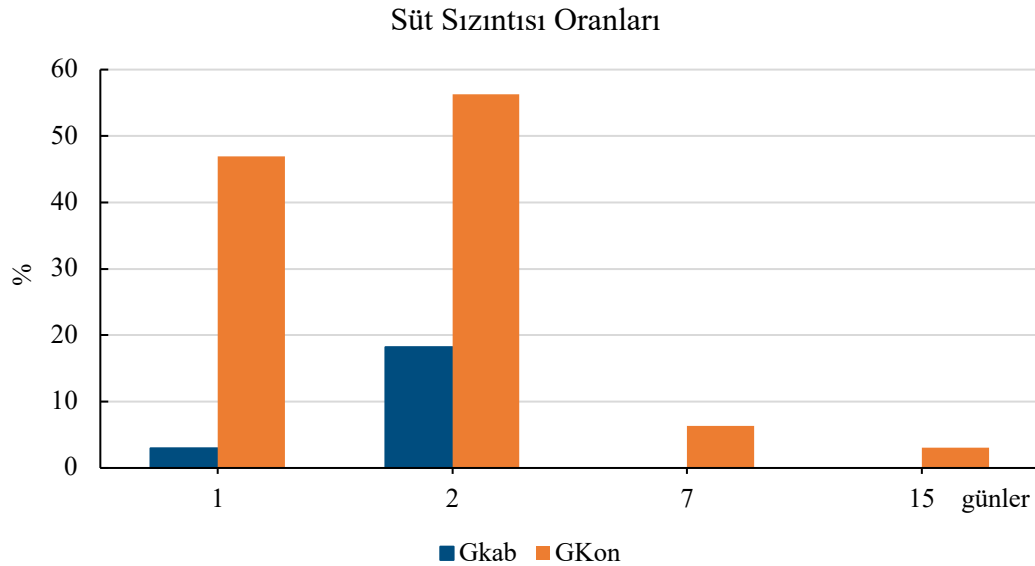
LS: Laktasyon sayısı SGS: Sağılan gün sayısı GY: Gebelik yaşı VKS-KÇ: Kuruya çıkarma anında belirlenen Vücut Kondisyon Skoru VKS-PP: Postpartum 4. günde belirlenen Vücut Kondisyon Skoru OSV: Ortalama süt verimi KÇSV: Kuruya çıkarma anındaki süt verimi

3.1. Süt Sızıntısı Bulguları

Kuru dönemin 1., 2., 7. ve 15. günlerinde inspeksiyon yoluyla yapılan süt sızıntısı kontrolleri sonucunda 1. günde GKab'da süt sızıntısı oranı %3,0 (1/33) iken GKon'da %46,9 (15/32); 2. günde GKab'da %18,2 (6/33) iken GKon'da %56,3 (18/32) olarak bulundu (Tablo 3.2). Çalışmanın 1. ve 2. günlerinde gruplar arası süt sızıntısı oranları istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0,001$, $p = 0,002$). Yedinci ve 15. günlerde GKab'da süt sızıntısı gözlenmezken GKon'da sırasıyla %6,3 (2/32) ve %3,1 (1/32) oranında süt sızıntısı gözlemlendi ancak 7. ve 15. günlerdeki süt sızıntısı bulguları gruplar arası istatistiksel değerlendirmede önemli bulunmadı ($p = 0,238$, $p = 0,492$).

Tablo 3.2. Süt sızıntısı bulguları

Grup	Günler (%)				p değeri
	1	2	7	15	
GKab	3,0 (1/33)	18,2 (6/33)	0	0	0,002
GKon	46,9 (15/32)	56,3 (18/32)	6,3 (2/32)	3,1 (1/32)	< 0,001
p değeri	< 0,001	0,002	0,238	0,492	



Şekil 3.1. Günlere göre gruplardaki süt sızıntısı oranları (%)

3.2. Meme Ölçümü Bulguları

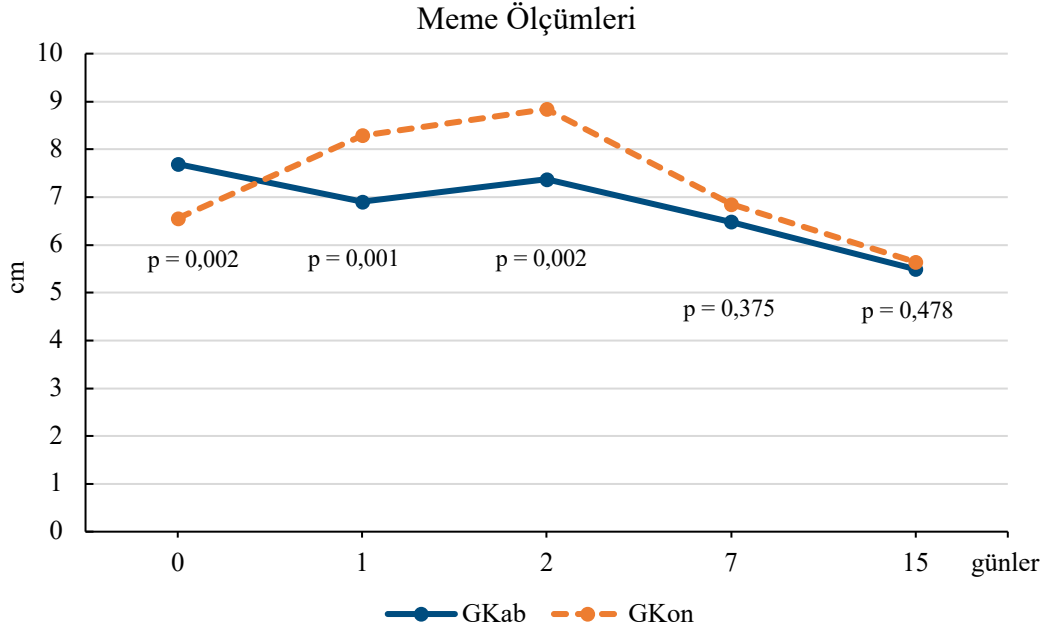
Elde edilen verilere göre 0. günde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli bulundu ($p = 0,002$). Birinci günde yapılan ölçüm sonuçlarından elde edilen verilere göre GKab'da ölçüm ortalaması azalırken, GKon'da ise ölçüm ortalamasının arttığı görüldüğü ve istatistiksel olarak önemli bulundu ($p = 0,001$). İkinci günde yapılan ölçüm sonuçlarından elde edilen verilere göre her iki grupta da ölçüm ortalamasının artmasına rağmen gruplar arasındaki istatistiksel fark önemini korudu ($p = 0,002$). Yedinci ve 15. günde her iki grupta da ölçüm ortalamalarının azaldığı görüldü ve gruplar arasındaki farklılık istatistiksel yönden önemli bulunmadı (Sırasıyla; $p = 0,375$; $p = 0,478$).

Grup içi karşılaştırmada GKon'da 0. ile 1. ve 0. ile 2. günler arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunurken ($p < 0,001$), GKab'da 0. ile 1. gün ($p = 0,216$), 1. ile 2. gün ($p = 0,176$) ve 0. ile 2. ($p = 1,00$) günlerdeki ölçüm verileri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı. GKon'da 0. ile 7. gün ($p = 1,00$), 0. ile 15. ($p = 0,328$) gün ve 7. ile 15. ($p = 0,128$) günlerdeki farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmazken, GKab'da 0. ile 7. gün ($p=0,009$), 0. ile 15. gün ($p<0,001$) ve 7. ile 15. günler arasında ($p=0,045$) istatistiksel fark belirlendi. GKon'da 1. ile 7. gün ($p = 0,001$) arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunurken, GKab'da 1. ile 7. gün ($p = 1,000$) arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı. GKon'da 1. ile 15. gün ($p < 0,001$), 2. ile 7. gün ($p < 0,001$) ve 2. ile 15. günler ($p < 0,001$) arasında istatistiksel fark belirlendi. Benzer şekilde GKab'da 1. ile 15. gün ($p = 0,001$), 2. ile 7. gün ($p = 0,007$) ve 2. ile 15. günler ($p < 0,001$) arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli bulundu (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Grupların meme ölçüm ortalamaları

Grup	Günler (cm, $\bar{X} \pm SD$)					p değeri
	0	1	2	7	15	
GKab	7,6 $\pm$ 1,4 ^a	6,9 $\pm$ 2,0 ^{a,*}	7,3 $\pm$ 1,7 ^a	6,4 $\pm$ 1,4 ^{b,*}	5,4 $\pm$ 1,1 ^c	< 0,001
GKon	6,5 $\pm$ 1,3 ^a	8,2 $\pm$ 1,5 ^b	8,8 $\pm$ 1,8 ^b	6,8 $\pm$ 1,6 ^a	5,6 $\pm$ 1,1 ^a	< 0,001
p değeri	0,002	0,001	0,002	0,375	0,478	

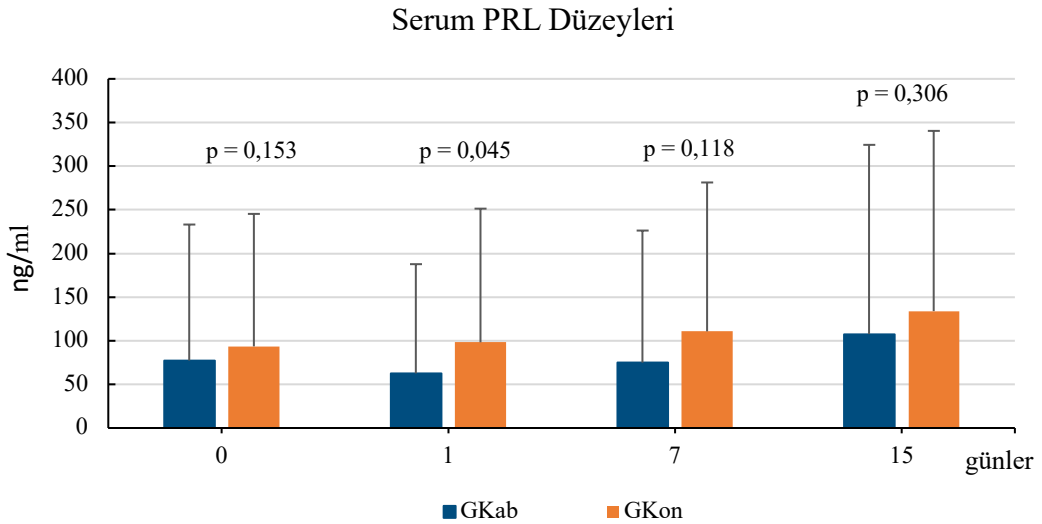
Aynı satır içinde farklı harfler (^{a,b,c}) ile gösterilen değerler istatistiksel olarak önemlidir. Yıldız (*) ile gösterilen değerler istatistiksel olarak önemli değildir.



Şekil 3.2. Meme ölçüm sonuçlarının günlere göre değişimi

3.3. Serum PRL Düzeyi Bulguları

Kontrol grubunda ve GKab'da grup içi istatistiksel değerlendirmede serum PRL düzeylerinin 0., 1., 7. ve 15. gün ölçümleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (Sırasıyla; $p = 0,266$ ve $p = 0,781$). Gruplar arası istatistiksel değerlendirmede 1. günde ($p=0,045$) anlamlı fark bulundu (Tablo 3.4).



Şekil 3.3. Serum PRL düzeylerinin grafik görünümü

Tablo 3.4. Serum PRL sonuçları

Grup	Günler (ng/ml, X $\pm$ SD)				p değeri
	0	1	7	15	
GKab	77,3 $\pm$ 155,8	62,6 $\pm$ 125,1 ^a	74,9 $\pm$ 151,3	107,6 $\pm$ 216,8	0,781
GKon	93,5 $\pm$ 151,8	98,2 $\pm$ 153,1 ^b	110,7 $\pm$ 170,6	133,9 $\pm$ 206,5	0,266
p değeri	0,153	0,045	0,118	0,306	

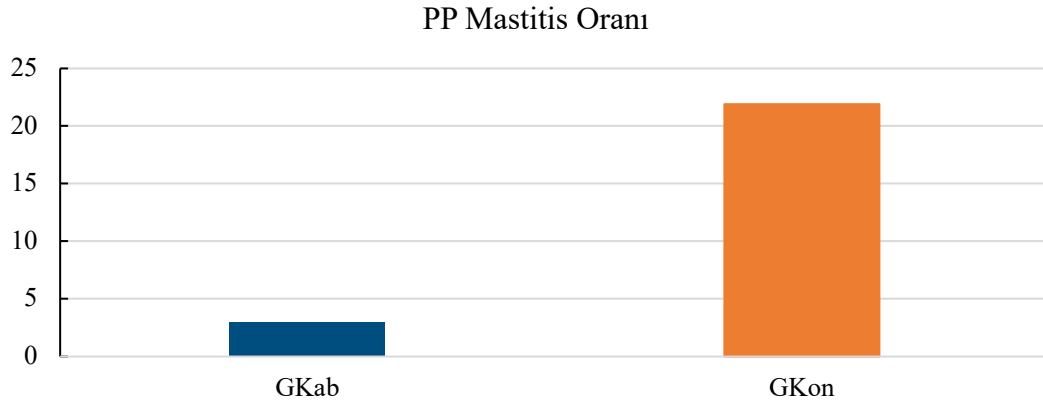
Tabloda farklı harfler ^(a,b) ile gösterilen değerler istatistiksel olarak önemlidir.

3.4. Postpartum Mastitis Bulguları

Mastitis oranlarını değerlendirirken subklinik ve klinik mastitis ayrımı yapılmadı, her iki mastitis türü birlikte değerlendirildi. Buna göre; postpartum 7 gün içinde belirlenen mastitis oranları Tablo 3.5' te sunulmuştur.

Tablo 3.5. Postpartum mastitis oranı (%)

Grup	PP Mastitis (%)
GKab	3,0 (1/33)
GKon	21,9 (7/32)
p değeri	0,008



Şekil 3.4. Postpartum mastitis oranı (%)

4. TARTIŞMA

Süt sığırcılığı işletmelerinde mastitis en önemli sorunlardan birini oluşturmaya devam edecek gibi görünmektedir. Zira artan nüfusun beslenmesine yetecek düzeyde hayvansal ürün üretiminin üstüne şekillenen baskı, sığır başına daha yüksek verim elde edilmesine yol açmaktadır. Yüksek süt verimine zorlanan ineklerin mastitis ve reproduktif problemler ile karşılaşma riski artmaktadır. Kuruya çıkarma, meme sağlığının korunmasında önemli faktörlerden birisidir ve bu dönemin düzgün bir şekilde yönetilmesi kuru dönemden kaynaklı mastitis insidensini azaltmaktadır. Kuruya çıkarma yöntemlerinin dezavantajları ve kuru dönem kaynaklı mastitis ilişkileri göz önüne alındığında saha şartlarında uygulanabilecek ve kuruya çıkarma sırasında karşılaşılan sorunları azaltabilen/ortadan kaldıracı yeni yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Sunulan tez çalışması bu amaçla planlanmış ve antiprolaktin etkili KAB'ın yüksek süt verimli ineklerde kuruya çıkarma performansı klinik ve hormonal düzeyde araştırılmıştır.

4.1. Süt Sızıntısı Üzerine Etkisi

Kuruya çıkarma sırasında yüksek süt veren sığırlarda (≥ 18 L) süt sızıntısı sorunları görülmektedir. Bu durum meme başı keratin plağın oluşmamasına, dolayısıyla meme başından patojen mikroorganizmaların girişine zemin hazırlamaktadır (Bachmann et al., 2017). Ayrıca involüsyonun gecikmesiyle birlikte meme içi lökositlerinin fonksiyonu azalmaktadır ve mastitis riski artmaktadır (Vilar and Rajala-Schultz, 2020). Kuruya çıkarma sırasında süt verimi 21 kg/gün ve üzerinde olan sığırlarda süt sızıntısı ile karşılaşma ihtimali daha düşük verimli sığırlara göre 1,8 kat daha yüksek bulunmuştur (Dingwell et al., 2004). Bu konudaki başka bir çalışmada kuruya çıkarma sırasında mevcut süt verimi 18 kg'ın üzerinde olan sığırlarda, süt verimindeki her 4,5 kg'lık artışın, süt sızıntısı olasılığını 2,1 kat artırdığı bildirilmiştir (Gott et al., 2016). Ayrıca, yapılan bir çalışmada kuruya çıkarma sürecinde süt sızıntısı sorunu yaşayan ineklerin, süt sızıntısı sorunu yaşamayan ineklere göre yeni meme içi enfeksiyon gelişme riskinin 6,1 kat daha yüksek olduğu ve postpartum süreçte klinik mastitise yakalanma riskinin 4 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (Schukken et al., 1993).

Önceki araştırmalarda, kuruya çıkarılan süt sığırlarında tek doz KAB uygulamasının kontrol grubuna göre süt sızıntısı oranını azalttığı görülmüştür (Bach et al., 2015; Bertulat et al., 2017; Hop et al., 2019; Larsen et al., 2021; Steeneveld et

al., 2019). Ortalama süt verimi > 20 kg olan ineklerde gerçekleştirilen çalışmalarda; süt sızıntısı oranları çalışma ve kontrol gruplarında sırasıyla %3,1 ve %11,7 (Bach et al., 2015), %11,3 ve %21 (Bertulat et al., 2017) olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde ≥ 15 kg süt verimi olan ineklerde ise bu oran %0 ve %54 (Larsen et al., 2021) olarak belirlenirken, ≥ 13 kg süt verimli ineklerde %2,0 ile %10,7 olarak belirtilmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarında süt sızıntısı oranları sırasıyla; Bach et al. (2015)'de %3,1 ve %11,7, Bertulat et al. (2017)'de %11,3 ve %21 (Hop et al., 2019) olarak belirlenmiştir. Yem kısıtlaması, sağım aralığının kademeli arttırılması ve KAB uygulamasının yapıldığı üç farklı kuruya çıkarma yöntemini karşılaştıran Steeneveld et al. (2019) süt sızıntısı oranlarını sırasıyla %14,7, %19,7 ve %5,7 olarak belirlemiştir. Bu grupların süt verim ortalamalarının sırasıyla 10,4 kg, 12,5 kg ve 20,8 kg olduğu göz önünde bulundurulduğunda, kabergolin uygulamasının başarılı olduğu görülmektedir.

Bu tez çalışmasında, ortalama süt verimleri GKab için 26,9, GKon için 22,4 litre idi (Tablo 3.1). Kuruya çıkarma sonrasında 1. günde GKab ve GKon için sırasıyla %3,0 ve %46,9 olan süt sızıntısı 2. günde sırasıyla %18,2 ve %56,3'e çıkmıştır. Kabergolin içeren ilacın etki süresi (20 saat) göz önünde bulundurulduğunda bu artış normal kabul edilebilir. İkinci günde her iki gruptaki bu yükselişe rağmen GKab'taki oran yine düşük kalmıştır ki yukarıda KAB uygulanan gruplarda elde edilen bulgu ile bu bulgumuz örtüşmektedir. Ancak önceki çalışmalardan elde edilen veriler ile bizim verimiz arasında rakamsal farklılıklar vardır. Bu farkın çalışmalardaki ortalama süt verim farklarından ve paritelerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Kuruya çıkarma sırasında tez doz KAB enjeksiyonunun süt sızıntısı insidensini azalttığı görüldü. Benzer çalışmalar ile sunulan tez çalışması arasındaki farklılıkların, çalışmaya dahil edilen sığırların süt verim ortalamaları ve paritelerindeki farklılıktan kaynaklanabileceği düşünüldü. Klaas et al. (2005), primipar ve multipar inekler arasında süt sızıntısı insidensinde fark olmadığını bildirir de, Bach et al. (2015)'de multipar ineklerde süt sızıntısı insidensinin primipar ineklere göre 1.94 kat daha yüksek olduğu belirtilmektedir.

4.2. Meme İnvölüsyonu Üzerine Etkisi

Meme bezinde epitel rejenerasyonu, sağlıklı bir meme bezi invölüsyon süreci ile mümkün olmaktadır (Kok et al., 2021). İnvölüsyon sırasında lökositler, LF (Newman et al., 2009), lizozim, kompleman faktörleri ve Ig'ler (Lacy-Hulbert et al., 1999) gibi

doğal koruyucu faktörlerin sütteki düzeyi artar. Bununla birlikte meme bezi bakteriyel üreme için elverişsiz hale gelir (Hurley, 1989; Oliver and Sordillo, 1989). Ancak erken kuru dönemde meme bezi yeni enfeksiyonlara karşı oldukça duyarlıdır. Kuruya çıkarma sonrasında memedeki artan süt hacmi sebebiyle, bağışıklık sistemi elemanlarının (fagositik hücreler, lenfositler, Ig'ler ve LF) meme bezindeki düzeyinin artışı yavaş gerçekleşmektedir. Bununla birlikte yüksek süt verimli sığırlarda kuruya çıkarma sonrasında yatış süresinde kısılma, vokalizasyon gibi huzursuzluk ve ağrı semptomları artan meme içi basınç nedeniyle karşımıza çıkmaktadır (Rajala-Schultz et al., 2018). Bu durumda involüsyon sürecinin gecikmesiyle birlikte meme içi lökositlerinin fonksiyonu azalmaktadır ve mastitis riski artmaktadır (Vilar and Rajala-Schultz, 2020).

Tek doz KAB enjeksiyonunun kontrol grubuyla karşılaştırıldığında meme içi basıncı azalttığı ve meme bezi involüsyon sürecini hızlandığı daha önce yapılan çalışmalarda farklı ölçüm yöntemleri ile tespit edilmiştir (Bach et al., 2015; Bertulat et al., 2017; Larsen et al., 2021). Bach et al. (2015) meme basıncını ölçmeye yarayan dijital bir algometre (Commander, JTech Medical Industries, UT, USA) kullanarak kuru dönemin ilk 4 günü ölçüm yapmıştır. Kuru dönemin 1. gününde ortalama meme basıncı KAB ve kontrol gruplarında sırasıyla $43,0 \text{ kg} \cdot \text{m/s}^2$ ve $50,2 \text{ kg} \cdot \text{m/s}^2$ olarak belirlenmiştir. Kuru dönemin 2. gününde her iki grupta da meme basınç artışı şekillenmiş ve KAB grubunda meme içi basınç artışının kontrol grubundan daha fazla şekillendiği belirlenmiştir. Kabergolin grubunda kuru dönemin ikinci günündeki basınç artışının, kabergolinin etkisinin azalması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Çalışma sonucunda meme içi basıncı ortalamasının KAB uygulanan grupta $44,8 \text{ kg} \cdot \text{m/s}^2$, kontrol grubunda ise $48,0 \text{ kg} \cdot \text{m/s}^2$ olduğu bildirilmektedir. İlerleyen günlerde her iki grupta da meme basıncında aynı oranda azalma şekillendiği belirlenmiştir. Bertulat et al. (2017)'de meme basıncı ölçümünün, kilogram cinsinden, $\pm 0,04 \text{ kg}$ hassasiyetle 0,05 ila 14 kg aralığında ölçüm yapan dijital bir dinamometre (Penefel DFT 14, Agro Technologies, Forges les Eaux, Fransa) ile 0., 1., 2., 3., 7., 10. ve 14. günlerde yapıldığı belirtilmiştir. Kontrol ve KAB gruplarında sırasıyla; 0. günde 0,52 kg ile 0,51 kg ($p > 0,05$) olan ölçüm sonuçları arasında istatistiksel fark olmadığı, ancak 1. günde 0,75 kg ile 1,14 kg ($p < 0,001$); 2. günde 0,91 kg ile 1,06 kg ($p = 0,002$); ve 3. günde 0,94 kg ile 1,07 kg ($p = 0,009$) olan ölçüm sonuçları arasındaki farklılığın istatistiksel olarak önemli olduğu belirtilmiştir. Yedinci, 10. ve 14. günlerde yapılan

ölçümlerde her iki grup arasında istatistiksel farklılık olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada meme dolgunluğunu ve meme boyutunda meydana gelen değişikliği belirlemek için, bir kumpas kullanılarak ön, arka, sol ve sağ meme başları arasındaki mesafelerin cm cinsinden belirlendiği; ölçülen 4 meme başı mesafesinin toplamını, toplam meme başı mesafesi olarak tanımlandıkları ölçüm yöntemi de uygulanmıştır. Buna göre kuruya çıkarmadan 1 gün sonra toplam meme başı mesafesinin arttığı, ikinci günde zirveye ulaştığı ve ardından 14. güne kadar azaldığı bildirilmektedir. Ancak çalışma sonunda (14. gün) meme ölçümlerinin hala çalışma başlangıcındaki ölçüm sonuçlarının altına düşmediği görülmüştür. Larsen et al. (2021)'de arka meme lobları üzerinde, meme başı tabanından yaklaşık 10 cm yukarıda, her bir arka meme lobu merkezinde kalıcı bir boya ile işaretlenmiş iki nokta arasındaki mesafe ölçülerek meme involüsyonunun klinik olarak gözlemlendiği belirtilmektedir. Meme muayenelerinin kuruya çıkarmadan önceki 7., 6., 5. ve 2. günlerde, kuruya çıkarma gününde (0. gün), kuruya çıkarmadan sonraki 1., 2. ve 5. günlerde yapıldığı belirtilmektedir. Kuru dönemin ilk 24 saatlik zaman diliminde her iki grubun ölçüm ortalamasının da 0. güne oranla yükseldiği bildirilmektedir. Ancak 24. saatte KAB grubunun ölçüm ortalamasının, kontrol grubunun ölçüm ortalamasına göre 1,11 cm daha az olduğu belirtilmektedir. Kuru dönemin 2. gününe kadar KAB grubunun ölçüm ortalaması yükselmeye devam ederken kontrol grubunun ölçüm ortalamasının düşmeye başladığı ve 2. günden sonra her iki grubun ölçüm ortalamalarının düştüğü görülmüştür.

Sunulan tez çalışmasında meme ölçüm ortalamaları 0. günde GKab'da 7,7 cm iken GKon'da 6,5 cm'dir ($p = 0,002$). Çalışma başlangıcında GKab'ın ortalaması GKon'a göre büyük olmasına rağmen KAB uygulaması ile birlikte 1. ve 2. günlerde GKab'ın ölçüm ortalamaları (sırasıyla 6,9 ve 7,3 cm) GKon'a göre (sırasıyla 8,2 ve 8,8 cm) önemli oranda düşük bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark 7. günde kapanmıştır. Kuru dönemin 1. ve 2. günlerinde GKon'da klinik olarak meme genişliğinin arttığı, GKab'da 1. günde meme genişliğinin azaldığı ve 2. günde hafif bir artış gösterdiği tespit edilmiştir. Ancak GKab'da 7. günde yapılan ölçümlerin, 0. günde elde edilen ölçüm sonuçlarının altında olduğu görülmüştür. GKon'da ise 7. günde hala 0. günde elde edilen ölçüm sonuçlarının üzerinde olduğu ve 15. günde, 0. günde yapılan ölçümlerin altına indiği tespit edilmiştir. Larsen et. al (2021)'de gruplar arasında 0. günde meme ölçümlerinde fark olmaksızın hem kabergolin hem de kontrol gruplarında

24. saat ölçümlerinde artış olduğu görülmüştür. Bach et al. (2015)'te ve Bertulat et al. (2017)'de ölçüm yöntemleri sunulan tez çalışmasından farklı olsa da elde edilen bulgulara bakıldığında üç çalışmada da 1. günde KAB gruplarında meme involüsyonunun klinik olarak kontrol grubuna göre önemli ölçüde hızlı şekillendiği görülmektedir. Bach et al. (2015)'te 2. günde gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel olarak önemini kaybettiği görülmektedir, ancak Bertulat et al. (2017) 'de ve sunulan tez çalışmasında 2. günde hala gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemini korumaktadır.

Bu çalışmada elde edilen veriler, kabergolin uygulamasının 1. ve 2. günlerde meme involüsyonunu klinik olarak hızlandırdığını göstermektedir (Sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,002$). GKab ve GKon arasında başlangıçtaki önemli fark ($p=0,002$) düşünüldüğünde, kabergolin uygulaması ile elde edilen düşüş istatistiksel önem yanında klinik olarak da önemlidir.

4.3. Serum PRL Düzeylerine Etkisi

Tek doz KAB'ın serum PRL düzeylerini önemli ölçüde düşürdüğü yapılan çalışmalarda görülmektedir (Bach et al., 2015; Boutinaud et al., 2016; Hernández-Castellano et al., 2023). Bach et al. (2015)'de kuruya çıkarma sırasında uygulanan tek doz KAB'ın serum PRL düzeylerinin, tedavi ve kontrol gruplarında sırasıyla $22,2 \pm 2,08$ ng/ml ve $27,9$ ng/ml ($p < 0,05$) olduğu ve gruplar arasındaki farkın kuruya çıkarma sonrası 15. güne kadar istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmektedir ($p < 0,05$). Bu sonuçla KAB'ın serum PRL düzeyi üzerinde kalıcı bir etkinliğinin olabileceği sonucuna varılmıştır (Bach et al., 2015). Ancak sunulan tez çalışmasında, GKon'da ve GKab'da grup içi değerlendirmede serum PRL 0., 1., 7. ve 15. gün ölçümleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (Sırasıyla $p=0,266$ ve $p=0,781$). Gruplar arası değerlendirmede ise 1. günde ($p=0,045$) anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 3.3). Serum PRL düzeyi 1. günden 15. güne kadar artış göstermiştir. Bu durum Bach et al. (2015)'de belirtilen KAB'ın etkisinin kalıcı olduğu görüşü ile uyuşmamaktadır. Boutinaud et al. (2016)'da KAB uygulamasından sonraki 1. günde kontrol grubuna oranla tedavi grubunda plazma PRL düzeyinin %39 daha düşük olduğu ve kuru dönemin 8. gününe kadar bu düşüşün devam ettiği belirtilmektedir ($p < 0,001$). Hernández-Castellano et al. (2023) KAB'ın 3. saatte PRL düzeyini kontrol grubuna göre önemli oranda düşürdüğünü ($p < 0,001$); 6. saatte bazal düzeye düşürdüğünü; 2. günde bu seviyesini koruduğunu ve 7. güne kadar çok az bir

artış şekillendiğini göstermiştir. Bu tez çalışmasında da KAB uygulaması, birinci günde PRL düzeylerini; GKab'da GKon'a göre (62,6'ya karşı 98,2 ng/ml) önemli ($p = 0,045$) oranda düşürmüştür. Ancak 7. ve 15. günlerde grupların PRL düzeyleri arasında istatistiksel bir fark belirlenememiştir. Bu çalışmada uygulama sonrasında kısa aralıklarla ölçüm yapılmamıştır. Dolayısıyla PRL düzeyinin ne zaman düşmeye ne zaman yükselmeye başladığını söyleyememekteyiz. Ancak tek doz KAB uygulamasının PRL oranında kalıcı bir düşüş sağladığı görülmektedir.

Hernández-Castellano et al. (2023)'de kuruya çıkarma öncesinde düşük enerjili rasyonla beslenen bir grupta, normal düzeyde enerjili rasyonla beslenen gruba göre plazma PRL düzeyleri daha düşük bulunmuştur ($p=0,006$). Sunulan tez çalışmasında ani kuruya çıkarma sonrasında ineklere standart kuru dönem rasyonu verilmiştir. Kontrol grubunda 0. gün ile diğer günler arasında serum PRL düzeyleri düşme eğilimi göstermemiştir. Bu veriler, yüksek enerjili laktasyon rasyonundan standart kuru dönem rasyonuna geçişin serum PRL düzeyleri üzerine bir etkisi olmadığını göstermiştir. Standart kuru dönem rasyonunda yaşam payı için gerekli enerji bulunmaktadır. Sağımın da sonlandırılması ile süt üretimi için gerekli olan enerji ihtiyacı ortadan kalkmaktadır. Bu sayede metabolik profilin kısıtlanan enerjiden olumsuz etkilenmediği düşünülmektedir.

4.4. Postpartum Mastitisler Üzerine Etkisi

Yönetim koşullarına göre değişmekle birlikte mastitis insidensinin %50-75 oranında kuru dönem ve geçiş döneminden kaynaklandığı belirtilmektedir (Bradley and Green, 2001). Bununla birlikte, kuru dönemin mastitis gelişimi için en riskli dönem olduğu, laktasyon başlangıcına kadar etkenlerin meme dokusunda pasif kaldığı ve erken laktasyondaki klinik mastitis olgularının %61'inin kuru dönemden köken aldığı belirtilmektedir (Bradley and Green, 2000). Ayrıca kuru döneme geçişte, mevcut laktasyondan köken alan subklinik seyirli mastitis olgularının da kuru dönem ve geçiş dönemindeki mastitis olgularından sorumlu olduğu bilinmektedir (Green et al., 2002). Kuruya çıkarma sırasında yüksek süt veren sığırlarda (≥ 20 L) süt sızıntısı sorunları görülmektedir. Bunun altında yatan en önemli faktör kuru döneme geçişte meme dokusunda üretilmeye devam eden sütün meme içi basıncı arttırmasıdır. Bu durum meme başı keratin plağın oluşamamasına, dolayısıyla meme başından patojen mikroorganizmaların girişine zemin hazırlamaktadır (Bachmann et al., 2017). Kuruya çıkarma sırasında süt verimi 21 kg/gün ve üzerinde olan sığırlarda süt sızıntısı ile

karşılaşma ihtimali daha düşük verimli sığırlara göre 1,8 kat daha yüksek bulunmuştur (Dingwell et al., 2004). Bu konudaki başka bir çalışmada kuruya çıkarma sırasında mevcut süt verimi 18 kg'ın üzerinde olan sığırlarda, süt verimindeki her 4,5 kg'lık artışın, süt sızıntısı olasılığını 2,1 kat artırdığı bildirilmiştir (Gott et al., 2016). Ayrıca, yapılan bir çalışmada kuruya çıkarma sürecinde süt sızıntı sorunu yaşayan ineklerin, süt sızıntı sorunu yaşamayan ineklere göre yeni meme içi enfeksiyon gelişme riskinin 6,1 kat daha yüksek olduğu ve postpartum süreçte klinik mastitise yakalanma riskinin 4 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (Schukken et al., 1993). Aynı zamanda kuruya çıkarmadan önceki süt verimi 12,5 kg ve üzerinde olduğunda, süt verimindeki her 5 kg'lık artışın, doğum sonrası yeni meme içi enfeksiyon gelişme olasılığını %77 oranında artırdığı bildirilmektedir (Rajala-Schultz et al., 2005).

Prolaktin inhibitörlerinin mastitis üzerine etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar sınırlıdır. Hop et al. (2019) Fransa, Almanya ve Macaristan'daki 63 çiftlikte, SHS $\leq$ 200.000 hücre/ml olan farklı ırklardan 900 süt ineğinde kuru dönemden köken alan mastitisler üzerine KAB'ın etkinliğinin araştırıldığı bir çalışma yapmıştır. Üç grup olan bu çalışmada, kuruya çıkarma sırasında 5,6 mg/5 ml k.i. tek doz KAB, 5 ml k.i. etken madde içermeyen ilaç taşıt maddesi (plasebo=PLA) ve meme içi antibiyotik (AB) uygulaması yapılan gruplardan elde edilen verilere göre, doğum sonrası ilk 1 haftalık süreçte meme loblarında ana patojenlerin (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hyicus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Mycoplasma bovis*, *Mycoplasma agalactiae*, *Prototheca spp.*, *Bacillus spp.*, *Candida spp.*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.*) neden olduğu kuru dönemden köken alan mastitis yüzdeleri KAB, PLA ve AB'de sırasıyla %20,5 (113/551), %26,0 (147/566) ve %14,3 (82/572) olarak bulunmuştur. Çalışma sonucunda KAB uygulamasının kuru dönemden köken alan mastitis olgularını istatistiksel olarak önemli düzeyde azalttığı belirlenmiştir ($p < 0,001$). Ollier et al. (2015)'de kuruya çıkarmadan 5 gün öncesinden yem kısıtlaması (sadece saman verilmiş) yapılan grup (DH), geç laktasyon rasyonuyla beslenen ve kuruya çıkarmadan 5 gün öncesinden başlayarak kuru dönemin 13. gününe kadar günde iki kez 2 mg kinagolid enjeksiyonu yapılan grup (QN) ve geç laktasyon rasyonuyla beslenen kontrol grubundan oluşan çalışmada (KON), son sağımdan sonraki 7 gün boyunca, ineklerin meme başları, 5×10^7 cfu/mL'de *Streptococcus agalactiae* içeren bir solüsyona günlük olarak daldırılmış ve kuru dönem antibiyotik

uygulaması yapılmamıştır. Kuru dönemin 14. gününde her meme lobundan alınan sekresyonların bakteriyolojik incelemeleri sonucunda QN, DH ve KON gruplarında sırasıyla *Streptococcus agalactiae* ile enfekte meme loblarının yüzdesi ortalama %17,2, %33,7 ve %57,5 olarak bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu sonuçla, PRL inhibitörü olan kinagolid uygulamasının kuru dönemden köken alan mastitisler üzerinde koruyucu etkinliğinin olduğu görülmektedir. Steeneveld et al. (2019)'da kuruya çıkarma öncesinde yem kısıtlaması, aralıklı sağım ve ani kuruya çıkarma sırasında KAB uygulamalarının yapıldığı farklı çalışmalardan elde edilen verilerin değerlendirildiği bildirilmiştir. Çalışmada 3 farklı yöntemin kuru dönemden köken alan mastitis olgularına etkisi ve mastitisin sebep olduğu maliyetlerin değerlendirildiği belirtilmiştir. Postpartum klinik ve subklinik mastitis oranları sırasıyla; yem kısıtlaması yapılan grupta %14,1 ve %7,9; aralıklı sağım uygulaması yapılan grupta %14,5 ve %8,7; ani kuruya çıkarma sırasında KAB uygulamalarının yapıldığı grupta ise %12,6 ve %7,9 olarak belirlenmiştir. İnek başına kuru dönemden köken alan mastitislerin neden olduğu maliyetler ise; yem kısıtlaması yapılan grupta 99,1 €, aralıklı sağım uygulaması yapılan grupta 71,5 € ve ani kuruya çıkarma sırasında KAB uygulamalarının yapıldığı grupta 49,6 € olarak belirlenmiştir. Sunulan tez çalışmasında, çalışmaya dahil edilen tüm ineklere kuru dönem antibiyotik tedavisi çiftlikte uygulanan meme sağlığı kontrol programının rutin bir işlemi olarak yapıldı. Çalışma öncesinde ve sonrasında meme loblarından mikrobiyolojik inceleme için örnek alınmadı; ve postpartum mastitis olgularından etken izolasyonu yapılmadı. Ancak çalışmaya dahil edilen ineklerin son 3 aylık döneminde subklinik/klinik mastitis öyküsü olmaması; kuruya çıkarma sırasında yapılan CMT'de ve klinik muayenede mastitis bulgusu olmaması ana seçim kriterleriydi. Kabergolin grubunda ve GKON'da postpartum ilk 7 günlük süreçte görülen mastitis oranı sırasıyla %3,0 (1/33), %21,87 (7/32) olarak bulundu. Sunulan tez çalışmasının, daha önce yapılan çalışmaların (Ollier et al., 2015; Hop et al., 2019; Steeneveld et al., 2019) sonuçlarını desteklediği görüldü.

5. SONUÇ

Sunulan doktora tez çalışmasının verileri değerlendirildiğinde elde edilen sonuçlar ve bu sonuçlara ilişkin öneriler aşağıdaki şekilde özetlenmiştir;

1. Kuruya çıkarma öncesinde uygulanan 5,6 mg/5 ml k.i. tek doz kabergolin, Holstein Friesian ırkı ineklerde klinik olarak herhangi bir yan etkiye neden olmadı.

2. Kabergolin uygulaması, ani kuruya çıkarma sonrasında görülen süt sızıntısı sorununu önemli ölçüde azalttı. Kuruya çıkarma anında ortalama süt verimi 22,4 litre olan GKon'da 1. ve 2. günlerde sırasıyla % 46,9 (15/32) ve %56,3 (18/32) oranında süt sızıntısı görülürken, kuruya çıkarma anında ortalama süt verimi 26,9 litre olan GKab'da 1. ve 2. günlerde sırasıyla % 3,0 (1/33) ve %18,2 (6/33) oranında süt sızıntısı görüldü. Bu bulgular, kabergolinin süt üretimini baskılayarak memede süt birikimini azalttığını, bununla birlikte meme başı keratin plak yapısının korunmasına katkı sağlayarak meme başının mikroorganizmalara karşı fiziksel bariyer olarak görevini yerine getirdiğini göstermektedir.

3. Meme ölçüm sonuçlarına bakıldığında; kabergolin uygulaması, meme involüsyon sürecini klinik olarak önemli ölçüde hızlandırdı. Kuruya çıkarma anında meme ölçüm ortalamaları GKab'da 7,6 cm, kontrol grubunda 6,5 cm ($p = 0,002$) idi. GKab'ın ölçüm ortalamasının yüksek olması kuruya çıkarma anındaki süt verim ortalamaları arasındaki farklılıktan ($p = 0,004$) kaynaklanmaktaydı. Bu durum GKab'ın aleyhine olmasına rağmen 1. ve 2. günde GKon'a (sırasıyla 8,3 cm ve 8,8 cm) göre GKab'da (6,9 cm ve 7,4 cm) meme ölçüm sonuçları önemli ölçüde düşük bulundu (Sırasıyla $p = 0,001$; $p = 0,002$). Bu bulgular kabergolinin, memede süt birikimine bağlı olarak artan meme içi basıncının kuru dönemin ilk günlerinde neden olduğu meme ağrısını da önlemede başarılı olduğunu göstermektedir.

4. Serum PRL düzeyleri 1. günde GKab'da GKon'a göre önemli ölçüde düşük bulundu ($p = 0,045$). Bu bulgu ile kabergolin uygulamasının PRL inhibisyonuna neden olduğu görülmektedir.

5. Postpartum ilk 7 günlük süreçte; meme muayenesi, Kaliforniya Mastitis Test ve MDI bulguları değerlendirildiğinde GKab'da %3,0 (1/33) oranında mastitis görülürken GKon'da %21,8 (7/32) oranında mastitis görüldü. Bu bulgular, kabergolin uygulamasının süt sızıntısını önemli ölçüde azaltması sonucunda meme başından mikroorganizmaların girişinin önlendiğini göstermektedir. Ani kuruya çıkarma yönteminde yaygın olarak kullanılan kuru dönem antibiyotik preparatlarının kuru dönem kaynaklı mastitis olgularını önlemede yeterli olmadığı görüldü. Kuruya çıkarma sırasında uygulanan antibiyotik preparatlarının kuru dönem sonunda etkinliğinin azaldığı bilinse de, bulgularımıza göre kuru dönem mastitis insidensinin büyük ölçüde kuru dönem başında görülen süt sızıntısı sorunundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

6. Sonuçlarımız, kuruya çıkarma öncesinde yem kısıtlaması yapılmayan ve ani kuruya çıkarma yöntemi uygulanan işletmelerin kuru dönem prosedüründe kabergolin uygulamasının iyi bir yönetim stratejisi olabileceğini gösterdi.

KAYNAKLAR

- Abou-Saleh, R., Soliman, A., El-Mahdy, M. and Hassan, T. (2017). Drying off methods, parity and stage of lactation influences on milk production, milk composition and some blood plasma parameters in holstein friesian cows. *Egyptian Journal of Animal Production*, 54 (1), 19-29.
- Accorsi, P., Pacioni, B., Pezzi, C., Forni, M., Flint, D. and Seren, E. (2002). Role of prolactin, growth hormone and insulin-like growth factor 1 in mammary gland involution in the dairy cow. *Journal of Dairy Science*, 85 (3), 507-513.
- Agenäs, S., Dahlborn, K. and Holtenius, K. (2003). Changes in metabolism and milk production during and after feed deprivation in primiparous cows selected for different milk fat content. *Livestock Production Science*, 83 (2-3), 153-164.
- Aiken, G. and Strickland, J. (2013). Forages and pastures symposium: managing the tall fescue–fungal endophyte symbiosis for optimum forage-animal production. *Journal of Animal Science*, 91 (5), 2369-2378.
- Akers, M. R., Bauman, D. E., Capuco, A. V., Goodman, G. T. and Tucker, A. H. (1981). Prolactin regulation of milk secretion and biochemical differentiation of mammary epithelial cells in periparturient cows. *Endocrinology*, 109 (1), 23-30.
- Akers, R. (2006). Major advances associated with hormone and growth factor regulation of mammary growth and lactation in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 89 (4), 1222-1234.
- Akers, R. M. and Lefcourt, A. M. (1982). Milking-and suckling-induced secretion of oxytocin and prolactin in parturient dairy cows. *Hormones and Behavior*, 16 (1), 87-93.
- Albaaj, A., Marnet, P., Hurtaud, C. and Guinard-Flament, J. (2018). Adaptation of dairy cows to increasing degrees of incomplete milk removal during a single milking interval. *Journal of Dairy Science*, 101 (9), 8492-8504.
- Alkan, H., Baştan, A., Salar, S., Özdal, M. ve Kaymaz, M. (2014). Kuru döneme çıkarken enfekte ve sağlıklı meme loblarında California Mastitis Test ve somatik hücre sayısı ile bakteriyolojik muayene sonuçlarının karşılaştırılması. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 61 (3), 179-183.
- Annen, E., Collier, R., McGuire, M., Vicini, J., Ballam, J. and Lormore, M. (2004). Effect of modified dry period lengths and bovine somatotropin on yield and composition of milk from dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 87 (11), 3746-3761.
- Arslan, C. ve Tufan, T. (2010). Geçiş dönemindeki süt ineklerinin beslenmesi II. Bu dönemde görülen metabolik hastalıklar ve besleme ile önlenmesi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16 (1), 159-166.
- Atashi, H., Zamiri, M. J. and Dadpasand, M. (2013). Association between dry period length and lactation performance, lactation curve, calf birth weight, and dystocia in Holstein dairy cows in Iran. *Journal of Dairy Science*, 96 (6), 3632-3638.
- Auchtung, T., Rius, A., Kendall, P., McFadden, T. and Dahl, G. (2005). Effects of photoperiod during the dry period on prolactin, prolactin receptor, and milk production of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 88 (1), 121-127.
- Aytekin, İ., Altay, Y., Boztepe, S., Keskin, İ. ve Zulkadir, U. (2021). The effect of body cleanliness (hygiene) score on some criteria used in the detection milk quality in dairy cattle. *Large Animal Review*, 27 (2), 69-74.
- Bach, A., De-Prado, A. and Aris, A. (2015). The effects of cabergoline administration at dry-off of lactating cows on udder engorgement, milk leakages, and lying behavior. *Journal of Dairy Science*, 98 (10), 7097-7101.

- Bach, L., Ammann, J., Bruckmaier, R. M., Müller, U. and Umstätter, C. (2022). Drying-off practices on Swiss dairy farms: Status quo and adoption potential of integrating incomplete milking. *Journal of Dairy Science*, 105 (10), 8342-8353.
- Bachmann, J., Bertulat, S., Seiffert, S. and Heuwieser, W. (2017). Viscosity Measurements of Milk to Investigate Risk Factors for Milk Leakage in Dairy Cows Before and After Dry-Off. *Milk Science International-Milchwissenschaft*, 70 (5), 20-24.
- Barb, C., Kraeling, R., Rampacek, G. and Dove, C. (1997). Metabolic changes during the transition from the fed to the acute feed-deprived state in prepuberal and mature gilts. *Journal of Animal Science*, 75 (3), 781-789.
- Barcelos, M. M., Freu, G., Alves, B. G., Monteiro, C. P. and Santos, M. V. (2021). Casein hydrolyzate for drying-off lactating mammary quarters in cows with chronic mastitis. *Journal of Dairy Research*, 88 (2), 185-188.
- Barkema, H. W., von Keyserlingk, M. A., Kastelic, J. P., Lam, T. J., Luby, C., Roy, J.-P., LeBlanc, S. J., Keefe, G. P. and Kelton, D. F. (2015). Invited review: Changes in the dairy industry affecting dairy cattle health and welfare. *Journal of Dairy Science*, 98 (11), 7426-7445.
- Barlet, J.P. (1985). Prolactin and calcium metabolism in pregnant ewes. *Journal of Endocrinology*, 107 (2), 171-175.
- Barrington, G., McFadden, T., Huyler, M. and Besser, T. (2001). Regulation of colostrogenesis in cattle. *Livestock Production Science*, 70 (1-2), 95-104.
- Bauman, D. (1999). Bovine somatotropin and lactation: from basic science to commercial application. *Domestic Animal Endocrinology*, 17 (2-3), 101-116.
- Bauman, D. E. (1992). Bovine somatotropin: review of an emerging animal technology. *Journal of Dairy Science*, 75 (12), 3432-3451.
- Baumrucker, C., Burkett, A., Magliaro-Macrina, A. and Dechow, C. (2010). Colostrogenesis: Mass transfer of immunoglobulin G1 into colostrum. *Journal of Dairy Science*, 93 (7), 3031-3038.
- Baumrucker, C. R. and Bruckmaier, R. M. (2014). Colostrogenesis: IgG 1 transcytosis mechanisms. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 19, 103-117.
- Baumrucker, C. R., Macrina, A. L. and Bruckmaier, R. M. (2021). Colostrogenesis: Role and Mechanism of the Bovine Fc Receptor of the Neonate (FcRn). *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 26 (4), 419-453.
- Bausewein, M., Mansfeld, R., Doherr, M.G., Harms, J., and Sorge, U.S. (2022). Sensitivity and Specificity for the Detection of Clinical Mastitis by Automatic Milking Systems in Bavarian Dairy Herds. *Animals*, 12, 2131.
- Bernier-Dodier, P., Girard, C., Talbot, B. and Lacasse, P. (2011). Effect of dry period management on mammary gland function and its endocrine regulation in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 94 (10), 4922-4936.
- Bertulat, S., Fischer-Tenhagen, C., Suthar, V., Möstl, E., Isaka, N. and Heuwieser, W. (2013). Measurement of fecal glucocorticoid metabolites and evaluation of udder characteristics to estimate stress after sudden dry-off in dairy cows with different milk yields. *Journal of Dairy Science*, 96(6), 3774-3787.
- Bertulat, S., Fischer-Tenhagen, C. and Heuwieser, W. (2015). A survey of drying-off practices on commercial dairy farms in northern Germany and a comparison to science-based recommendations. *Veterinary Record Open*, 2(1), e000068.

- Bertulat, S., Isaka, N., De Prado, A., Lopez, A., Hetreau, T. and Heuwieser, W. (2017). Effect of a single injection of cabergoline at dry off on udder characteristics in high-yielding dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 100(4), 3220-3232.
- Bhutto, A., Murray, R. and Woldehiwet, Z. (2012). California mastitis test scores as indicators of subclinical intra-mammary infections at the end of lactation in dairy cows. *Research in Veterinary Science*, 92(1), 13-17.
- Bonga, S. W. and Pang, P. (1991). Control of calcium regulating hormones in the vertebrates: parathyroid hormone, calcitonin, prolactin, and stanniocalcin. *International Review of Cytology*, 128, 139-213.
- Boutinaud, M., Isaka, N., Gandemer, E., Lamberton, P., Wiart, S., Taranilla, A. D. P., Sordillo, L. and Lollivier, V. (2017). Inhibiting prolactin by cabergoline accelerates mammary gland remodeling during the early dry period in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 100 (12), 9787-9798.
- Boutinaud, M., Isaka, N., Lollivier, V., Dessauge, F., Gandemer, E., Lamberton, P., Taranilla, A. D. P., Deflandre, A. and Sordillo, L. (2016). Cabergoline inhibits prolactin secretion and accelerates involution in dairy cows after dry-off. *Journal of Dairy Science*, 99 (7), 5707-5718.
- Boutinaud, M., Lollivier, V., Finot, L., Bruckmaier, R. and Lacasse, P. (2012). Mammary cell activity and turnover in dairy cows treated with the prolactin-release inhibitor quinagolide and milked once daily. *Journal of Dairy Science*, 95 (1), 177-187.
- Bradley, A. and Green, M. (2000). A study of the incidence and significance of intramammary enterobacterial infections acquired during the dry period. *Journal of Dairy Science*, 83 (9), 1957-1965.
- Bradley, A. and Green, M. (2001). An investigation of the impact of intramammary antibiotic dry cow therapy on clinical coliform mastitis. *Journal of Dairy Science*, 84 (7), 1632-1639.
- Bradley, A. J. (2002). Bovine mastitis: an evolving disease. *The Veterinary Journal*, 164 (2), 116-128.
- Bradley, A. J. and Green, M. J. (2004). The importance of the nonlactating period in the epidemiology of intramammary infection and strategies for prevention. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 20 (3), 547-568.
- Breen, J., Green, M. and Bradley, A. (2009). Quarter and cow risk factors associated with the occurrence of clinical mastitis in dairy cows in the United Kingdom. *Journal of Dairy Science*, 92 (6), 2551-2561.
- Britten, J. E., Rood, K. A. and Wilson, D. J. (2021). Comparison of Bovine Mammary Involution and Intramammary Infections Following Intramammary Treatment with Casein Hydrolysate and Other Conventional Treatments at Dry-Off. *Animals*, 11 (8), 2360.
- Brownell, J. (1996). Quinagolide (Norprolac [R]): A Novel Non-Ergot Prolactin Inhibitor. *Drugs of Today*, 32, 1-31.
- Brownell, J. (1998). Quinagolide in hyperprolactinaemia. *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy*, 9 (1), 1-75.
- Bushe, T. and Oliver, S. (1987). Natural protective factors in bovine mammary secretions following different methods of milk cessation. *Journal of Dairy Science*, 70 (3), 696-704.
- Caja, G., Elhadi, A., Such, X. and Salama, A. (2020). Suppression of prolactin and reduction of milk secretion by effect of cabergoline in lactating dairy ewes. *Journal of Dairy Science*, 103 (12), 12033-12044.

- Cameron, R., Dyk, P., Herdt, T., Kaneene, J., Miller, R., Bucholtz, H., Liesman, J., Vandehaar, M. and Emery, R. (1998). Dry cow diet, management, and energy balance as risk factors for displaced abomasum in high producing dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 81 (1), 132-139.
- Capel, M. (2022). Implementing selective dry cow therapy. American Association of Bovine Practitioners Conference Proceedings, New Orleans, Louisiana, 55 (1), 109-110.
- Capuco, A., Akers, R. and Smith, J. (1997). Mammary growth in Holstein cows during the dry period: Quantification of nucleic acids and histology. *Journal of Dairy Science*, 80 (3), 477-487.
- Capuco, A. V. and Akers, R. M. (1999). Mammary involution in dairy animals. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 4, 137-144.
- Capuco, A. V. and Akers, R. M. (2009). The origin and evolution of lactation. *Journal of Biological Chemistry*, 8 (4), 37.
- Carbonneau, E., De Passille, A., Rushen, J., Talbot, B. and Lacasse, P. (2012). The effect of incomplete milking or nursing on milk production, blood metabolites, and immune functions of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 95 (11), 6503-6512.
- Castro, N., Capote, J., Bruckmaier, R. and Argüello, A. (2011). Management effects on colostrogenesis in small ruminants: a review. *Journal of Applied Animal Research*, 39 (2), 85-93.
- Cattaneo, L., Piccioli-Cappelli, F., Minuti, A. and Trevisi, E. (2022). Drying-off dairy cows without antibiotic therapy and orally supplemented with lyophilized *Aloe arborescens*: effects on rumen activity, immunometabolic profile, and milk yield. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 16 (5), 1-14.
- Cengiz, M. (2009). İneklerde kuru dönem mastitise karşı koruyucu yaklaşımlar. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 4 (3), 215-222.
- Cengiz, M. (2010). *Meme başı kanalı kaplayıcıları ve vitamin E'nin kuru dönem yeni enfeksiyonlara karşı koruyucu etkinliğinin araştırılması* [Doktora tezi, Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Ankara].
- Chapinal, N., Zobel, G., Painter, K. and Leslie, K. E. (2014). Changes in lying behavior after abrupt cessation of milking and regrouping at dry-off in freestall-housed cows: A case study. *Journal of Veterinary Behavior*, 9 (6), 364-369.
- Charoenphandhu, N., Nakkrasae, L.İ., Kraidith, K., Teerapornpuntakit, J., Thongchote, K., Thongon, N. and Krishnamra, N. (2009). Two-step stimulation of intestinal Ca²⁺ absorption during lactation by long-term prolactin exposure and suckling-induced prolactin surge. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 297 (3), E609-E619.
- Chen, J., Soede, N., van Dorland, H. A., Rummelink, G., Bruckmaier, R., Kemp, B. and Van Knegsel, A. (2015). Relationship between metabolism and ovarian activity in dairy cows with different dry period lengths. *Theriogenology*, 84 (8), 1387-1396.
- Chenite, A., Chaput, C., Wang, D., Combes, C., Buschmann, M., Hoemann, C., Leroux, J., Atkinson, B., Binette, F. and Selmani, A. (2000). Novel injectable neutral solutions of chitosan form biodegradable gels in situ. *Biomaterials*, 21 (21), 2155-2161.
- Choi, Y., Keller, W., Berg, I., Park, C. and Mackinlay, A. (1988). Casein gene expression in bovine mammary gland. *Journal of Dairy Science*, 71 (11), 2898-2903.
- Çizmeçi, S. U., Köse, A. M., Aydın, I., Sayın, Z. ve Dinç, D. A. (2019). Determination of the effects of different dry cow therapy on udder health in dairy cows. *Malaysian Journal of Veterinary Research*, 10 (1), 22-23.

- Connelly, M. K., Weaver, S. R., Kuehn, J. M., Fricke, H. P., Klister, M. and Hernandez, L. (2021). Elevated serotonin coordinates mammary metabolism in dairy cows. *Physiological Reports*, 9 (7), e14798.
- Cook, N. B. (2002). The influence of barn design on dairy cow hygiene, lameness and udder health. American Association of Bovine Practitioners Conference Proceedings, New Orleans, Louisiana. 97-103.
- Cousins, C. L., Higgs, T. M., Jackson, E. R., Neave, F. K. and Dodd, F. H. (1980). Susceptibility of the bovine udder to bacterial infection in the dry period. *Journal of Dairy Research*, 47 (1), 11-18.
- Curtis, C. R., Erb, H. N., Sniffen, C. J., Smith, R. D. and Kronfeld, D. S. (1985). Path analysis of dry period nutrition, postpartum metabolic and reproductive disorders, and mastitis in Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 68 (9), 2347-2360.
- Çetin, H. ve Uçar, E. H. (2018). Doğum sonrası problemler ve mastitis. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 58 (3), 15-22.
- Çolak, A., Kireççi, E. ve Polat, B. (2007). Süt ineklerinde kuru dönem başlangıcında randomize kloksasilin uygulamasının etkisi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 13 (2), 127-131.
- Dahl, G., Chapin, L., Moseley, W. and Tucker, H. (1993). Galactopoietic effects of recombinant somatotropin and growth hormone-releasing factor in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 76 (6), 1550-1557.
- Dahl, G. E. (2020). Physiology of lactation in dairy cattle challenges to sustainable production. *Animal Agriculture* (pp. 121-129). Elsevier.
- Dallard, B. E., Baravalle, C., Andreotti, C., Ortega, H. H., Neder, V. and Calvinho, L. F. (2011). Intramammary inoculation of Panax ginseng extract in cows at drying off enhances early mammary involution. *Journal of Dairy Research*, 78 (1), 63-71.
- Dallard, B. E., Ruffino, V., Heffel, S. and Calvinho, L. F. (2007). Effect of a biological response modifier on expression of growth factors and cellular proliferation at drying off. *Journal of Dairy Science*, 90 (5), 2229-2240.
- Dancy, K., Ribeiro, E. and DeVries, T. (2019). Effect of dietary transition at dry off on the behavior and physiology of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 102 (5), 4387-4402.
- Dann, H., Litherland, N., Underwood, J., Bionaz, M., D'angelo, A., McFadden, J. and Drackley, J. (2006). Diets during far-off and close-up dry periods affect periparturient metabolism and lactation in multiparous cows. *Journal of Dairy Science*, 89 (9), 3563-3577.
- Darbaz, İ. ve Ergene, O. (2015). Sürü meme sağlığı yönetiminde somatik hücre sayısının önemi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 12 (3), 203-210.
- Davis, S. R., Farr, V. C., Copeman, P. J., Carruthers, V. R., Knight, C. H. and Stelwagen, K. (1998). Partitioning of milk accumulation between cisternal and alveolar compartments of the bovine udder: relationship to production loss during once daily milking. *Journal of Dairy Research*, 65 (1), 1-8.
- De Prado-Taranilla, A., Holstege, M., Bertocchi, L., Appiani, A., Becvar, O., Davidek, J., Bay, D., Jimenez, L., Roger, N. and Krömker, V. (2020). Incidence of milk leakage after dry-off in European dairy herds, related risk factors, and its role in new intramammary infections. *Journal of Dairy Science*, 103 (10), 9224-9237.
- De Vries, L., Dover, H., Casey, T., VandeHaar, M. and Plaut, K. (2010). Characterization of mammary stromal remodeling during the dry period. *Journal of Dairy Science*, 93 (6), 2433-2443.

- Deacon, A., Blouin, R., Thibault, C. and Lacasse, P. (2023). Mechanism underlying the modulation of milk production by incomplete milking. *Journal of Dairy Science*, 106 (1), 783-791.
- Dingwell, R., Kelton, D., Leslie, K. and Edge, V. (2001). Deciding to dry-off: does level of production matter. National Mastitis Council Annual Meeting Proceedings, Inc. Madison, WI, USA. 69-79.
- Dingwell, R., Leslie, K., Schukken, Y., Sargeant, J., Timms, L., Duffield, T., Keefe, G. P., Kelton, D., Lissemore, K. and Conklin, J. (2004). Association of cow and quarter-level factors at drying-off with new intramammary infections during the dry period. *Preventive Veterinary Medicine*, 63 (1-2), 75-89.
- Eberhart, R. (1986). Management of dry cows to reduce mastitis. *Journal of Dairy Science*, 69 (6), 1721-1732.
- Egyedy, A. F. and Ametaj, B. N. (2022). Mastitis: Impact of dry period, pathogens, and immune responses on etiopathogenesis of disease and its association with periparturient diseases. *Dairy*, 3 (4), 881-906.
- Ekici, E. İ. (2016). *Kabergolin kullanan endometriozisli hastaların nötrofillerinde kalsiyum sinyali, oksidatif stres ve apoptozisin araştırılması* [Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Isparta].
- El-Sayed, A. and Kamel, M. (2021). Bovine mastitis prevention and control in the post-antibiotic era. *Tropical Animal Health and Production*, 53, 1-16.
- ElAshmawy, W. R., Okello, E., Williams, D. R., Anderson, R. J., Karle, B., Lehenbauer, T. W. and Aly, S. S. (2022). Effectiveness of intramammary antibiotics, internal teat sealants, or both at dry-off in dairy cows: Milk production and somatic cell count outcomes. *Veterinary Sciences*, 9 (10), 559.
- Erb, H. and Grohn, Y. (1988). Epidemiology of metabolic disorders in the periparturient dairy cow. *Journal of Dairy Science*, 71 (9), 2557-2571.
- Erb, R. (1977). Hormonal control of mammogenesis and onset of lactation in cows—A Review. *Journal of Dairy Science*, 60 (2), 155-169.
- Fang, W., Jiang, C. and Liu, H. (1993). Epidemiologic aspects of bovine mastitis and its control in several dairy herds in southeastern China. *Preventive Veterinary Medicine*, 15 (2-3), 169-180.
- Ferrari, C., Abs, R., Bevan, J., Brabant, G., Ciccarelli, E., Motta, T., Mucci, M., Muratori, M., Musatti, L. and Verbessem, G. (1997). Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. *Clinical Endocrinology*, 46 (4), 409-413.
- France, A., Dufour, S., Kelton, D., Barkema, H., Kurban, D. and DeVries, T. (2022). Effect of dry-off management on milking behavior, milk yield, and somatic cell count of dairy cows milked in automated milking systems. *Journal of Dairy Science*, 105 (4), 3544-3558.
- Franchi, G., Herskin, M., Tucker, C., Larsen, M. and Jensen, M. (2021). Assessing effects of dietary and milking frequency changes and injection of cabergoline during dry-off on hunger in dairy cows using 2 feed-thwarting tests. *Journal of Dairy Science*, 104 (9), 10203-10216.
- Franchi, G., Jensen, M., Foldager, L., Larsen, M. and Herskin, M. (2022a). Effects of dietary and milking frequency changes and administration of cabergoline on clinical udder characteristics in dairy cows during dry-off. *Research in Veterinary Science*, 143, 88-98.
- Franchi, G., Larsen, M., Herskin, M., Foldager, L., Larsen, M. and Jensen, M. (2022b). Effects of changes in diet energy density and milking frequency and a single injection of

- cabergoline at dry-off on feeding behavior and rumination time in dairy cows. *JDS Communications*, 3 (3), 195-200.
- Friggens, N. C., Andersen, J. B., Larsen, T., Aaes, O. and Dewhurst, R. J. (2004). Priming the dairy cow for lactation: a review of dry cow feeding strategies. *Animal Research*, 53 (6), 453-473.
- Fronk, T., Schultz, L. H. and Hardie, A. (1980). Effect of dry period overconditioning on subsequent metabolic disorders and performance of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 63 (7), 1080-1090.
- Fujiwara, M., Haskell, M. J., Macrae, A. I. and Rutherford, K. M. (2018). Survey of dry cow management on UK commercial dairy farms. *Veterinary Record*, 183 (9), 297-304.
- Geary, U., Lopez-Villalobos, N., Begley, N., McCoy, F., O'Brien, B., O'grady, L. and Shalloo, L. (2012). Estimating the effect of mastitis on the profitability of Irish dairy farms. *Journal of Dairy Science*, 95 (7), 3662-3673.
- Goff, J. P. (2008). The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. *The Veterinary Journal*, 176 (1), 50-57.
- Gomes, F. and Henriques, M. (2016). Control of bovine mastitis: old and recent therapeutic approaches. *Current Microbiology*, 72, 377-382.
- Gonzalez-Iglesias, A. E., Murano, T., Li, S., Tomić, M. and Stojilkovic, S. S. (2008). Dopamine inhibits basal prolactin release in pituitary lactotrophs through pertussis toxin-sensitive and-insensitive signaling pathways. *Endocrinology*, 149 (4), 1470-1479.
- Gott, P., Rajala-Schultz, P., Schuenemann, G., Proudfoot, K. and Hogan, J. (2016). Intramammary infections and milk leakage following gradual or abrupt cessation of milking. *Journal of Dairy Science*, 99 (5), 4005-4017.
- Gott, P., Rajala-Schultz, P., Schuenemann, G., Proudfoot, K. and Hogan, J. (2017). Effect of gradual or abrupt cessation of milking at dry off on milk yield and somatic cell score in the subsequent lactation. *Journal of Dairy Science*, 100 (3), 2080-2089.
- Green, M., Green, L., Medley, G., Schukken, Y. and Bradley, A. (2002). Influence of dry period bacterial intramammary infection on clinical mastitis in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 85 (10), 2589-2599.
- Groner, B. and Gouilleux, F. (1995). Prolactin-mediated gene activation in mammary epithelial cells. *Current Opinion in Genetics & Development*, 5 (5), 587-594.
- Grum, D., Drackley, J., Younker, R., LaCount, D. and Veenhuizen, J. (1996). Nutrition during the dry period and hepatic lipid metabolism of periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 79 (10), 1850-1864.
- Grummer, R. (2007). Strategies to improve fertility of high yielding dairy farms: Management of the dry period. *Theriogenology*, 68, 281-288.
- Gundel, P. E., Martínez Ghersa, M. A., Omacini, M., Cuyeu, R., Pagano, E., Ríos, R. and Ghersa, C. M. (2012). Mutualism effectiveness and vertical transmission of symbiotic fungal endophytes in response to host genetic background. *Evolutionary Applications*, 5 (8), 838-849.
- Gulay, M., Hayen, M., Bachman, K., Belloso, T., Liboni, M. and Head, H. (2003). Milk production and feed intake of Holstein cows given short (30-d) or normal (60-d) dry periods. *Journal of Dairy Science*, 86 (6), 2030-2038.
- Gümen, A., Keskin, A., Yilmazbaş Mecitoğlu, G., Karakaya, E. and Wiltbank, M. (2011). Dry period management and optimization of postpartum reproductive management in dairy cattle. *Reproduction in Domestic Animals*, 46, 11-17.

- Gümen, A., Rastani, R., Grummer, R. and Wiltbank, M. (2005). Reduced dry periods and varying prepartum diets alter postpartum ovulation and reproductive measures. *Journal of Dairy Science*, 88 (7), 2401-2411.
- Harmon, R. (1994). Physiology of mastitis and factors affecting somatic cell counts. *Journal of Dairy Science*, 77 (7), 2103-2112.
- Heringstad, B., Klemetsdal, G. and Ruane, J. (2000). Selection for mastitis resistance in dairy cattle: a review with focus on the situation in the Nordic countries. *Livestock Production Science*, 64 (2-3), 95-106.
- Hernández-Castellano, L. E., Hernandez, L. and Bruckmaier, R. (2020). Endocrine pathways to regulate calcium homeostasis around parturition and the prevention of hypocalcemia in periparturient dairy cows. *Animal*, 14 (2), 330-338.
- Hernández-Castellano, L. E., Sørensen, M. T., Foldager, L., Herskin, M. S., Gross, J. J., Bruckmaier, R. M. and Larsen, M. (2023). Effects of feeding level, milking frequency, and single injection of cabergoline on blood metabolites, hormones, and minerals around dry-off in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 106 (4), 2919-2932.
- Hertl, J. A., Schukken, Y., Tauer, L. W., Welcome, F. L. and Gröhn, Y. T. (2018). Does clinical mastitis in the first 100 days of lactation 1 predict increased mastitis occurrence and shorter herd life in dairy cows? *Journal of Dairy Science*, 101 (3), 2309-2323.
- Hogan, J. and Smith, K. L. (2003). Coliform mastitis. *Veterinary Research*, 34 (5), 507-519.
- Holt, R., Barnett, A. and Bailey, C. (2010). Bromocriptine: old drug, new formulation and new indication. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 12 (12), 1048-1057.
- Hop, G., de Prado-Taranilla, A., Isaka, N., Ocak, M., Bertet, J., Supré, K., Velthuis, A., Schukken, Y. and Deflandre, A. (2019). Efficacy of cabergoline in a double-blind randomized clinical trial on milk leakage reduction at drying-off and new intramammary infections across the dry period and postcalving. *Journal of Dairy Science*, 102 (12), 11670-11680.
- Hurley, W. (1989). Mammary gland function during involution. *Journal of Dairy Science*, 72 (6), 1637-1646.
- Huxley, J., Green, M., Green, L. and Bradley, A. (2002). Evaluation of the efficacy of an internal teat sealer during the dry period. *Journal of Dairy Science*, 85 (3), 551-561.
- James, M., Makeen, A., Foley, S., Stevens, J. and Robinson, C. (1977). Effects of prolactin and bromocriptine upon calcium and phosphorus absorption in lactating and non-lactating rats [proceedings]. *The Journal of Endocrinology*, 75 (3), 53-54.
- Japheth, K. P., Mehla, R. K., Singh, M., Gupta, A. K., Das, R., Bharti, P. and Chandrasekar, T. (2016). Optimization of dry period in Karan Fries cow. *Veterinary World*, 9 (6), 648-652.
- Jensen, M. B., Franchi, G. A., Larsen, M. and Herskin, M. S. (2023). Effects of feeding level and milking frequency on behavior of dairy cows before dry-off. *Journal of Dairy Science*, 106, 2739-2749.
- Jones, G., Pearson, R., Clabaugh, G. and Heald, C. (1984). Relationships between somatic cell counts and milk production. *Journal of Dairy Science*, 67 (8), 1823-1831.
- Khatun, M., Thomson, P. C., Kerrisk, K. L., Lyons, N. A., Clark, C. E. F., J. Molfino, J. and García, S. C. (2018). Development of a new clinical mastitis detection method for automatic milking systems. *Journal of Dairy Science*, 101 (10), 9385-9395.
- Kireççi, E. ve Çolak, A. (2002). Kuru dönem başlangıcında subklinik mastitisli ineklerden izole edilen stafilocok suşlarında metisilin direnci. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 8 (2), 98-100.

- Klaas, I. C., Enevoldsen, C., Ersboll, A. K. and Tolle, U. (2005). Cow-related risk factors for milk leakage. *Journal of Dairy Science*, 88 (1), 128-136.
- Klusmeyer, T., Fitzgerald, A., Fabellar, A., Ballam, J., Cady, R. and Vicini, J. (2009). Effect of recombinant bovine somatotropin and a shortened or no dry period on the performance of lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 92 (11), 5503-5511.
- Kok, A., Chen, J., Kemp, B. and Van Knegsel, A. (2019). Dry period length in dairy cows and consequences for metabolism and welfare and customised management strategies. *Animal*, 13 (1), 42-51.
- Kok, A., van Hoeij, R. J., Kemp, B. and van Knegsel, A. T. M. (2021). Evaluation of customized dry-period strategies in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 104 (2), 1887-1899.
- Kok, A., van Hoeij, R. J., Tolkamp, B. J., Haskell, M. J., van Knegsel, A. T., de Boer, I. J. and Bokkers, E. A. (2017). Behavioural adaptation to a short or no dry period with associated management in dairy cows. *Applied Animal Behaviour Science*, 186, 7-15.
- Koprowski, J. and Tucker, H. A. (1973). Serum prolactin during various physiological states and its relationship to milk production in the bovine. *Endocrinology*, 92 (5), 1480-1487.
- Krattley-Roodenburg, B., Huybens, L., Nielen, M. and van Werven, T. (2021). Dry period management and new high somatic cell count during the dry period in Dutch dairy herds under selective dry cow therapy. *Journal of Dairy Science*, 104 (6), 6975-6984.
- Kuehn, J. M., Connelly, M. K., Dzidic, A., Lauber, M., Fricke, H. P., Klister, M., Olstad, E., Balbach, M., Timlin, E. and Pszczolkowski, V. (2019). The effects of incomplete milking and increased milking frequency on milk production rate and milk composition. *Journal of Animal Science*, 97 (6), 2424-2432.
- Kuhla, B., Albrecht, D., Bruckmaier, R., Viergutz, T., Nürnberg, G. and Metges, C. C. (2010). Proteome and radioimmunoassay analyses of pituitary hormones and proteins in response to feed restriction of dairy cows. *Proteomics*, 10 (24), 4491-4500.
- Kuhn, M., Hutchison, J. and Norman, H. (2006). Dry period length to maximize production across adjacent lactations and lifetime production. *Journal of Dairy Science*, 89 (5), 1713-1722.
- Kurt, S., Çolakoğlu, H., Yazlık, M., Vural, M. ve Küplülü, Ş. (2019). Importance of dry and transitional period in terms of mastitis in dairy cows Sütçü İneklerde Mastitis Yönünden Kuru ve Geçiş Dönemlerinin Önemi. *Ataturk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 14 (1), 107-113.
- Lacasse, P., Lollivier, V., Bruckmaier, R., Boisclair, Y., Wagner, G. and Boutinaud, M. (2011). Effect of the prolactin-release inhibitor quinagolide on lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 94 (3), 1302-1309.
- Lacasse, P., Lollivier, V., Dessauge, F., Bruckmaier, R., Ollier, S. and Boutinaud, M. (2012). New developments on the galactopoietic role of prolactin in dairy ruminants. *Domestic Animal Endocrinology*, 43 (2), 154-160.
- Lacasse, P. and Ollier, S. (2014). Effect of premilking stimulation and milking frequency on milking-induced prolactin release in lactating dairy cows. *Domestic Animal Endocrinology*, 47, 47-54.
- Lacasse, P. and Ollier, S. (2015). The dopamine antagonist domperidone increases prolactin concentration and enhances milk production in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 98 (11), 7856-7864.
- Lacasse, P., Ollier, S., Lollivier, V. and Boutinaud, M. (2016). New insights into the importance of prolactin in dairy ruminants. *Journal of Dairy Science*, 99 (1), 864-874.

- Lacasse, P., Vanacker, N., Ollier, S. and Ster, C. (2018). Innovative dairy cow management to improve resistance to metabolic and infectious diseases during the transition period. *Research in Veterinary Science*, 116, 40-46.
- Lacasse, P., Zhao, X., Vanacker, N. and Boutinaud, M. (2019). Inhibition of prolactin as a management tool in dairy husbandry. *Animal*, 13 (1), 35-41.
- Lacy-Hulbert, S., Woolford, M., Nicholas, G., Prosser, C. and Stelwagen, K. (1999). Effect of milking frequency and pasture intake on milk yield and composition of late lactation cows. *Journal of Dairy Science*, 82 (6), 1232-1239.
- Lancôt, S., Fustier, P., Taherian, A., Bisakowski, B., Zhao, X. and Lacasse, P. (2017). Effect of intramammary infusion of chitosan hydrogels at drying-off on bovine mammary gland involution. *Journal of Dairy Science*, 100 (3), 2269-2281.
- Lans, C., Turner, N., Khan, T., Brauer, G. and Boepple, W. (2007). Ethnoveterinary medicines used for ruminants in British Columbia, Canada. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 3 (1), 1-22.
- Larsen, M., Franchi, G. A., Herskin, M. S., Foldager, L., Larsen, M. L., Hernández-Castellano, L. E., Sørensen, M. T. and Jensen, M. B. (2021). Effects of feeding level, milking frequency, and single injection of cabergoline on feed intake, milk yield, milk leakage, and clinical udder characteristics during dry-off in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 104 (10), 11108-11125.
- LeBlanc, S., Lissemore, K., Kelton, D., Duffield, T. and Leslie, K. (2006). Major advances in disease prevention in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 89 (4), 1267-1279.
- Leitner, G., Jacoby, S., Maltz, E. and Silanikove, N. (2007). Casein hydrolyzate intramammary treatment improves the comfort behavior of cows induced into dry-off. *Livestock Science*, 110 (3), 292-297.
- Liu, J., Zhang, M., Li, D., Li, M., Kong, L., Cao, M., Wang, Y., Song, C., Fang, X. and Chen, H. (2020). Prolactin-responsive circular RNA circHIPK3 promotes proliferation of mammary epithelial cells from dairy cow. *Genes*, 11 (3), 336.
- Lollivier, V., Lacasse, P., Arizala, J. A., Lamberton, P., Wiart, S., Portanguen, J., Bruckmaier, R. and Boutinaud, M. (2015). In vivo inhibition followed by exogenous supplementation demonstrates galactopoietic effects of prolactin on mammary tissue and milk production in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 98 (12), 8775-8787.
- Mann, S., Yepes, F. L., Overton, T., Wakshlag, J., Lock, A., Ryan, C. and Nydam, D. (2015). Dry period plane of energy: Effects on feed intake, energy balance, milk production, and composition in transition dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 98 (5), 3366-3382.
- Martin, L., Sauerwein, H., Büscher, W. and Müller, U. (2020). Automated gradual reduction of milk yield before dry-off: Effects on udder health, involution and inner teat morphology. *Livestock Science*, 233, 103942.
- Martin, L. M. (2020). *Changes of inner teat morphology caused by the milking process and by incomplete milking during dry-off as assessed by innovative technologies*. [Ph.D. thesis, Faculty of Agriculture, University of Bonn, Bonn].
- Maynou, G., Elcoso, G., Bubeck, J. and Bach, A. (2018). Effects of oral administration of acidogenic boluses at dry-off on performance and behavior of dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 101(12), 11342-11353.
- McCubbin, K. D., de Jong, E., Lam, T. J., Kelton, D. F., Middleton, J. R., McDougall, S., De Vliegher, S., Godden, S., Rajala-Schultz, P. J. and Rowe, S. (2022). Invited review: Selective use of antimicrobials in dairy cattle at drying-off. *Journal of Dairy Science*, 105 (9), 7161-7189.

- McParland, S., Dillon, P., Flynn, J., Ryan, N., Arkins, S. and Kennedy, A. (2019). Effect of using internal teat sealant with or without antibiotic therapy at dry-off on subsequent somatic cell count and milk production. *Journal of Dairy Science*, 102 (5), 4464-4475.
- Medeiros, I., Fernandez-Novo, A., Astiz, S. and Simões, J. (2022). Historical Evolution of Cattle Management and Herd Health of Dairy Farms in OECD Countries. *Veterinary Sciences*, 9 (3), 125.
- Medrano-Galarza, C., Gibbons, J., Wagner, S., De Passillé, A. and Rushen, J. (2012). Behavioral changes in dairy cows with mastitis. *Journal of Dairy Science*, 95 (12), 6994-7002.
- Mezzetti, M., Minuti, A., Piccioli-Cappelli, F. and Trevisi, E. (2020). Inflammatory status and metabolic changes at dry-off in high-yield dairy cows. *Italian Journal of Animal Science*, 19 (1), 51-65.
- Miller, G., Bartlett, P., Lance, S., Anderson, J. and Heider, L. E. (1993). Costs of clinical mastitis and mastitis prevention in dairy herds. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202 (8), 1230-1236.
- Morin, P.-A., Krug, C., Chorfi, Y., Dubuc, J., Lacasse, P., Roy, J.-P., Santschi, D. and Dufour, S. (2018). A randomized controlled trial on the effect of incomplete milking during early lactation on ketonemia and body condition loss in Holstein dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 101 (5), 4513-4526.
- Natzke, R., Everett, R. and Bray, D. (1975). Effect of drying off practices on mastitis infection. *Journal of Dairy Science*, 58 (12), 1828-1835.
- Newman, K. A., Rajala-Schultz, P. J., DeGraves, F. J. and Lakritz, J. (2010). Association of milk yield and infection status at dry-off with intramammary infections at subsequent calving. *Journal of Dairy Research*, 77 (1), 99-106.
- Newman, K. A., Rajala-Schultz, P. J., Lakritz, J. and DeGraves, F. J. (2009). Lactoferrin concentrations in bovine milk prior to dry-off. *Journal of Dairy Research*, 76 (4), 426-432.
- Niemi, R. (2022). *Epidemiologic approach to antibiotic dry cow therapy in dairy herds*. [Ph.D. thesis, Faculty of Veterinary Medicine of the University of Helsinki, Helsinki].
- Niemi, R., Hovinen, M., Vilar, M. J., Simojoki, H. and Rajala-Schultz, P. (2021). Dry cow therapy and early lactation udder health problems-Associations and risk factors. *Preventive Veterinary Medicine*, 188, 105268.
- O'Connor Jr, J.J., Oltenacu, P.A. Determination of optimum drying off time for dairy cows using decision analysis and computer simulation. *Journal of Dairy Science*, 71 (11), 3080-3091.
- O'Driscoll, K., Gleeson, D., O'Brien, B. and Boyle, L. (2011). Does omission of a regular milking event affect cow comfort? *Livestock Science*, 138 (1-3), 132-143.
- Odensten, M., Berglund, B., Waller, K. P. and Holtenius, K. (2007a). Metabolism and udder health at dry-off in cows of different breeds and production levels. *Journal of Dairy Science*, 90 (3), 1417-1428.
- Odensten, M., Holtenius, K. and Waller, K. P. (2007b). Effects of two different feeding strategies during dry-off on certain health aspects of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 90 (2), 898-907.
- Odensten, M. O., Chilliard, Y. and Holtenius, K. (2005). Effects of two different feeding strategies during dry-off on metabolism in high-yielding dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 88 (6), 2072-2082.

- Oliver, J., Dodd, F. and Neave, F. (1956). 626. Udder infections in the 'dry period': IV. The relationship between the new infection rate in the early dry period and the daily milk yield at drying-off when lactation was ended by either intermittent or abrupt cessation of milking. *Journal of Dairy Research*, 23 (2), 204-211.
- Oliver, S. and Mitchell, B. (1983). Susceptibility of bovine mammary gland to infections during the dry period. *Journal of Dairy Science*, 66 (5), 1162-1166.
- Oliver, S., Shull, E. and Dowlen, H. (1990). Influence of different methods of milk cessation on intramammary infections during the peripartum period. Proceedings of the National Mastitis Council's International Mastitis Symposium, Indianapolis. 92-97.
- Oliver, S. and Sordillo, L. (1989). Approaches to the manipulation of mammary involution. *Journal of Dairy Science*, 72 (6), 1647-1664.
- Ollier, S., Beaudoin, F., Vanacker, N. and Lacasse, P. (2016). Effect of reducing milk production using a prolactin-release inhibitor or a glucocorticoid on metabolism and immune functions in cows subjected to acute nutritional stress. *Journal of Dairy Science*, 99 (12), 9949-9961.
- Ollier, S., Zhao, X. and Lacasse, P. (2013). Effect of prolactin-release inhibition on milk production and mammary gland involution at drying-off in cows. *Journal of Dairy Science*, 96 (1), 335-343.
- Ollier, S., Zhao, X. and Lacasse, P. (2014). Effects of feed restriction and prolactin-release inhibition at drying off on metabolism and mammary gland involution in cows. *Journal of Dairy Science*, 97 (8), 4942-4954.
- Öney, M., Karadağ, M. A. and Kaya, D. (2023). Efficacy of an internal teat sealant alone or in combination with an intramammary antibiotic during the dry period treatment in dairy cows. *Medycyna Weterinarna*, 79 (2), 72-76.
- Österman, S. and Redbo, I. (2001). Effects of milking frequency on lying down and getting up behaviour in dairy cows. *Applied Animal Behaviour Science*, 70 (3), 167-176.
- Özyurtlu, N. (2011). İneklerde mastitisin ekonomik ve sağlık açısından önemi. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1(5), 36-38.
- Paape, M., Mehrzad, J., Zhao, X., Detilleux, J. and Burvenich, C. (2002). Defense of the bovine mammary gland by polymorphonuclear neutrophil leukocytes. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 7 (2), 109-121.
- Parés i Riera, S. (2017). *Strategies for the optimization of cow dry period*. [Ph. D. thesis, Facultat De Veterinària, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra].
- Pascottini, O. B., Leroy, J. L. and Opsomer, G. (2020). Metabolic stress in the transition period of dairy cows: Focusing on the prepartum period. *Animals*, 10 (8), 1419.
- Paulrud, C. (2005). Basic concepts of the bovine teat canal. *Veterinary Research Communications*, 29 (3), 215.
- Peaker, M. and Wilde, C. J. (1996). Feedback control of milk secretion from milk. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 1, 307-315.
- Peeler, E., Green, M., Fitzpatrick, J., Morgan, K. and Green, L. (2000). Risk factors associated with clinical mastitis in low somatic cell count British dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 83 (11), 2464-2472.
- Penry, J., Endres, E., de Bruijn, B., Kleinhans, A., Crump, P., Reinemann, D. and Hernandez, L. (2017). Effect of incomplete milking on milk production rate and composition with 2 daily milkings. *Journal of Dairy Science*, 100 (2), 1535-1540.
- Pezeshki, A., Capuco, A., De Spiegeleer, B., Peelman, L., Stevens, M., Collier, R. and Burvenich, C. (2010). An integrated view on how the management of the dry period

- length of lactating cows could affect mammary biology and defence. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 94 (5), 7-30.
- Plaut, K., Bauman, D., Agergaard, N. and Akers, R. (1987). Effect of exogenous prolactin administration on lactational performance of dairy cows. *Domestic Animal Endocrinology*, 4 (4), 279-290.
- Politis, I. (1996). Plasminogen activator system: implications for mammary cell growth and involution. *Journal of Dairy Science*, 79 (6), 1097-1107.
- Ponchon, B., Lacasse, P., Silanikove, N., Ollier, S. and Zhao, X. (2014). Effects of intramammary infusions of casein hydrolysate, ethylene glycol-bis (β -aminoethyl ether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid, and lactose at drying-off on mammary gland involution. *Journal of Dairy Science*, 97 (2), 779-788.
- Ponchon, B., Zhao, X., Ollier, S. and Lacasse, P. (2017). Relationship between glucocorticoids and prolactin during mammary gland stimulation in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 100 (2), 1521-1534.
- Pyörälä, S. (2002). New strategies to prevent mastitis. *Reproduction in Domestic Animals*, 37 (4), 211-216.
- Qu, B., Jiang, Y., Zhao, F., Xiao, J. and Li, Q. Z. (2012). Changes of endoplasmic reticulum and mitochondria in mammary epithelial cells during mammatogenesis in Chinese Holstein dairy cows. *Acta Histochemica*, 114 (5), 448-453.
- Rains, C. P., Bryson, H. M. and Fitton, A. (1995). Cabergoline: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drugs*, 49, 255-279.
- Rajala-Schultz, P., Gott, P., Proudfoot, K. and Schuenemann, G. (2018). Effect of milk cessation method at dry-off on behavioral activity of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 101 (4), 3261-3270.
- Rajala-Schultz, P. J., Hogan, J. S. and Smith, K. (2005). Association between milk yield at dry-off and probability of intramammary infections at calving. *Journal of Dairy Science*, 88 (2), 577-579.
- Ransom, L. B. V., Capuco, A. V., Evock-Clover, C. M., Grossi, P., Choudhary, R. K., Vanzant, E. S., Elsasser, T. H., Bertoni, G., Trevisi, E. and Aiken, G. E. (2016). Consumption of endophyte-infected fescue seed during the dry period does not decrease milk production in the following lactation. *Journal of Dairy Science*, 99 (9), 7574-7589.
- Rastani, R., Grummer, R., Bertics, S., Gümen, A., Wiltbank, M., Mashek, D. and Schwab, M. (2005). Reducing dry period length to simplify feeding transition cows: Milk production, energy balance, and metabolic profiles. *Journal of Dairy Science*, 88 (3), 1004-1014.
- Riddle, O., Bates, R. W. and Dykshorn, S. W. (1933). The preparation, identification and assay of prolactin—a hormone of the anterior pituitary. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 105 (1), 191-216.
- Riekerink, R. O., Barkema, H. and Stryhn, H. (2007). The effect of season on somatic cell count and the incidence of clinical mastitis. *Journal of Dairy Science*, 90 (4), 1704-1715.
- Riley, L., Gardiner Garden, M., Thomson, P., Wynn, P., Williamson, P., Raadsma, H. and Sheehy, P. (2010). The influence of extracellular matrix and prolactin on global gene expression profiles of primary bovine mammary epithelial cells in vitro. *Animal Genetics*, 41 (1), 55-63.
- Rinaudo, M. (2006). Chitin and chitosan: Properties and applications. *Progress in Polymer Science*, 31 (7), 603-632.

- Roche, J., Bell, A., Overton, T. and Loor, J. (2013). Nutritional management of the transition cow in the 21st century—a paradigm shift in thinking. *Animal Production Science*, 53 (9), 1000-1023.
- Rovai, M., Kollmann, M. and Bruckmaier, R. (2007). Incontinentia lactis: Physiology and anatomy conducive to milk leakage in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 90 (2), 682-690.
- Ruegg, P. and Pantoja, J. (2013). Understanding and using somatic cell counts to improve milk quality. *Irish Journal of Agricultural and Food Research*, 52 (2), 101-117.
- Ruegg, P. L. (2017). A 100-Year Review: Mastitis detection, management, and prevention. *Journal of Dairy Science*, 100 (12), 10381-10397.
- Santschi, D. and Lefebvre, D. (2014). Practical concepts on short dry period management. *Canadian Journal of Animal Science*, 94 (3), 381-390.
- Santschi, D., Lefebvre, D., Cue, R., Girard, C. and Pellerin, D. (2011). Complete-lactation milk and component yields following a short (35-d) or a conventional (60-d) dry period management strategy in commercial Holstein herds. *Journal of Dairy Science*, 94 (5), 2302-2311.
- Schalm, O. W., Carroll, E. J. and Jain, N. C. (1971). *Bovine mastitis*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Scherpenzeel, C., Hogeveen, H., Maas, L. and Lam, T. (2018). Economic optimization of selective dry cow treatment. *Journal of Dairy Science*, 101 (2), 1530-1539.
- Schmidt, G., Guthrie, R. and Guest, R. (1964). Effect of incomplete milking on the incidence of udder irritation and subsequent milk yield of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 47 (2), 152-155.
- Schreiner, D. and Ruegg, P. (2003). Relationship between udder and leg hygiene scores and subclinical mastitis. *Journal of Dairy Science*, 86 (11), 3460-3465.
- Schukken, Y., Vanvliet, J., Vandegheer, D. and Grommers, F. (1993). A randomized blind trial on dry cow antibiotic infusion in a low somatic cell count herd. *Journal of Dairy Science*, 76 (10), 2925-2930.
- Shamay, A., Shapiro, F., Leitner, G. and Silanikove, N. (2003). Infusions of casein hydrolyzates into the mammary gland disrupt tight junction integrity and induce involution in cows. *Journal of Dairy Science*, 86 (4), 1250-1258.
- Shamay, A., Shapiro, F., Mabjeesh, S. J. and Silanikove, N. (2002). Casein-derived phosphopeptides disrupt tight junction integrity, and precipitously dry up milk secretion in goats. *Life Sciences*, 70 (23), 2707-2719.
- Shoshani, E. and van Straten, M. (2022). Effects of bovine casein hydrolysate as a dry cow therapy on prevention and cure of bovine intramammary infection, milk production, and somatic cell count in the subsequent lactation. *Journal of Dairy Science*, 105 (5), 4354-4369.
- Silanikove, N., Merin, U. and Leitner, G. (2006). Physiological role of indigenous milk enzymes: an overview of an evolving picture. *International Dairy Journal*, 16 (6), 533-545.
- Silanikove, N., Merin, U., Shapiro, F. and Leitner, G. (2013). Early mammary gland metabolic and immune responses during natural-like and forceful drying-off in high-yielding dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 96 (10), 6400-6411.
- Silanikove, N., Shamay, A., Shinder, D. and Moran, A. (2000). Stress down regulates milk yield in cows by plasmin induced β -casein product that blocks K^+ channels on the apical membranes. *Life Sciences*, 67 (18), 2201-2212.

- Silanikove, N., Shapiro, F., Shamay, A. and Leitner, G. (2005). Role of xanthine oxidase, lactoperoxidase, and NO in the innate immune system of mammary secretion during active involution in dairy cows: manipulation with casein hydrolyzates. *Free Radical Biology and Medicine*, 38 (9), 1139-1151.
- Silanikove, N., Yacoby, S. and Leitner, G. (2008). Intra-mammary single infusion of casein hydrolyzate in dairy cows as alternative dry period treatment: Curing bacterial infection and increasing milk yield in the subsequent lactations. *Nature Precedings*, 1.
- Singab, A. N. B., El-Hefnawy, H. M., Esmat, A., Gad, H. A. and Nazeam, J. A. (2015). A systemic review on aloe arborescens pharmacological profile: biological activities and pilot clinical trials. *Phytotherapy Research*, 29 (12), 1858-1867.
- Smith, K. L., Todhunter, D. and Schoenberger, P. (1985a). Environmental pathogens and intramammary infection during the dry period. *Journal of Dairy Science*, 68 (2), 402-417.
- Smith, K. L., Todhunter, D. and Schoenberger, P. (1985b). Environmental mastitis: cause, prevalence, prevention. *Journal of Dairy Science*, 68 (6), 1531-1553.
- Smith, V., Beck, T., Convey, E. and Tucker, H. (1974). Bovine serum prolactin, growth hormone, cortisol and milk yield after ergocryptine. *Neuroendocrinology*, 15 (3-4), 172-181.
- Soliman, E. and El-Barody, M. (2014). Physiological responses of dairy animals to recombinant bovine somatotropin: A review. *Journal of Cell and Animal Biology*, 8 (1), 1-14.
- Sordillo, L. M. and Streicher, K. L. (2002). Mammary gland immunity and mastitis susceptibility. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 7 (2), 135-146.
- Sørensen, J. T. and Enevoldsen, C. (1991). Effect of dry period length on milk production in subsequent lactation. *Journal of Dairy Science*, 74 (4), 1277-1283.
- Stark, A., Vachkova, E., Wellnitz, O., Bruckmaier, R. and Baumrucker, C. (2013). Colostrogenesis: candidate genes for I g G 1 transcytosis mechanisms in primary bovine mammary epithelial cells. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 97 (6), 1114-1124.
- Stark, A., Wellnitz, O., Dechow, C., Bruckmaier, R. and Baumrucker, C. (2015). Colostrogenesis during an induced lactation in dairy cattle. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 99 (2), 356-366.
- Steenefeld, W., De Prado-Taranilla, A., Krogh, K. and Hogeveen, H. (2019). The economic impact of drying off cows with a dry-off facilitator (cabergoline) compared with 2 methods of gradual cessation of lactation for European dairy farms. *Journal of Dairy Science*, 102 (8), 7483-7493.
- Steenefeld, W., Schukken, Y., Van Knegsel, A. and Hogeveen, H. (2013). Effect of different dry period lengths on milk production and somatic cell count in subsequent lactations in commercial Dutch dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 96 (5), 2988-3001.
- Steenefeld, W., Van Knegsel, A., Rummelink, G., Kemp, B., Vernooij, J. and Hogeveen, H. (2014). Cow characteristics and their association with production performance with different dry period lengths. *Journal of Dairy Science*, 97 (8), 4922-4931.
- Stefanon, B., Colitti, M., Gabai, G., Knight, C. H. and Wilde, C. J. (2002). Mammary apoptosis and lactation persistency in dairy animals. *Journal of Dairy Research*, 69 (1), 37-52.
- Steyn, H. (1940). Some physiological aspects of mammary function with particular reference to the "drying off" of dairy cows and chronic bovine mastitis. *Journal of the South African Veterinary Association*, 11 (4), 123-137.

- Stiening, C., Hoying, J., Abdallah, M., Hoying, A., Pandey, R., Greer, K. and Collier, R. (2008). The effects of endocrine and mechanical stimulation on stage I lactogenesis in bovine mammary epithelial cells. *Journal of Dairy Science*, 91 (3), 1053-1066.
- Symons, D. and Wright, L. (1974). Changes in bovine mammary gland permeability after intramammary exotoxin infusion. *Journal of Comparative Pathology*, 84 (1), 9-17.
- Şenel, S. and McClure, S. J. (2004). Potential applications of chitosan in veterinary medicine. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56 (10), 1467-1480.
- Tanör, M. A. (1997). Yüksek verimli süt ineklerinin kuru dönemde beslenmesi ve hipokalsemi. *Veteriner Bilimleri Dergisi*, 14 (2), 57-61.
- Tenhagen, B.-A., Köster, G., Wallmann, J. and Heuwieser, W. (2006). Prevalence of mastitis pathogens and their resistance against antimicrobial agents in dairy cows in Brandenburg, Germany. *Journal of Dairy Science*, 89 (7), 2542-2551.
- Todhunter, D., Smith, K. and Hogan, J. (1995). Environmental streptococcal intramammary infections of the bovine mammary gland. *Journal of Dairy Science*, 78 (11), 2366-2374.
- Tong, J., Thompson, I., Zhao, X. and Lacasse, P. (2018). Effect of the concentration of circulating prolactin on dairy cows' responsiveness to domperidone injection. *Journal of Dairy Science*, 101 (3), 2579-2587.
- Tucker, C., Lacy-Hulbert, S. and Webster, J. (2009). Effect of milking frequency and feeding level before and after dry off on dairy cattle behavior and udder characteristics. *Journal of Dairy Science*, 92 (7), 3194-3203.
- Tucker, H. (2000). Hormones, mammary growth, and lactation: a 41-year perspective. *Journal of Dairy Science*, 83 (4), 874-884.
- Tucker, H. A. (1981). Physiological control of mammary growth, lactogenesis, and lactation. *Journal of Dairy Science*, 64 (6), 1403-1421.
- Valizadeh, R., Veira, D. M. and Von Keyserlingk, M. A. (2008). Behavioural responses by dairy cows provided two hays of contrasting quality at dry-off. *Applied Animal Behaviour Science*, 109 (2-4), 190-200.
- Van Knegsel, A., Remmelink, G., Jorjongs, S., Fievez, V. and Kemp, B. (2014). Effect of dry period length and dietary energy source on energy balance, milk yield, and milk composition of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 97 (3), 1499-1512.
- Van Knegsel, A. T., Van der Drift, S. G., Čermáková, J. and Kemp, B. (2013). Effects of shortening the dry period of dairy cows on milk production, energy balance, health, and fertility: A systematic review. *The Veterinary Journal*, 198 (3), 707-713.
- Vanacker, N., Ollier, S., Beaudoin, F., Blouin, R. and Lacasse, P. (2017). Effect of inhibiting the lactogenic signal at calving on milk production and metabolic and immune perturbations in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 100 (7), 5782-5791.
- Vanhoudt, A., van Hees-Huijps, K., Van Knegsel, A., Sampimon, O., Vernooij, J., Nielen, M. and Van Werven, T. (2018). Effects of reduced intramammary antimicrobial use during the dry period on udder health in Dutch dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 101 (4), 3248-3260.
- Velasco, J., Reid, E., Fried, K., Gressley, T., Wallace, R. and Dahl, G. (2008). Short-day photoperiod increases milk yield in cows with a reduced dry period length. *Journal of Dairy Science*, 91 (9), 3467-3473.
- Venjakob, P., Borchardt, S. and Heuwieser, W. (2017). Hypocalcemia-Cow-level prevalence and preventive strategies in German dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 100 (11), 9258-9266.

- Vilar, M., Hovinen, M., Simojoki, H. and Rajala-Schultz, P. (2018). Drying-off practices and use of dry cow therapy in Finnish dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 101 (8), 7487-7493.
- Vilar, M. J. and Rajala-Schultz, P. J. (2020). Dry-off and dairy cow udder health and welfare: Effects of different milk cessation methods. *The Veterinary Journal*, 262, 105503.
- Wall, E., Crawford, H., Ellis, S., Dahl, G. and McFadden, T. (2006). Mammary response to exogenous prolactin or frequent milking during early lactation in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 89 (12), 4640-4648.
- Watters, R., Guenther, J., Brickner, A., Rastani, R., Crump, P., Clark, P. and Grummer, R. (2008). Effects of dry period length on milk production and health of dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 91 (7), 2595-2603.
- Watts, J. M. and Stookey, J. M. (2000). Vocal behaviour in cattle: the animal's commentary on its biological processes and welfare. *Applied Animal Behaviour Science*, 67 (1-2), 15-33.
- Wayne, R., Eckles, C. and Peterson, W. (1933). Drying up cows and the effect of different methods upon milk production. *Journal of Dairy Science*, 16 (1), 69-78.
- Weiss, W. (2002). Relationship of mineral and vitamin supplementation with mastitis and milk quality. Annual Meeting-National Mastitis Council Incorporated, Ohio Agricultural Research and Development Center The Ohio State University, Wooster, Ohio.
- Wheelock, J., Rook, J. and Dodd, F. (1965). The effect of incomplete milking or of an extended milking interval on the yield and composition of cow's milk. *Journal of Dairy Research*, 32 (3), 237-248.
- Wieland, M., Nydam, D., Geary, C., Case, K., Melvin, J., Shirky, S., Santisteban, C., Palme, R. and Heuwieser, W. (2023). A randomized controlled trial assessing the effect of intermittent and abrupt cessation of milking to end lactation on the well-being and intramammary infection risk of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 106, 2019–2034.
- Wilson, D. J. and González, R. N. (2003). Vaccination strategies for reducing clinical severity of coliform mastitis. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 19 (1), 187-197.
- Wisnieski, L., Norby, B., Pierce, S., Becker, T., Gandy, J. and Sordillo, L. (2019). Predictive models for early lactation diseases in transition dairy cattle at dry-off. *Preventive Veterinary Medicine*, 163, 68-78.
- Yarsan, E. (2018). Veteriner ilaçları ve ilaçtan kaynaklanan sorunlar. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 58 (3), 64-68.
- Zhang, G., Hailemariam, D., Dervishi, E., Goldansaz, S. A., Deng, Q., Dunn, S. M. and Ametaj, B. N. (2016). Dairy cows affected by ketosis show alterations in innate immunity and lipid and carbohydrate metabolism during the dry off period and postpartum. *Research in Veterinary Science*, 107, 246-256.
- Zhao, X., Ponchon, B., Lanctôt, S. and Lacasse, P. (2019). Invited review: Accelerating mammary gland involution after drying-off in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 102 (8), 6701-6717.
- Zimpel, R., Marinho, M. N., Almeida, K., Ruiz, A. R., Perdomo, M., Poindexter, M., Vieira-Neto, A., Arshad, U., Husnain, A. and Nelson, C. (2021). Prepartum level of dietary cation-anion difference fed to nulliparous cows: Acid-base balance, mineral metabolism, and health responses. *Journal of Dairy Science*, 104 (12), 12580-12599.
- Zobel, G., Leslie, K., Weary, D. and Von Keyserlingk, M. (2013). Gradual cessation of milking reduces milk leakage and motivation to be milked in dairy cows at dry-off. *Journal of Dairy Science*, 96 (8), 5064-5071.

EK-1. ETİK KURUL KARARI



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



KURUL KARARI

KARAR NO: 2022/34	Proje KABUL NO: 2022-34	KARAR TARİHİ: 23.06.2022
“Süt Sığırlarında Kuruya Çıkarma Öncesinde Tek Doz Kabergolin Uygulamasının Meme İnvolüsyonu ve Kuru Dönem Mastitisleri Üzerine Etkisi ”		
YÜRÜTÜCÜ	Prof. Dr. Murat FINDIK	TC: 64621031294
E-POSTA	mfindik@omu.edu.tr	MOBİL TEL: 5322274301
KURUM	Veteriner Fakültesi	İÇ HAT TEL NO: 1223
- Yukarıda tanımlanan Laboratuvar Hayvanları ile yapılan çalışmayı; belirtilen araştırmacılar ile gerçekleştireceğini, ekip dışında başka kişileri HADYЕК ten izin almadan iştirak ettirmeyeceğini, çalışmanın başından sonuna kadar başkaları ile paylaşmayacağını ve yayın haline dönüştüğünde belirtilen katkı sırasına göre yayımlayacağını, - Üniversitemiz WEB sayfasında güncel hali yayınlanan, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine uygun olarak çalışacağını, - Onay alınmış Projede belirtilen Deney Hayvanları Kullanımına müsaade edilen kişilerin haricinde başkalarına hayvanlarda herhangi bir Deneysel işlem yaptırmayacağını ve Proje sürecinde işlemlerde ve çalışma ekibinde yapılacak her türlü değişiklikler için HADYЕК’e izin başvurusunda bulunacağını ve onay gelinceye kadar çalışmalarını durduracağını, - Proje onay tarihinden itibaren her 6(altı) ay sonrasında HADYЕК’e gelişim raporu vereceğini ve Proje bitim tarihini müteakiben 3 ay içerisinde çalışma sonucunu HADYЕК’e bildireceğini, Bu Proje süresince, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesinde yer alan etik ilkelerle uyumlayan veya beklenmeyen ters bir etki veya olay olduğunda derhal Yerel Etik Kurul’a bildireceğini Kabul ve taahhüt eden kimlik ve iletişim bilgileri yukarıda yazılı yürütücünün Araştırma Projesi, Etik Kurul Üyeleri tarafından OMU HADYЕК yönergesi kapsamında Hayvan Hakları ve Deney Etik İlkelerine UYGUN bulunmuştur.		
KATILMADI Prof. Dr. Abdurrahman AKSOY Üye	İMZA Prof. Dr. S.Sırrı BİLGE Üye	KATILMADI Dr. Öğr. Üyesi İsmail Alper TARIM Üye
KATILMADI Doç. Dr. Umut Sami YAMAK Üye	İMZA Prof. Dr. H. Tahsin KEÇELİGİL Üye	İMZA Prof. Dr. N. Umur SAKALLIOĞLU Üye
İMZA Doç. Dr. Gökhan ARSLAN Üye	İMZA Prof. Dr. Aysun GÜMÜŞ Üye	KATILMADI Doç. Dr. Enes ATMACA Üye
İMZA Doç. Dr. Leman TOMAK Üye	İMZA Arş. Gör. Dr. Efe KARACA Üye	İMZA Doç. Dr. Berfin M GÖLCÜ Üye
İMZA Mak. müh. Reşat KURT Üye		İMZA Ahmet Ali BULUT Üye
İMZA Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ Başkan		

5070 Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile üretilmiş yazı ekidir.
Evrak teyidi <https://ebyssorgu.omu.edu.tr> adresinden ilgi yazıda belirtilen kod ile yapılabilir.

ÖZ GEÇMİŞ

Fatih BÜYÜKBUDAK, Gölcük İhsaniye Lisesi'ni bitirdikten sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden 07.06.2017 tarihinde mezun oldu. 2017 yılında OMÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum ve Jinekoloji (Veteriner) Ana Bilim Dalı Doktora programına girdi. 08.03.2019 tarihinden bu yana Araş. Gör. olarak görev yapan Fatih BÜYÜKBUDAK, orta derecede İngilizce bilmektedir (Yökdil:71,25). Tam bir doğa tutkunudur; orman yürüyüşleri, çadır kampı ve su sporları ise ilgi alanlarıdır.

İletişim Bilgileri

ORCID ID : 0000-0002-6993-2514

Yayınlar:

1. Binli F., İnan İ., Büyükbudak F., Önyay T., Ay S. S., Fındık M. (2019). Bir Köpekte Görülen Periparturient Vaginal Ruptur ve SIPS Olgusuna Cerrahi ve Medikal Yaklaşım. Türk Veteriner Jinekoloji Derneği 8. Ulusal 2. Uluslararası Kongresi.
2. Binli F., Büyükbudak F., İnan İ., Fındık M., Ay SS. (2021). Complete uterine prolapse in a cat. Veteriner Fakültesi dergisi, 68:417-421.
3. Binli F., İnan İ., Büyükbudak F., Gram A., Kaya D., Liman N., Aslan S., Fındık M., Ay SS. (2022). The Efficacy of a 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Inhibitor for the Termination of Mid-Term Pregnancies in Dogs. Animals, 12(18):2475.
4. Gültiken N., Gürler H., Yarım GF., Binli F., Tuncay M., Büyükbudak F., Gökçeoğlu A., Anadol E. (2022). Antioxidant and analgesic potential of butorphanol in dogs undergoing ovariohysterectomy. Theriogenology, 190:1-7.
5. Soylu E., Büyükbudak F., Gültiken N. (2022). Bir Köpekte Ovaryum Kisti Nedeniyle Oluşan Uzayan Proöstrus ve Tedavisi. Türk Veteriner Jinekoloji Derneği 9. Ulusal ve 3. Uluslararası Kongresi.
6. Binli F., Büyükbudak F., İnan İ., Fındık M., Ay S. S. (2022). Uterusun Inguinal Kanala Fıtıklaşmasının Klinik Olgular ve Literatür Taraması Bazında İncelenmesi. Türk Veteriner Jinekoloji Derneği 9. Ulusal ve 3. Uluslararası Kongresi.

7. Büyükbudak F., İnan İ., Aksu A. G., Ferahoğlu V., Ay S. S., Fındık M. (2022). İki Kedide Metastatik Granuloza - Teka Hücre Tümörü. Türk Veteriner Jinekoloji Derneği 9. Ulusal ve 3. Uluslararası Kongresi.
8. İnan İ., Binli F., Büyükbudak F., Ferahoğlu V., Aksu A. G., Fındık M. (2022). Ovaryum Remnant Sendrom Olgularının Retrospektif İncelenmesi. Türk Veteriner Jinekoloji Derneği 9. Ulusal ve 3. Uluslararası Kongresi.
9. Gültiken N., Gürler H., Yarım G. F., Binli F., Tuncay M., Büyükbudak F. (2022). Ovaryohisterektomi yapılan köpeklerde butorfanolün antioksidan ve analjezik etkileri. Türk Veteriner Jinekoloji Derneği 9. Ulusal ve 3. Uluslararası Kongresi.
10. Binli F., Büyükbudak F., İnan I., Ferahoğlu V., Aksu A. G., Fındık M., Ay S. S. (2023). An evaluation of canine inguinal hernias containing the uterus: clinical experience of four cases (2017-2022) and literature review. Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences, 47(4): 305-315.
11. Büyükbudak F., Ferahoğlu V., Fındık M. (2023). "Ruminantlarda Güç Doğumlar ve Doğuma Müdahaleler". A. Sabuncu (ed.). Türkiye Klinikleri, 1: 20-25. ISBN:978-625-395-055-2