TALHA AVCILAR

DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ

2024

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FAKÜLTESİ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ
ANA BİLİM DALI

# SİYAH ALACA SÜTÇÜ DÜVELERDE SERUM ANTİ MÜLLERİN HORMON (AMH) SERUM LAKTAT, AKUT FAZ PROTEİNLERİ, PRO/ANTİ-İNFLAMATUAR SİTOKİN DÜZEYLERİ İLE AKUT SEPTİK METRİTİS OLUŞUMU ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN ARAŞTIRILMASI

**Talha AVCILAR**

**(DOKTORA TEZİ)**

**BURSA-2024**

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FAKÜLTESİ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ
ANABİLİM DALI

# SİYAH ALACA SÜTÇÜ DÜVELERDE SERUM ANTİ MÜLLERİN HORMON (AMH) SERUM LAKTAT, AKUT FAZ PROTEİNLERİ, PRO/ANTİ-İNFLAMATUAR SİTOKİN DÜZEYLERİ İLE AKUT SEPTİK METRİTİS OLUŞUMU ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN ARAŞTIRILMASI

**Talha AVCILAR**

**(DOKTORA TEZİ)**

**DANIŞMAN:**

**Prof. Dr. Yavuz NAK**

**Proje No 118O864 - TUBİTAK**

**BURSA-2024**

**T.C.**
**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

## ETİK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduğum **"Siyah Alaca Sütçü Düvelerde Serum Anti Müllerin Hormon (AMH) Serum Laktat, Akut Faz Proteinleri, Pro/Anti-İnflamatuar Sitokin Düzeyleri ile Akut Septik Metritis Oluşumu Arasındaki İlişkilerin Araştırılması"** adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

**Talha AVCILAR**
**Tarih ve İmza**

**TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU**

...../...../.....

**Adı Soyadı**: Talha AVCILAR

**Anabilim Dalı**: Veteriner Doğum ve Jinekoloji

**Tez Konusu**: Siyah Alaca Sütçü Düvelerde Serum Anti Müllerin Hormon (AMH) Serum Laktat, Akut Faz Proteinleri, Pro/Anti-inflamatuar Sitokin Düzeyleri ile Akut Septik Metritis Oluşumu Arasındaki İlişkilerin Araştırılması

| ÖZELLİKLER | UYGUNDUR | UYGUN DEĞİLDİR | AÇIKLAMA |
|---|---|---|---|
| Tezin Boyutları | ■ | ❑ | |
| Dış Kapak Sayfası | ■ | ❑ | |
| İç Kapak Sayfası | ■ | ❑ | |
| Kabul Onay Sayfası | ■ | ❑ | |
| Sayfa Düzeni | ■ | ❑ | |
| İçindekiler Sayfası | ■ | ❑ | |
| Yazı Karakteri | ■ | ❑ | |
| Satır Aralıkları | ■ | ❑ | |
| Başlıklar | ■ | ❑ | |
| Sayfa Numaraları | ■ | ❑ | |
| Eklerin Yerleştirilmesi | ■ | ❑ | |
| Tabloların Yerleştirilmesi | ■ | ❑ | |
| Kaynaklar | ■ | ❑ | |

**DANIŞMAN ONAYI**

**Unvanı Adı Soyadı:** Prof. Dr. Yavuz NAK

**İmza:**

## İÇİNDEKİLER

**ETİK BEYAN……...….II**
**KABUL ONAY SAYFASI .....III**
**TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU .....IV**
**İÇİNDEKİLER .....IV**
**TÜRKÇE ÖZET .....IX**
**İNGİLİZCE ÖZET ..... X**
**TEZ KONUSUNUN KÜRESEL SÜRDÜRÜLEBİLİR KALKINMA HEDEFLERİ İLE İLİŞKİSİ..……XI**
**1.GİRİŞ** ..... 1
2.GENEL BİLGİLER…….....4
2.1. İneklerde Puerperal Dönem……...…….4
2.1.1.Uterus involüsyonu……...….4
2.1.2. Endometriyumun Rejenerasyonu……7
2.1.3. Ovaryumlarda siklik aktivitenin başlaması…….9
2.1.3.1. İneklerde normal foliküler gelişim süreci……9
2.1.3.2. Gebelikte foliküler gelişim…….10
2.1.3.3. Postpartum süreçte foliküler gelişim ve ovaryan siklik aktivitenin başlaması……11
2.1.4. Bakteriyal kontaminasyonun eliminasyonu…….…….13
2.2. Uterus Enfeksiyonlarına Neden Olan Etkenler……14
2.3. Uterusun Savunma Mekanizması ……....16
2.3.1. Doğmasal immüniteye (Nonspesifik İmmünnite) genel bakış ……16
2.3.2.Endometriyumun doğmasal immünitesi ve uterusun savunma mekanizması……...18
2.4. Uterus Enfeksiyonlarının Oluşum Mekanizması…….…….23
2.5. Metritislerin Sınıflandırılması……...….24
2.5.1 Akut puerperal metritis……..….25
2.5.2. Klinik metritis……25
2.5.3. Klinik endometritis……....25
2.5.4. Subklinik endometritis (Sitolojik endometritis)……....26
2.5.5. Pyometra……..…..…26
2.6. Anti Müllerin Hormon (AMH)……....27
2.6.1. AMH'nın tekrarlanabilirliği…….….29
2.6.2. Düvelerde sürü verim ömrü ve AMH konsantrasyonu arasındaki ilişki……29
2.6.3. AMH ve fertilite……29
2.6.4. Ovaryum problemleri ve AMH……30
2.6.5. Gebelik ve AMH……..….31
2.6.6. Enfeksiyonlar ve AMH……..31
2.7. Akut Faz Yanıt……..32
2.8. Akut Faz Proteinleri…….…….33
2.8.1. Pozitif Akut Faz Proteinleri……...34
2.8.1.1. Haptoglobin (Hp)……...……34
2.8.1.2. Serum Amiloid A (SAA)……...……34
2.8.1.3. Fibrinojen……...……35
2.8.1.4. C-reaktif Protein (CRP)…….….35
2.8.1.5. Seruloplazmin……...….36

2.8.1.6. Alfa-1 asit glikoprotein (AGP)……...37
2.8.2. Negatif akut faz proteinler…….....37
2.8.2.1. Albümin……..37
2.8.2.2. Transferrin……..38
2.9. Sitokinler……..…38
2.9.1. İnterlökin -1 (IL-1)……...….39
2.9.2. İnterlökin-6 (IL-6)……40
2.9.3. İnterlökin-8 (IL-8)……40
2.9.4. İnterlökin-10 (IL-10)…….....41
2.9.5. Tümör Nekrozis Faktör (TNF-α)……...41
2.10. Karbonhidrat Metabolizması Metaboliti……....42
2.10.1 Laktat……42
2.11. Peripartum Dönemde Akut faz proteinleri ve Sitokinler……42
**3.GEREÇ VE YÖNTEM** ..... 44
3.1. Gereç……....44
3.1.1. Hayvan materyali, barındırma ve besleme koşulları……..44
3.1.2. Hayvan materyalinin seçimi……..44
3.1.3. Alet ve malzemeler……...….45
3.2. Yöntem……45
3.2.1. Çalışma grupları……....45
3.2.1.1. Akut septik metritisli (ASM) hayvan grubu (Grup ASM)……45
3.2.1.2. Kontrol grubu (Grup K)……..45
3.2.2. AMH analizleri için kan örneklerinin toplanması……46
3.2.3. Suni tohumlama (ST) ve gebelik muayenesi……46
3.2.4. Pro-antiinflamatuar sitokinlerin, akut faz proteinleri ve laktat analizleri için beklenen doğumdan tarihinden önceki 8. (DÖ-8) ve 4. (DÖ-4) haftalarda kan serumu örneklerinin toplanması…….……..46
3.2.5. Klinik muayeneler……..…...47
3.2.5.1. Genel klinik muayene……47
3.2.5.2. İnspeksiyon…….…...47
3.2.5.3. Rektal muayene……..47
3.2.5.4. Vajinoskopik muayene……...48
3.2.6. Pospartum 2. ve 15. günler arasında akut septik metritisli (Grup ASM) ve sağlıklı (Grup K) düvelerin belirlenmesi ve kan serumlarının toplanması……..…48
3.2.7. Klinik tanımlamalar ve tanı kriterleri……49
3.2.7.1. Uterus enfeksiyonu bulunmayan sağlıklı hayvanlar……...…49
3.2.7.2. Akut puerperal metritisli hayvanlar……..…..49
3.2.8. Kan serumlarında biyokimyasal analizlerin yapılması…….....49
3.2.8.1. AMH analizi……...49
3.2.8.2. Sitokin düzeylerinin belirlenmesi…….....50
3.2.8.3. Akut faz proteinlerinin düzeylerinin belirlenmesi…….…50
3.2.8.4. Laktat düzeylerinin belirlenmesi……...……50
3.2.9. İstatistik Değerlendirme……...……50
**4.BULGULAR** ..... **52**
4.1. AMH……52
4.2. Doğum Öncesi 8. (DÖ-8) Haftada Ortalama Serum, Pro-Antiinflamatuar Sitokinlerin, Akut Faz Proteinleri (AFP) ve Laktat Düzeylerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması……...……...54

4.2.1. Doğum öncesi 8. (DÖ-8) haftada ortalama serum proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması……..…..54
4.2.2. Doğum öncesi 8. (DÖ-8) haftada ortalama serum AFP (Hp ve SAA) düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması……..55
4.2.3. Doğum öncesi 8. (DÖ-8) haftada ortalama serum laktat düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması…….…..55
4.3. Doğum Öncesi 4. (DÖ-4) Haftada Ortalama Serum Pro-Antiinflamatuar Sitokinlerin, Akut Faz Proteinleri (AFP) ve Laktat Düzeylerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması…….55
4.3.1. Doğum öncesi 4. (DÖ-4) haftada ortalama serum proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması……...55
4.3.2. Doğum öncesi 4. (DÖ-4) haftada ortalama serum AFP (Hp ve SAA) düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması……....56
4.3.3. Doğum öncesi 4. (DÖ-4) haftadaki ortalama serum laktat düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması……...56
4.4. Tanı Anında (T) Ortalama Serum, Pro-Antiinflamatuar Sitokinler, Akut Faz Proteinleri (AFP) ve Laktat Düzeylerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması……57
4.4.1. Tanı anında (T) ortalama serum proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması…….57
4.4.2. Tanı anında (T) ortalama serum AFP (Hp ve SAA) düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması……..….57
4.4.3. Tanı anında (T) ortalama serum laktat düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması……...…57
4.5. Holştayn Düvelerde Bazı Pro-Antiinflamatuar Sitokinlerin ve SAA'nın Üç Farklı Zamanında Belirlenen Ortalama Kan Serumu Düzeylerinin Eşik Değerleri (Cutoff Değeri) ve ASM'nin Erken Teşhisinde Bu Biyokimyasal Parametrelerin Etkinliklerini Analiz Etmek İçin Roc Eğrilerinin Karşılaştırılması ……..58
4.5.1. IL-6'ın doğum öncesi 8.(DÖ-8) ve 4. (DÖ-4) haftalarda ve tanı anında (T) yapılan ölçümlerinin roc analizi……..58
4.5.2. IL-10'un doğum öncesi 8. (DÖ-8) ve 4.(DÖ-4) haftalarda ve tanı anında (T) yapılan ölçümlerinin roc analizi……..59
4.5.3. TNF-α 'ın doğum öncesi 8. (DÖ-8) ve 4. (DÖ-4) haftalarda ve tanı anında (T) yapılan ölçümlerinin roc analizi……..59
4.5.4. SAA 'ın doğum öncesi 8. (DÖ-8) ve 4. (DÖ-4) haftalarda ve tanı anında (T) yapılan ölçümlerinin roc analizi……..59
4.6. AMH ile Prepartum 8. Ve 4. Haftalarda ve Tanı Anında Belirlenen Pro/Antiinflamatuar Sitokinlerin, AFP'lerin ve Laktatın Ortalama Kan Serumu Düzeylerinin Roc Analizi……61
4.6.1. AMH ile IL-1β'nın doğum öncesi 8. hafta (DÖ-8), doğum öncesi 4. hafta (DÖ-4) ve tanı (T) anındaki roc eğrilerinin karşılaştırılması……..61
4.6.2. AMH ile IL-6'nın doğum öncesi 8. hafta (DÖ-8), doğum öncesi 4. hafta (DÖ-4) ve tanı (T) anındaki roc eğrilerinin karşılaştırılması……...…62
4.6.3. AMH ile IL-8'in doğum öncesi 8. hafta (DÖ-8), doğum öncesi 4. hafta (DÖ-4) ve tanı (T) anındaki roc eğrilerinin karşılaştırılması……..62
4.6.4. AMH ile IL-10'Un doğum öncesi 8. hafta (DÖ-8), doğum öncesi 4. hafta (DÖ-4) ve tanı (T) anındaki roc eğrilerinin karşılaştırılması……....63
4.6.5. AMH ile TNF-α'nın doğum öncesi 8. hafta (DÖ-8), doğum öncesi 4. hafta (DÖ-4) ve tanı (T) anındaki roc eğrilerinin karşılaştırılması……64

4.6.6. AMH ile Hp'nin doğum öncesi 8. hafta (DÖ-8), doğum öncesi 4. hafta (DÖ-4) ve tanı (T) anındaki roc eğrilerinin karşılaştırılması……65
4.6.7. AMH ile SAA'nın doğum öncesi 8. hafta (DÖ-8), doğum öncesi 4. hafta (DÖ-4) ve tanı (T) anındaki roc eğrilerinin karşılaştırılması……66
4.6.8. AMH ile Laktat'ın doğum öncesi 8. hafta (DÖ-8), doğum öncesi 4. hafta (DÖ-4) ve tanı (T) anındaki roc eğrilerinin karşılaştırılması……67
**5.TARTIŞMA VE SONUÇ..... 69**
**6.KAYNAKLAR ..... 90**
**7.SİMGELER VE KISALTMALAR ..... 114**
**8.EKLER..... 116**
**9.TEŞEKKÜR ..... 120**
**10.ÖZGEÇMİŞ..... 121**

# TÜRKÇE ÖZET

Bu çalışmanın amacı, holştayn ırkı düvelerde AMH, laktat, akut faz proteinleri (AFP), pro/anti-inflamatuar sitokinler gibi biyokimyasal parametrelerin kan serumu düzeyleri ile akut septik metritis (ASM) oluşumu arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemektir. Ayrıca bu parametrelerin infertilitenin önemli bir nedeni olan metritislerin önceden belirlenmesinde erken tarama biyobelirteçleri olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır. Bu amaca yönelik olarak 11-13 aylık yaşında gebe olmayan 250 adet siyah alaca düveden AMH ölçümü için kan serumu örnekleri alındı ve düveler gebe bırakıldı, doğum öncesi 8. (DÖ-8) ve 4. (DÖ-4) haftalarda akut faz proteinleri, laktat ve pro/anti-inflamatuar sitokinleri belirlemek için kan serumu örnekleri toplandı. Postpartum (pp) ASM'li [Grup ASM (n=15)] ve sağlıklı [Grup K (n=15)] hayvanlar belirlenerek kan örnekleri alındı. Yapılan biyokimyasal analizler sonucu Grup ASM'nin AMH değerlerinin Grup K'ya göre daha düşük olduğu belirlendi (P: 0,044). AMH değeri için ROC analizi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir cutoff değeri tespit edildi. Grup ASM'nin (DÖ-8)'deki kan serumu IL-6 ve SAA değerlerinin Grup K'dan daha yüksek olduğu belirlendi ($p < 0,001$, p: 0,001). Grup ASM'nin (DÖ-4)'deki IL-6, IL-10, TNF-α, SAA düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$). Tanı anında da Grup ASM'nin IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, SAA ve Hp düzeylerinin önemli derecede yüksek olduğu belirlendi. Sonuç olarak postpartum dönemde ASM gibi yangısal süreçlerin önceden tanısında AMH'nın çok erken bir biyobelirteç olarak kullanılabilme kapasitesine sahip olabileceği kanısına varıldı. Ayrıca, DÖ-8'de, IL-6 ve SAA'ın, DÖ-4'te ise IL-6, IL-10, TNF-α, SAA'ın ASM gibi postpartum yangısal süreçlerin erken tanısı açısından prognostik bir değer taşıdıkları değerlendi.

**Anahtar Kelimeler**: AMH, sitokinler, akut faz proteinleri, metritis

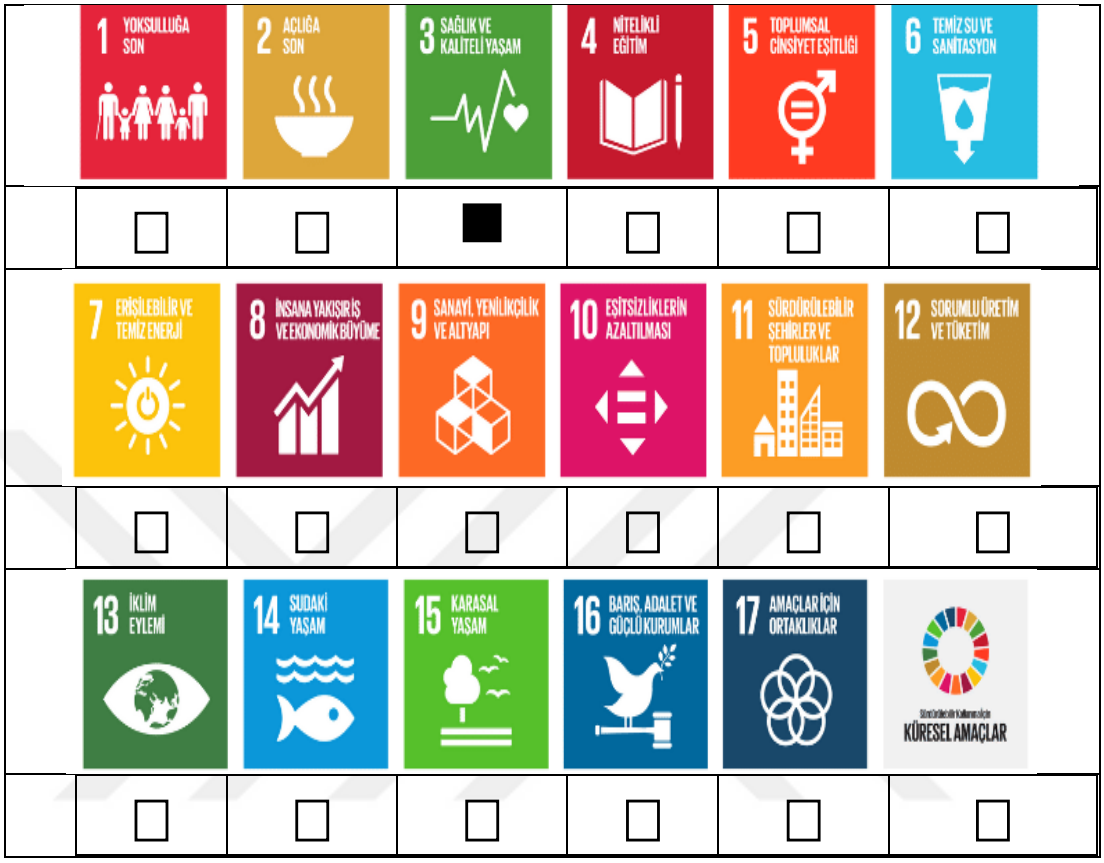
## İNGİLİZCE ÖZET

### EVALUATION OF THE RELATIONSHIPS BETWEEN LEVELS OF SERUM ANTI MULLERIAN HORMON (AMH), SERUM LACTATE, ACUTE PHASE PROTEINS, PRO/ANTI-INFLAMATORY CYTOKINES LEVELS WITH DEVELOPMENT OF ACUTE SEPTIC METRITIS IN HOLSTEIN DAIRY HEIFERS

The aim of this study was to determine whether there is a relationship between blood serum levels of AMH, lactate, acute phase proteins (APPs), pro/anti-inflammatory cytokines and acute septic metritis (ASM) formation in Holstein heifers. In addition, to investigate whether these parameters can be used as early screening biomarkers in the early detection of ASM. Serum samples were collected from 250 non-pregnant Holstein heifers aged 11-13 months for AMH measurement. In eight (W-8) and 4 (W-4) weeks before the expected calving time to determine APPs, lactate and cytokines concantrations, serum samples were taken. In the postpartum period, animals with ASM [Group ASM (n=15)] and healthy [Group K (n=15)] were identified and serum samples collected. As a result of biochemical analyses, it was determined that AMH values of Group ASM were lower than Group K (p: 0.044). ROC analysis performed for AMH, a statistically significant cutoff value was determined. In W-8, blood serum IL-6 and SAA levels of Group ASM were higher than Group K ($p < 0.001$, p: 0.001). In (W-4), it was observed that IL-6, IL-10, TNF-α and SAA concantrations were higher in Group ASM than in Group K ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$). At the time of diagnosis, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, SAA and Hp levels were significantly higher in Group ASM. As a result, it was evaluated that AMH could be have the capacity to be used as a very early biomarker in the early diagnosis of inflammatory processes such as ASM in the postpartum period. In addition, IL-6 and SAA in W-8 and IL-6, IL-10, TNF-α and SAA in W-4 were identified to have a prognostic value for the early diagnosis of postpartum inflammatory processes such as ASM.

**Key Words**: AMH, cytokines, APPs, metritis

**BUÜ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**
**TEZ KONUSUNUN KÜRESEL SÜRDÜRÜLEBİLİR KALKINMA HEDEFLERİ İLE İLİŞKİSİ**




Doktora tezi olarak sunduğum **"**Siyah alaca sütçü düvelerde serum anti müllerin hormon (AMH) serum laktat, akut faz proteinleri, pro/anti-inflamatuar sitokin düzeyleri ile akut septik metritis oluşumu arasındaki ilişkilerin araştırılması**"** başlıklı tez 3. **Sağlık ve Kaliteli Yaşam** Küresel Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri ile ilişkilidir.

# 1. GİRİŞ

Hayvansal üretimin başarısını etkileyen faktörlerden biri fertilitedir. Üreme ile ilgili problemler ekonomik açıdan işletmeyi doğrudan olumsuz etkilerler. Çünkü bu tür olumsuzluklar buzağılamalar arası süreyi uzatarak laktasyon sayısının dolayısıyla ineğin ömrü boyunca ürettiği süt miktarının azalmasına yol açarlar. Bunun yanı sıra fertilitenin, genetik ilerleme ve seleksiyon konularında belirleyici bir faktör olduğu unutulmamalıdır. İnfertilitenin en önemli kısımlarından biri enfeksiyöz nedenlerle şekillenen infertilitedir. Spesifik olmayan enfeksiyonlar yani metritisler enfeksiyöz infertilite içerisinde büyük öneme sahiptir. Yangı ineklerin uterusunda oluştuğu zaman bu sürecin klinik bir sonucu olarak birçok problemle karşılaşılır (Şenünver, & Nak, 2019). Metritis, üreme veriminde belirgin düşme, süt üretiminde azalma, sürüden çıkarma oranında ve sağlık harcamalarında artış gibi nedenlerle süt sığırcılığında ekonomik kayıplara yol açan ve uterusun tüm katmanlarını içerisine alacak şekilde bir yangı ile seyreden çok önemli bir uterus patolojisidir (Dervishi ve ark., 2018; Figueiredo ve ark., 2020; LeBlanc, 2023). Ayrıca akut puerperal metritisler (APM) septisemik karakterleri nedeniyle ölüme yol açabilirler (Ordell, Unnerstad, Nyman, Gustafsson, & Bage, 2016). Uterusta oluşan enfeksiyonlar, makrofajlar, monositler ve nötrofiller gibi bakterileri fagosite edip öldüren hücrelerden oluşan bir hücresel savunma mekanizması tarafından ortadan kaldırılır. Ayrıca immün globülinleri de içeren humoral savunma mekanizmaları uterus enfeksiyonlarının kontrolünde önemli rol oynamaktadır (Brodzki ve ark., 2015a; Galvão, Santos, Galvão, & Gilbert, 2011b; Şenünver, & Nak, 2019). Bakteriler DNA, lipopeptitler, lipopolisakkaritler gibi patojenite ile ilgili çeşitli moleküler yapıları içerir. Doğuştan gelen bağışıklıkla ilişkili hücreler, bu moleküler yapıları özel reseptörler aracılığıyla tanır (Cronin, Turner, Goetze, Bryant, & Sheldon, 2012; Dong ve ark., 2024; Sheldon, 2020; Turner, Cronin, Healey, & Sheldon, 2014). Tanıma işleminden sonra bağışıklık hücreleri aktive olur ve bu hücreler proinflamatuar sitokinleri (IL-1β, IL-6, TNF-α) ve IL-8 gibi kemokinleri salgılar ve serbest bırakır. Bu inflamatuar aracılar, nötrofillerin ve monositlerin uterus lümenine ekstravazasyonunu (diyapedez), bunların inflamasyon bölgesine kemo-çekimini uyarır ve fagositozu teşvik eder (Butterfield, Best, & Merrick, 2006; Herath ve ark., 2006; Manimaran ve ark., 2016; Pomeroy ve ark., 2017;

Turner, Healey, & Sheldon, 2012). Proinflamatuar sitokinler ayrıca dokuları patolojik hasardan koruyan, homeostazise yardımcı olan, inflamatuar aşamaları düzenleyen ve fagositozu uyararak enfeksiyonun ortadan kaldırılmasına yardımcı olan akut faz proteinlerinin üretimini de indükler (Saco, & Bassols, 2023; Schmitt ve ark., 2021; Tóthová ve ark., 2008). Metritli ve sağlıklı inekler arasında proinflamatuar (IL-10) ve antiinflamatuar (IL-6, TNF-α) sitokinlerin ve akut faz proteinlerinin (SAA) serum seviyelerinde önemli farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. (Dervishi ve ark., 2016a; İslam, Kumar, Nandi, & Rai, 2013). SAA, TNF, IL-1β, IL-6 ve IL-10 gibi bazı inflamatuar belirteçlerin serum konsantrasyonlarının, metritisli ineklerde, prepartum ve postpartum 8. veya 4. haftaları içeren dönemin belirli aşamalarında sağlıklı ineklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. SAA, TNF-α ve IL-6'nın, buzağılama sonrası metritis gelişmesi muhtemel ineklerin doğum öncesi erken tahmininde tarama biyobelirteçleri olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Dervishi ve ark., 2016a; Ishikawa ve ark., 2004; Islam ve ark., 2013).

Anti Müllerin Hormon (AMH), dişi hayvanlarda ovaryumlardaki preantral ve küçük antral foliküllerdeki granüloza hücreleri tarafından üretilir ve dolaşıma salınır (Rico ve ark. 2011). Holştayn düve ve ineklerde fertilite ile pozitif yönde ilişkisi olduğu bilinen antral folikül sayısı (AFS) ile serum AMH konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (Alward, Graves, Palomares, Ely, & Bohlen, 2021; Ayala ve ark., 2022). Bu nedenle ovaryum rezervinin indikatörü AMH olarak kabul edilmektedir (Hirayama ve ark., 2017). AMH seviyesi yüksek olan düvelerde düşük olanlara göre daha yüksek gebelik oranı elde edilmiştir (Sabuncu, Dal, Enginler, Kocak, & Arıcı, 2019). AMH'nın verimli sürü ömrü arasında pozitif bir ilişkili olduğu ve Holştayn düvelerde tek bir AMH ölçümü ile gelecekteki sürü ömrünün tahmin edilebileceği belirtilmektedir. AMH'nın üreme performansına yönelik ıslah programlarının iyileştirilmesinde umut verici bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği ifade edilmektedir. Ancak büyük sürülerde, birçok cinste ve farklı koşullar altında yetiştirilen sığırlarda, ovaryum rezervi, doğurganlık ve uzun ömürlülük arasındaki ilişkinin ek araştırmalarla daha da doğrulanması gerektiği vurgulanmaktadır (Jimenez-Krassel ve ark., 2015; Mossa, & Ireland, 2019). AMH ineklerde çeşitli ovaryum tümörlerin tanısında (El-Sheikh Ali ve ark., 2013; El-Sheikh Ali, Kitahara, Nibe, & Osawa, 2019; Kitahara ve ark., 2012) ve granuloza-teka hücre

tümöründe iyileşme sürecinin takibinde potansiyel bir biomarker olarak kabul edilmektedir (El-Sheikh Ali ve ark., 2015).

Peripartum dönemde düşük ve yüksek AMH seviyelerine sahip Holştayn inekler arasında vajinal akıntı skoru ve endometriyal polimorf nükleer lökosit yüzdeleri açısından fark olmadığı tespit edilmiştir (Okawa ve ark., 2021). Holştayn düvelerde postpartum dönemde metritis ve mastitis rastlantısı ve AMH konsantrasyonları arasında bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (Alward ve ark., 2021). Postpartum dönemde şekillenen inflamatuar hastalıkların AFS ve AMH seviyesi üzerine etkisi olmadığı ifade edilmektedir (Schwarzmann ve ark., 2023).

Bildiğimiz kadarıyla bazı yangısal belirteçlerin, bir enerji metabolizması metaboliti olan laktatın ve AMH'nın prepartum kan serumu seviyeleri ile ASM şekillenmesi arasındaki ilişkiyi ve bu biyokimyasal parametrelerin ASM'nin erken tanısında çok erken bir tarama belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Yine literatür taramasında holştayn düvelerde, AMH ve bazı pro-antiinflamatuar sitokinlerin ASM'nin erken tanısındaki etkinliğinde karşılaştıran bir araştırma tespit edilememiştir.

Bu çalışmanın temel amacı, Holştayn düvelerde, AMH, bazı pro-antiinflamatuar sitokinlerin ve akut faz proteinlerin, laktatın doğum öncesi kan serumu düzeyleri ile doğum sonrası akut septik metritis oluşumu arasında bir ilişki olup olmadığını ve ayrıca AMH'nın ve yukarıda belirtilen diğer biyokimyasal parametrelerin ASM'nin erken tanısında çok erken tarama belirteçleri olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmaktır. Çalışmanın bir diğer amacı ise AMH, SAA ve bazı pro-antiinflamatuar sitokinlerin ASM'nin erken tanısındaki etkinliğinin karşılaştırılmasıdır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. İneklerde Puerperal Dönem

Puerperal dönem diğer bir adıyla postpartum dönem doğumdan sonra genital organların gebelik öncesi normal fizyolojik ve histolojik koşularına dönme süreci olarak tanımlanabilir. Bu dönemde şekillenen olaylar doğum sonrası fertilite üzerinde büyük etkiler oluşturduğundan dolayı postpartum dönem sütçü ineklerin reprodüktif yaşamları içerisinde çok önemli bir süreç olarak kabul edilmektedir (Elmetwaly, 2018). Sütçü ineklerde optimal düzeyde bir fertilitenin elde edilmesi, doğumu izleyen ilk 35 – 40 gün içerisinde uterusun hızlı bir şekilde involüsyonu ve endometriumun restorasyonu, ovaryan siklik aktivitenin tekrar başlaması, ovulasyonun şekillenmesi ve fertilize olma, blastosist oluşturabilme yeteneğine sahip olgun bir oositin atılması, uterus içerisindeki patojen bakterilerin elimine edilmesi gibi birbiri ile ilişkili çok sayıdaki fizyolojik sürecin, yani puerperal dönemin aşamalarının tam olarak tamamlanmasına bağlıdır (Sheldon, 2004; Sheldon, Molinari, Ormsby, & Bromfield, 2020). Puerperal dönemin süresi normal fizyolojik şartlar altında yaklaşık olarak 40 ila 56 gün arasında değişebilmektedir (Elmetwaly, 2018; Sheldon, 2004; Sheldon, & Owens, 2017; Sheldon, Williams, Miller, Nash, & Herath, 2008).

### 2.1.1. Uterus involüsyonu

Sütçü ineklerde uterus involüsyonunun hızlı bir şekilde gerçekleşmesi daha kısa doğum gebelik aralığının elde edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Llewellyn, Fitzpatrick, Kenny, Patton, & Wathes, 2008). İnvolüsyon genellikle doğumdan sonra fiziksel olarak uterus ve serviksin boyutlarındaki küçülmeyi tanımlamak amacıyla kullanılan bir terimdir (Gier, & Marion, 1968). Bununla beraber uterus involüsyonu, doğumdan sonra uterusun gebelik öncesi boyutuna ve fonksiyonlarına dönmesi olarak tanımlanabilir (Elmetwaly, 2018). Uterus kontraksiyonlarının şekillenmesi, uterusun hacminin azalması, onarıcı inflamasyonun oluşumu, ekstraselüler matriksin yeniden düzenlenmesi, karunkulaların nekroze olması ve dökülmesi, son olarak endometriumun histolojik olarak tam bir restorasyonu

gibi süreçleri içerir (Elmetwaly, 2018; Gier, & Marion, 1968; Sheldon, & Owens, 2017; Sheldon ve ark., 2020).

Doğumdan hemen sonra uterus ve serviks uteride kontraksiyonlar şekillenir (Sheldon, 2004). Doğum sonrası ilk gün uterus kontraksiyonları oldukça güçlü ve frekansları sık iken (3-4 dakikada 1 kasılma), izleyen günlerde kontraksiyonların frekansı azalır (10-12 dakikada 1 kasılma), amplitüdü düşer ve kasılmalar düzensizleşir. Kontraksiyonlar, postpartum 12-24 saat boyunca oksitosin, ilerleyen dönemlerde prostaglandin F2α (PGF2α) tarafından stimüle edilir (Leslie, 1983; Noakes, 2009; Öcal, 2007; Palmer, 2003). Buzağılamadan sonra uterusun ağırlığı yaklaşık 9-13 kg civarındadır ve 3-4 hafta sonra ise ağırlığı yaklaşık olarak 1 kg'a düşer (Elmetwaly, 2018; Sheldon, 2004; Sheldon ve ark., 2008). Karunkulaların uterusun ağırlığının yarısından fazlasını oluşturduğu için uterusun ağırlığındaki bu hızlı azalmada karunkulaların nekroze olup dökülmesi çok önemli rol oynar. (Sheldon ve ark, 2008). Ayrıca uterusun gebelik öncesi ölçülerine dönmesinde myometrial kasılmalar ile birlikte kan damarlarının vazokonstriksiyonu, uterusa gelen kan akımının ve buna bağlı olarak endometrial vaskülaritenin azalması, kas kütlesinin hacminin küçülmesi gibi faktörlerde önemli rol oynar (Elmetwaly, 2018; Rizzo, Gazza, Silvestre, Maresca, & Sciorsci, 2018; Sendag ve ark., 2016). Doğumdan sonraki ilk birkaç gün içerisinde uterusun boyutlarında şekillenen azalma oluşan majör değişikler nedeniyle çok belirgindir. Postpartum 4-9. günler arasında involüsyon hızında bir azalma şekillenir. İnvolüsyon pp 10-14. günler arasında tekrar hızlanır ve ilerleyen süreçte aşamalı olarak yavaşlar (Elmetwaly, 2018). Doğum sonrası uterusun ortalama olarak uzunluğu bir metre civarındadır (Leslie, 1983). Gebe kornunun çapı doğum sonrası 5. günde yarı yarıya azalırken, uzunluğu ise ancak postpartum 15. günde yarıya düşmektedir (Noakes, 2001).

Kornu uteri çapındaki değişikliklerin postpartum (pp) dördüncü haftaya kadar gerek rektal ve gerekse de ultrasonografik muayeneler ile algılanamayacak seviyeye geldiği ve muhtemelen 6. haftada çap açısından şekillenen değişimlerin tespit edilemeyecek düzeyde bir involüsyon oluştuğu belirtilmektedir (Okano, & Tomizuka, 1987; Risco, Drost, Thatcher, Savio, & Thatcher, 1994; Tian, & Noakes, 1991). Bazı literatürlerde gebeliğin oluştuğu kornu çapının 2-4 cm'ye kadar gerilediği postpartum 25. günde involüsyonunun büyük bir bölümünün tamamlandığı ifade edilmektedir

(Etherington, 1984; Slama, Vaillancourt, & Goff, 1991). Serviks uteri doğum sonrası ilk gün oldukça hızlı invole olmasına rağmen involüsyonunun en geç tamamlayan uterus bölümüdür (Leslie, 1983; Noakes, 2009). Doğum sonrası 24 saat içerisinde serviksten bir el güçlükle geçirilirken, 96. saate kadar ancak iki parmak serviksten geçebilmektedir (Okano & Tomizuka, 1987; Risco ve ark., 1994; Tian, & Noakes,1991). Bununla birlikte postpartum ilk 15 gün içerisinde serviksin involüsyonu uterusun involüsyonuna göre daha yavaştır ve serviksin çapı kornu uterilerin çapından daha büyüktür (Sheldon ve ark., 2008). İnvolüsyon süreci normal olarak ilerleyen hayvanlarda doğumdan yaklaşık 2 hafta sonra, tüm genital sistemin rektal yolla palpe edilebilecek duruma geldiği, ancak gebeliğin şekillendiği kornunun, boş kornuya göre daha geniş ve daha uzun olduğu için hala tanımlanabildiği ve bu farkın doğum sonrası 4. haftaya kadar ayırt edilebildiği ifade edilmektedir (Okano, & Tomizuka, 1987; Risco ve ark., 1994; Sheldon, 2004; Sheldon, & Owens, 2017; Tian, & Noakes, 1991). Bazı kaynaklarda (Garcia, 1982) postpartum 30. günde gebeliğin şekillendiği kornu uteri ile gebeliğin oluşmadığı kornu uteri arasındaki farkın rektal palpasyon ile belirlenemeyecek derecede azaldığı ve uterus hacminin involüsyon süreci boyunca azalmaya devam etmesine rağmen, tekrar gebelik öncesi durumuna dönemediği belirtilmektedir (Etherington, 1984; Garcia, 1982; Roberts, 1986; Young, 1989).

Uterusun involüsyon süreci, rektal palpasyon veya transrektal ultrasonografi kullanılarak uterusun boyutlarının tekrarlanan muayeneler ile değerlendirilmesi veya ölçülmesi ile izlenebilmektedir (Okano, & Tomizuka, 1987; Sheldon, Noakes, & Dobson, 2000). Transrektal palpasyonla tahmini olarak belirlenen boyutların genellikle ultrason ölçümlerinden yaklaşık 1 ila 2 cm daha büyük olduğu dikkate alınmalıdır. Bu farklılık muhtemelen transrektal palpasyon ile değerlendirme yapılırken rektal duvarın kalınlığının da dikkate alınmasından kaynaklanmaktadır (Sheldon, & Owens, 2017).

Uterusun gebelik öncesi haline gelmesi yaklaşık 30-40 günde, buna karşılık endometriyumun gebelik için hazır hale gelmesi ise postpartum 60. günlerde gerçekleşmektedir (Roche, 2006). Gebeliğin şekillenmediği kornudaki involüsyon hızının plasentasyon derecesine bağlı olduğu bildirilmektedir. Uterus involüsyonunun tam anlamıyla tamamlanması için geçen süre tartışmalı bir konudur ve süre hakkında

oluşan farklılıkların muhtemelen sadece değişik kişisel bakış açılarından kaynaklanabileceği ifade edilmektedir (Noakes, 2001). Bu farklılıkların sürecin izlenmesinde az veya çok yanlış değerlendirme faktörlerinin kullanılmasından ve uterus involüsyonu üzerinde çok sayıda eksojen ve endojen faktörün etkili olmasından kaynaklanabildiği vurgulanmaktadır (Dolezel, & Kudlac, 1992). Ama genel olarak bir değerlendirme yapıldığında sütçü ineklerde involüsyon süresince oluşan değişiklerin büyük bir çoğunluğunun postpartum 2-3 hafta içerisinde tamamlanmasına rağmen, uterusun tam anlamıyla invole olmasının 26-56 gün arasında değişen bir süreç içerisinde tamamlandığı belirtilmektedir (Elmetwaly, 2018; Noakes, 2001; Öcal, 2007; Sheldon, Lewis, Leblanc, & Gilbert, 2006; Sheldon, & Owens, 2017).

İnvolüsyon sürecinin uzamasının ana nedeni uterus motilitesinin azalmasıdır. Güç doğumların, retensiyo sekundinarum, metritis ve endometritis olgularının, çoklu yavru doğumlarının, hipokalsemi gibi metabolik hastalıkların involüsyon sürecini uzattığı bilinmektedir. Retensiyo sekundinarum şekillenen primipar ineklerde involüsyon sürecinin uzaması daha belirgin olmaktadır. Ayrıca abort yapan ineklerde de involüsyon sürecinin geciktiği vurgulanmaktadır (Momcilovic ve ark., 1998; Sheldon, 2004; Sheldon, & Owens, 2017). Kuru dönemde aşırı yağlanmaya ve vücut kondisyon skorunun >4 olmasına neden olan bir besleme programının uygulanması, güç doğumlara ve retensiyoya neden olarak uterus involüsyonunun gecikmesine yol açabilmektedir (Elmetwaly, 2018). Doğum sayısı ve yaş artıkça uterus involüsyon sürecinin daha kısa sürdüğü belirtilmektedir (Lin ve ark., 2021). Bununla birlikte uterus involüsyon sürecini izlemek amacıyla hem gebe olan kornu hem de gebe olmayan kornunun doğumdan başlayarak postpartum 48. güne kadar ultrasonografik olarak haftada bir kez muayene edildiği bir çalışmada ise primiparus ineklerde pluriparus ineklere göre uterus involüsyonunun daha hızlı oluştuğu belirtilmektedir (Sharma, Sıngh, & Sharma, 2018).

### 2.1.2. Endometriyumun rejenerasyonu

Sığırlar, gerçek anlamda desidual tip plasentaya sahip olmamakla beraber postpartum 7-10. günlerde maternal doku kaybı şekillenmektedir. Doğum sonrası karunkul arterlerde oluşan vazokonstriksiyon ve buna bağlı olarak oluşan kansızlık ve

vasküler dejeneratif değişiklikler sonucu karunkullerin üçte biri nekroze olmakta, 12. güne kadar çözünüp sıvılaşarak ayrılmakta ve büyük bir kısmı atılmaktadır (Lesli, 1983; Öcal, 2007). Endometrial rejenerasyon doğumdan hemen sonra, öncelikle çok fazla hasar oluşmayan interkarunkular bölgede başlar ve postpartum 8. güne kadar interkarunkular rejenerasyon tamamlanır. Karunkular bölgenin re-epitelizasyonu, her ne kadar süre değişebilmekle beraber, ortalama olarak pp 25. günden sonra sonuçlanmaktadır. Karunkulalar büyük ölçüde uterus bezlerini çevreleyen hücrelerin sentrapedal olarak büyümesi ile şekillenirler (Elmetwaly, 2018; Sheldon ve ark., 2008). Doğumu takiben allanto-koryonun ayrılmasından sonra, karunkulalar yaklaşık 70 mm uzunluğunda, 35 mm genişliğinde ve 25 mm kalınlığında bir yapıya sahiptir. Plasentanın atılması sürecinde endometrial kriptler allanto-koryondan geriye kalan koryonik villi kalıntılarını içerir. Doğumdan sonraki ilk 48 saat içerisinde karunkulaların septal kısmında erken nekrotik değişiklikler şekillenmeye başlar, karunkular kan damarları hızla daralır ve neredeyse tamamen tıkalı hale gelir. Postpartum 5 gün içerisinde nekrozis hızla ilerler ve stratum kompaktum çok miktarda lökosit içeren bir nekrotik tabaka ile kaplanır. Bu nekrotik kısmın bir bölümü dökülmeye başlar ve loşyanın oluşumuna katkıda bulunur. Daha sonra çoğunlukla arterlerden oluşan küçük kan damarları karunkulaların yüzeyinden dışarı çıkar ve böylece damarlardan kan sızmaya başlar. Sızan kan loşyanın kırmızı bir renk almasına neden olur (Elmetwaly, 2018). Genellikle doğumdan 10-12 gün sonrasına kadar nekrotik karunkular dokunun büyük bölümü dökülür (Elmetwaly, 2018; Sheldon ve ark., 2008) ve bir miktar sıvılaşır. On beşinci güne kadar bu dökülme işlemi tamamlanır. Geriye sadece stratum kompaktumdan çıkıntı yapan kan damarı taslakları kalır. Postpartum 19. güne kadar kan damarlarının da yok olması ile karunkular yüzey pürüzsüz bir hal alır. Karunkulalar yaklaşık pp 40-60. günlerde 4-8 mm çapında ve 4-6 mm yüksekliğinde küçük çıkıntılar haline dönüşür (Elmetwaly, 2018). Nekroze olup dökülen karunkulalar, fötal sıvılar ve rupture olan göbek kordonundan gelen kan ile birlikte loşya akıntısını oluşturur (Sheldon ve ark., 2008) ve myometrial kontraksiyonlar ile loşya dışarı atılır. İnvolüsyon süreci boyunca loşyanın rengi; kırmızı-kahverengiden daha akışkan karakterli sarı -beyazımsı olacak şekilde değişikler gösterir. (Sheldon ve ark., 2006). Genellikle de rengi sarıdan kahverengine kadar değişen, viskoz karakterli, kötü kokulu olmayan bir akıntı olarak tanımlanır

(Sheldon, 2004). Doğumdan hemen sonra uterus içerisindeki loşya miktarı 1-2 litre civarındadır ve loşyanın büyük bir kısmı postpartum ilk 2-3 günde atılır. Doğum sonrası loşya akıntısı, postpartum 14-23. günler civarında neredeyse tamamen kesilir (Sheldon ve ark., 2006; Sheldon ve ark., 2008). Genellikle ortalama postpartum 18. günden sonra loşya akıntısı ortadan kalkarken, involüsyon süreci uzayan hayvanlarda 30. güne kadar görülmesi normal olarak kabul edilmektedir (Sheldon, 2004).

Endometriyumun epitel katmanında rejenerasyon postpartum 25. günde tamamlanırken, daha derin katmanlardaki rejenerasyon ise postpartum 6-8. haftaya kadar sürmektedir (Sheldon, 2004; Sheldon ve ark., 2008) Buna karşılık bazı kaynaklarda endometriumun normal doku mimarisinin tam olarak şekillenmesinin 3 ila 4 hafta sürdüğü belirtilmektedir (Sheldon, & Owens, 2017).

### 2.1.3. Ovaryumlarda siklik aktivitenin başlaması

#### 2.1.3.1. İneklerde normal foliküler gelişim süreci

İneklerde ovarian foliküler gelişim süreci 3-4 ay sürmektedir ve gonadotropinlerden bağımsız ve gonadotropinlere bağımlı olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. İneklerde gonadotropinlere bağlı folliküler gelişme dalgalar şeklinde oluşur. Her bir folliküler dalga emergence, selection ve dominantlık aşamalarını içerir ve daha sonra foliküler atrezi veya ovulasyon şekillenir. Emergence yani folliküler dalganın ortaya çıkış aşaması çapı ≥5 mm olan bir gurup folikülün büyümeye başlaması olarak tanımlanabilir ve FSH seviyesinde oluşan geçici bir artış ile eş zamanlı olarak şekillenir. Selection yani foliküler seçim aşaması FSH konsantrasyonunun azaldığı bir ortamda şekillenir ve büyümekte olan bir grup folikülün (cohort foliküller) birtakım aşamalardan geçmesi sonucu ovulasyona gidecek olan folikül kotasının yani diğer bir deyişle folikül sayısının azaldığı bir dönem olarak tanımlanabilir. Bu kota türlere göre değişmektedir ve sığırlarda genellikle bu kotadan bir folikül ovulasyona gider. FSH düzeyinin düşmüş olduğu bu ortamda granüloza hücrelerindeki LH reseptörlerinin gelişimi ile birlikte seçilmiş olan folikül yaşamaya devam eder ve folikül içi biyoviabil IGF-I'in (biyolojik olarak kullanılabilir IGF-I'in) düzeyi artar. Biyoviabil IGF-I düzeyinde bu artış IGF-I

bağlayan proteinlerin (IGF-I binding proteins; IGFBP) azalması ile şekillenir. IGFBP düzeyindeki azalma IGFBP proteaz aktivitesinin artması nedeniyle şekillenir. Daha sonra dominantlık aşaması oluşur ve bu dönem seçilmiş olan tek bir folikülün yani dominant folikülün, FSH konsantrasyonunu aktif olarak baskıladığı bir süreçtir. Ayrıca bu dönemde ovaryumlardaki diğer tüm foliküler büyüme aşamalarında dominant folikül tarafından baskılanır. Dominant folikülün kaderi progesteron seviyesinin artmış olduğu dönemde yani luteal fazdaki LH pulzayon sıklığı ile alakalıdır. Her dört saatte bir tane LH pulzasyonu oluşacak şekilde bir LH pulzasyon sıklığı şekillenirse dominant folikül atreziye olur. LH pulzasyon sıklığı artar ve eğer her saatte bir LH pulzasyonu oluşursa, bu durum östradiol konsantrasyonunu artırır, östradiolün GnRH salınımı üzerindeki pozitif feedback etkisi sonucu LH piki uyarılır ve ovulasyon oluşur. Foliküler dalgalar 7-10 günde bir şekillenirler. Mevcut foliküler dalganın dominant folikülü atreziye olur veya ovule olursa o foliküler dalga biter ve yeni bir foliküler dalga başlar. Normal östrus siklusu 19-24 gün arasında değişmektedir. Siklik düvelerde ise östrus siklusunun süresi ortalama olarak 21 gündür. Normal olarak bir östrus siklusu içerinde ortalama 3 dalga oluşmakla beraber, bazen 2, nadiren de bir veya 4 foliküler dalga bulunabilir (Crowe, Diskin, & Williams, 2014).

#### 2.1.3.2. Gebelikte foliküler gelişim

Gebeliğin ilk 1/3'lük ve daha sonra da 2/3'lük bölümünde 7 ila 12 gün aralarla foliküller büyümeye süreci devam eder. Gebeliğin son dönemlerinde (son 30 gününde) büyük ölçüde gebelik korpus luteumu kısmen de plasentom tarafından üretilen progesteronun ve yine ağırlıklı olarak plasentom tarafından üretilen östrojenlerin negatif feedback etkisi sonucu, tekrarlayan ve geçici süreler halinde şekillenen FSH artışları baskılanır ve böylece gebeliğin son 20-25 günü içerisinde foliküler gelişme durur (Crowe, 2008; Crowe ve ark., 2014) Geç gebelikte ve doğumda, plasentom orijinli östradiolün dolaşımdaki yüksek konsantrasyonlarının etkileri nedeniyle, hipofiz depolarındaki LH seviyesi düşer (Crowe ve ark., 2014).

2.1.3.3. Postpartum süreçte foliküler gelişim ve ovaryan siklik aktivitenin başlaması

Doğum ile östradiol ve progesteron düzeyleri bazal seviyelerine düşer. Böylece östradiolün negatif feedback etkisi kalkar ve FSH ile LH sentezi yeniden başlar. Sentezlenmiş olan FSH doğumdan 3-5 gün sonra periferal sirkülasyona salınır ve daha sonra 7-10 gün aralıklar ile tekrarlayan-geçici süreli FSH artışları şekillenir. Bu FSH artışlarından ilki, doğumdan sonraki 7 ila 10 gün içerisinde doğum sonrası ilk foliküler dalganın oluşumunu uyarır (Beam, & Butler,1997; Crowe, 2008; Crowe ve ark., 2014; Roche, 2006; Sheldon ve ark., 2020). Sütçü ineklerin çoğunluğunda çapı 2-5 mm olan orta büyüklükteki foliküller postpartum 5. günden sonra, çapı 5-8 mm olan büyük çaplı foliküller ise postpartum 10.günden sonra ovaryumların üzerinde belirlenebilmektedir (Hafez, 1993a; Kawashima ve ark., 2006). Postpartum ilk dominant folikül (DF) ise 12 ± 8,9 günde şekillenmektedir (Alaçam, 2002). Bu süreçte anterior hipofizdeki gonadotropik hücreler içerisinde dolaşıma salınabilecek yeterli düzeyde LH birikimi olmadığından dolayı hem sirkülasyondaki LH düzeyi hem de LH pulzasyon sıklığı düşüktür. Anterior hipofizdeki LH depolarının dolması FSH'ya göre daha yavaştır ve bu depoların dolması yaklaşık 2 ila 3 hafta sürmektedir. Bu durum ister sağılsın ister emzirsin tüm inekler için geçerlidir. LH'ın sentezi ve sekrete edilmesi için düşük seviyede bir GnRH pulzasyonu yeterlidir. Sütçü ineklerde postpartum 10-20. günler arasında LH pulzasyonları artar. İlk foliküler dalgadaki dominant folikülün kaderini, bu folikülün bir gonadotropin dalgasını uyarabilecek düzeyde östradiol salgılama yeteneğine sahip olması ve eş zamanlı olarak şekillenen LH pulzasyonlarının sıklığı belirler. Dominant folikülün östradiol salgılama kapasitesi sırasıyla foliküler dalganın dominant fazı süresince hâkim olan LH pulzasyon sıklığına, dominant folikülün boyutlarına ve IGF-I biyoyararlılığa bağlıdır. Bu yüzden postpartum dönemde dominant folikülün ovulasyona gitmesini sağlayan ana araç GnRH/LH pulzasyon sıklığıdır. Dominant folikülün ovulasyona gitmesi için gerekli olan LH pulzasyon sıklığı her saatte bir pulzasyondur. Sütçü ineklerin %30 ila %80'inde ilk postpartum dominant folikülden ovulasyon şekillenir. Buna karşılık ineklerin %15 ila %60'ında postpartum ilk dominant folikül atreziye olurken, ineklerin %1 ila %5'inde dominant folikül kistik hale gelir. Postpartum ilk ovulasyona kızgınlık

belirtileri eşlik etmez ve ilk ovulasyonu genellikle (>70%) tek dalgalı kısa süreli bir siklus takip eder. İlk luteal faz prematüre prostaglandin F2α salgısından dolayı kısa sürer. Bu prematüre prostaglandin salgısının ovulasyonu takiben siklusun 5-8. günlerindeki post ovulatör dominant folikülün ürettiği östradiol tarafından uyarıldığı düşünülmektedir. İlk luteal fazda oluşan korpus luteum düşük düzeyde progesteron salgılar ve siklusun 8 ila 10. günleri civarında regrese olur ve takiben ilk ovulasyondan sonraki 9 ila 10. günler civarında post ovulatör olarak gelişen dominant folikülün ovule olması ile ikinci postpartum ovulasyon şekillenir. İkinci ovulasyona genellikle östrus davranışları eşlik eder ve takiben normal süreli bir luteal faz oluşur. Ayrıca bu dönemde şekillenen korpus luteum normal düzeyde progesteron üretir. Postpartum dönemdeki siklik ineklerin östrus siklusları iki, üç, çok nadiren de dört foliküler dalgadan oluşur. Laktasyondaki postpartum ineklerin 18-24 gün arayla şekillenen östrus siklusları genellikle 2 folliküler dalgalı olma eğilimindedir (Crowe ve ark., 2014).

Retensiyo sekundinarum, metritis, mastitis, Negatif enerji dengesi (NED), vücut kondisyonu, laktasyon, mevsim, stres, uterus patolojileri, kronik hastalıklar postpartum ovaryum aktivitenin başlamasını etkileyen faktörlerdir (Knickerbocker, Drost, & Thatcher, 1986). Postpartum ilk ovulasyonun oluşmasında anahtar rolü LH sekresyonunun düzenlenmesi oynar. Postpartum anöstrustaki ineklerde beslenme ile ilgili yetersizlikler hipotalamik GnRH salımının düşmesine neden olur ve bunun sonucu LH pulzayon sıklığı azalır ve dolaşımdaki LH miktarı düşer. Kronik olarak yetersiz beslenen ineklerde östradiole karşı hipotalamik ve hipofiz tepkisi azalır ve böylece östradiolün negatif feedback etkisi oluşur (Crowe ve ark., 2014). Sütçü ineklerde postpartum ovarian fonksiyonların tekrar başlaması üzerinde etkili olan en önemli faktörler vücut kondüsyon skoru (BCS), enerji balansı, doğum sayısı, mevsim ve hastalıklar olarak sıralanmaktadır. Sütçü ineklerde enerji alımı, BCS ve süt verimi gibi faktörler birbirleri ile etkileşime girerek enerji balansı üzerinde etkili olurlar. Bu faktörlerin LH pulzasyon sıklığı azalttıklarını gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Doğumdan ilk ovulasyona kadar geçen süreyi uzatan faktörler, postpartum 60. güne kadar olan dönemde akut BCS kaybı, klinik ketozis, klinik hastalıklar, uterus hastalıkları, güç doğumlar olarak sıralanmış (Crowe ve ark., 2014) ve en etkili faktörün akut BCS kaybı olduğu ifade edilmiştir (Sonam, Promod, Chacko, Bipin, & John,

2020). İneklerin doğum sırasında 2.75-3 gibi bir BCS'a sahip olmaları gerektiği belirtilmiştir. İneklerin bu dönemdeki BCS kayıpları ⩾1.0 ünite şeklinde olduğunda ilk ovulasyona kadar geçen postpartum sürenin uzadığı vurgulanmıştır (Crowe ve ark., 2014). Kuru dönemde enerji dengesi daha iyi olan, plazma glukoz, insülin, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I, insulin-like growth factor-1) ile 3,5,3-triiodothyronine ve thyroxine gibi tiroid hormonları seviyeleri daha yüksek olan sütçü ineklerde düşük olanlara göre postpartum ilk foliküler dalganın daha erken şekillendiği belirtilmektedir (Castro ve ark., 2012).

### 2.1.4. Bakteriyal kontaminasyonun eliminasyonu

Doğum sırasında vulva, serviks gibi fiziksel bariyerlerde meydana gelen değişikler sonucu ineklerin dışkılarından, dışkı ile kontamine olmuş deri ve yataklıklarından, yani hayvanın yaşadığı çevreden ve ayrıca vajinanın kendi bakteriyel florasından gelen bakteriler uterus ve doğum kanalı kontamine ederler. (Appiah, Wang & Lu, 2020; Piersanti, & Bromfield, 2019; Sheldon, & Dobson, 2004). Appiah ve arkadaşları (2020) süt ve besi sığırlarının üreme kanalındaki bakteri varlığının yalnızca dış ortamdan gelen bakterilerin kolonizasyonu sonucu oluşmadığını aynı zamanda hematojen yolla gelen bakterilerin de uterus ve doğum kanalını kontamine ettikleri hipotezini destekleyen birçok çalışma (Galvão, Bicalho, & Jeon, 2019; Kutzer, Schulze, Engelhardt, Wieler, & Nordho, 2008; Nagaraj, & Lenchtenberg, 2007) bulunduğunu belirtmektedir. Bağırsaklardan kan yolu ile gelen bakterilerin uterusta bakteriyel invazyona yol açabileceği, bağırsakların uterus ve vajina mikroflorasını etkileyebileceği bildirilmektedir (Appiah ve ark., 2020; Laguardia-Nascimento ve ark., 2015). Doğum sonrasında uterus içeriği kan, ölü doku döküntüleri ve nekrotik karunkular dokuları içermesinden dolayı bakterilerin çoğalması için uygun bir vasat oluşturur (Čengić ve ark., 2012). Doğumu izleyen ilk iki hafta içerisinde ineklerin uterusu %80 – 100 arasında değişen oranlarla çok değişik türdeki bakteriler ile kontaminedir (Azawi, 2008; Lewis, 1997) ve bu dönemde uterusta bakterilerin bulunması fizyolojik olarak kabul edilir (Foldi ve ark., 2006). İnvolüsyon süreci ilerledikçe ve zaman geçtikçe uterustan bakteriyel kültür oranı azalır ve doğumu izleyen 45'inci günde bu oran %9 veya daha altına iner (Bondurant, 1999). Uterusun bakteriyel kontaminasyonun eliminasyonunda

en önemli faktör lökositlerin migrasyonu ile oluşan fagositozdur. Loşya akıntısı ve uterus kontraksiyonları da mekanik olarak bakteriyel eliminasyonda rol oynarlar (Noakes, 2001).

## 2.2. Uterus Enfeksiyonlarına Neden Olan Etkenler

Suni tohumlama yerine doğal aşımı tercih eden sürülerde embriyonik ölüm, abort, metritis ve infertiliteye yol açan, Bovine Venereal Campylobacteriosis gibi bakteriyel (Gard J., 2016; Hoque ve ark., 2023), Bovine trichomonosis gibi protozoal hastalıklara (Martin, Henderson, & Brewer, 2021; Parkinson, 2001), Bovine Herpes Virus-4 ve Bovine Viral Diare gibi infertiliteye neden olan viral enfeksiyonlara dikkat edilmesi gerekmektedir (Grooms, 2004; Mshelia, Âmin, Woldehiwet, Murray, & Egwu, 2010; Thiry ve ark., 1992). Suni tohumlamanın yaygınlaşması ile birlikte veneral yolla bulaşan, enfeksiyon ve infertiliteye neden olan bu etkenlerin birçoğu elimine edilmiştir. Günümüzde uterus enfeksiyonlarına neden olan etkenler hayvanların dışkısında, vajinal florasında ya da derisinde bulunabildiklerinden dolayı, doğum sonrası görülen uterus enfeksiyonları non-spesifik enfeksiyonlar şeklinde tanımlanmıştır (Griffin, Haritgan, & Nunn, 1974; LeBlanc ve ark., 2002a; Sheldon, & Dobson, 2004).

Uterus enfeksiyonlarına neden olan etkenler, hücre duvarı ve kimyasal yapılarına göre gram pozitif ve gram negatif olarak iki gruba ayrılmaktadır (Sheldon, Noakes, Rycroft, & Dobson, 2002b; Sheldon ve ark., 2009). Gram negatif bakterilerin en ayırt edici özelliği dış hücre duvarının yapısında bulunan Lipopolisakkarittir (LPS) (Holst, Ulmer, Brade, Flad, & Rietschel, 1996). LPS'in yapısı, hidrofobik lipit A kısmı, oligosakkarit çekirdek ve O antijeni olarak bilinen distal polisakkarit olarak 3 temel bileşenden oluşur. LPS'i oluşturan bileşenler memelilerde endotoksemiye neden olmaktadır. Gram pozitif bakterilerde kalın bir peptidoglikan (PGN) katına gömülmüş, hücre duvarının direncini arttıran teikoik asit ve polisakkarit yapı mevcuttur (Turner, Healey, & Sheldon, 2012).

Uterus enfeksiyonlarına neden olan çok fazla sayıda mikroorganizma olmasına rağmen, uterustan en çok izole edilen bakteriler *Escherichia coli* (E. coli) ve *Trueperella pyogenes* (T. pyogenes)'dir. Bu iki bakteri Prevotella spp., *Fusobacterium Necrophorum* (F. Necrophorum) ve *Fusobacterium nucleatum* (F. Nucleatum) gibi

anaerob bakterilerin enfeksiyonu için zemin hazırlarlar (Seals, Matamoros, & Lewis, 2002). Ayrıca postpartum birinci haftada E. coli kaynaklı oluşan uterus enfeksiyonunun ovaryum aktivitesi ve hipotalamo-hipofiziyal sistemin işlevi üzerine negatif etkileri bulunmaktadır (Sheldon ve ark., 2009). Yapılan bir çalışmada E. coli endotoksinin infüzyonu sonucu dominant folikülden salgılanan östradiol konsantrasyonunun düştüğü, preovulatör LH dalgasının ve ovulasyonun geciktiği bildirilmiştir (Crowe, 2008). E. coli endotoksini hipotalamustan GnRH, hipofizden LH sekresyonunu ve ayrıca hipofizin endojen ve eksojen GnRH pulsuna verdiği yanıtı azaltmaktadır (Sheldon, & Dobson, 2004).

Uterus enfeksiyonlarındaki en kilit bakterinin T. pyogenes olmasının nedeni dirençli olması, önemli derecede endometriyal lezyonlara yol açması ve gram negatif anaeroblarla olan sinerjik etkileşimdir. Uterustan izole edilen tüm T. pyogenes suşları Plo adı verilen virülans geni eksprese etmektedir. Bu genin etkisiyle oluşan pyolysin (PLO) adı verilen sitotoksin kolesterolden zengin hücre membranlarını etkileyerek por oluşmasına neden olmaktadır (Miller ve ark., 2007; Sheldon ve ark., 2009). Oluşan porlar, ozmotik dengenin bozulması sonucu hücrenin ölümüne yol açmaktadır. Böylece pyololizin endometriyumda epitel ve stromal hücre ölümüne neden olmaktadır. Postpartum 21. günden sonra uterusundan T. pyogenes izole edilen inekler gelişen ciddi endometritisten dolayı ilk tohumlamada genellikle infertil oldukları belirtilmektedir (Dohmen, Lohuis, Huszeniczea, Nagy, & Gacs, 1995; Lewis, 1997).

T. Pyogenes, F. necrophorum ve Prevotella spp. sinerjik etkili çalışmaktadır. T. pyogenes F. necrophorum için büyüme faktörü, Prevotella melaninogenicus (P. melaninogenicus) fagositozu engelleyen bir madde ve F. necrophorum lökotoksin üretmektedir (Paisley, Mickelsen, & Anderson, 1986; Kamiyama, Teruya, Nohara, & Kenazawa, 2004). Bu yüzden bu üç mikroorganizma bir arada bulunduklarında uterustaki enfeksiyonun şiddeti artmaktadır (Ruder ve ark., 1981; Sheldon ve ark., 2009).

Son dönemlerde konvansiyonel kültür tekniklerin dışında uterusta invazyona neden olan bakterileri identifiye etmek için genom temelli çeşitli metotlar kullanılmaktadır. Uterustan alınan biyopsi numunelerinde kromozomun belli bölgelerini işaretlemek amacıyla floresan problar kullanan bir genetik inceleme metodu olan fluorescence in situ hybridization (FISH) tekniği kullanılarak, pp 1-24. günler

arasında uterus endometriyumunda ağırlıklı olarak F. necrophorum and Porphyromonas levii (P. Levii) (%61,1 ve %47,8) tespit edilmiş ve büyük bir oranda bu bakterilerin uterus endometriyumuna invaze oldukları belirlenmiştir. Aynı dönemde T. pyogenes ve E. Colinin prevalansının daha düşük olduğu (% 8,8 ve % 10,5) ve bu mikroorganizmaların ise sadece uterus endometriyumunda lokalize oldukları tespit edilmiştir. Dokuya invaze olma özellikleri nedeniyle F. necrophorum ve P. leviinin sığırların pp uterus enfeksiyonlarında önemli rolleri olduğu vurgulanmıştır. Postpartum dönem ilerledikçe bilinen patojenlerin prevalansı azalmış ve diğer bakteri popülasyonları ise pp 54. güne kadar varlıklarını devam ettirmişlerdir (Karstrup ve ark., 2017). Mass spectrometry (MALDI-TOF) yöntemi kullanılarak bakteri identifikasyonu yapıldığında, klinik endometritisli (KE) ineklerde Prevotella heparinolytica, P. levii, F. necrophorum, Bacteroides pyogenes ve Helcococcus spp' ler yoğun olarak tespit edilmiştir. Ayrıca KE'li ineklerde subklik endometritisli (SKE) ineklere göre istatiksel açıdan önemli olacak düzeyde T. Pyogenes identifikasyonu yapılmış ve endometritis vakalarında bu bakterinin önemli bir rol oynadığı tekrar teyit edilmiştir. Bu arada sağlıklı hayvanların uteruslarında da birçok bakteri türünün varlığı tespit edilmiştir. Sağlıklı, SKE'li ve KE'li ineklerin uteruslarında ortak baskın bakteri türleri olarak Aerococcus Viridans, Bacillus Cereus belirlenmiştir. Sağlıklı ve SKE'li ineklerde, E. Coli, Staph. Xylosus, T. Pyogenes, Stenotrophomonas maltophilia, Streptococcus pluranimalium identifikasyonu yapılmıştır (Paiano ve ark., 2022).

## 2.3. Uterusun Savunma Mekanizması

### 2.3.1. Doğmasal immüniteye (Nonspesifik immünite) genel bakış

Doğuştan gelen immünite, akut faz proteinlerinden (AFP) sitokinlere kadar konakçı organizma ile ilgili çok sayıda savunma mekanizmalarını içerir (Moresco, LaVine, & Beutler, 2011). AFP'ler, IL-6 gibi sitokinlerin periferal dolaşımdaki düzeyleri yükseldiği zaman bu artışa cevap olarak karaciğerden sentezlenirler (Baumann, & Gauldie, 1994). AFP'ler yangı ve doku hasarından sonra fibrinojenik ve antimikrobiyal etkileri, fagositlerin yangı bölgesine gelmelerinin uyarılması ve aktive edilmeleri gibi fonksiyonları ile hemostazisin yeniden sağlanmasına yardımcı olurlar.

Alfa-1 asit glikoprotein, haptoglobin ve seruloplazmin gibi AFP'lerin periferik plazma konsantrasyonları pp dönemde oluşan bakteriyel kontaminasyonun şiddeti, E. coli ve T. pyogenes gibi bakterilerin varlığı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Sheldon ve ark., 2001; Sheldon ve ark., 2019; Smith ve ark., 1998). Akut faz yanıt travma ile de uyarılabilmektedir. Alfa-1 asit glikoprotein, haptoglobin ve seruloplazmin konsantrasyonları doğum ile birlikte artmakta, involüsyon süreci ilerledikçe düşmektedir (Sheldon ve ark., 2001). Ayrıca uterusta ve ovaryumlarda AFP'leri kodlayan genlerin lokal olarakta ekspre edildikleri ve böylece patojenlere karşı daha fazla lokal koruma sağlanabileceği belirtilmektedir (Chapwanya ve ark., 2009; Fischer ve ark., 2010; Lecchi ve ark., 2012). Antibakteriyel moleküler olan S100 kalgranülinler ve katilisidin gibi proteinler lökositlerde yoğun bir şekilde bulunurlar. Bu proteinler bağışıklık sistemi hücrelerinin yangı bölgesine gelmelerinin uyarılması ve bu hücrelerin aktive edilmesinde rol oynadıkları ve uterus problemleri olan hayvanların endometriyumlarında yoğun bir şekilde bulundukları belirtilmektedir (Ledgard ve ark., 2015; Swangchan, Chen, Kirton, Fenwick, & Cheng, 2013; Wathes ve ark., 2009).

Kompleman sistemi enfeksiyonlara karşı doğuştan gelen immünitenin en önemli parçalarından biridir. Bu sistem aralarında hepatosit, makrofaj ve bağırsak epitel hücrelerininde bulunduğu çok çeşitli hücreler tarafından üretilen 20'nin üzerinde proteinden oluşmaktadır. Bu proteinler patojenlerin yüzeyinde litik kompleksler oluştururlar ve nötrofiller ve makrofajlar tarafından fagositozu teşvik etmek üzere hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşime giren C1b ve C3b gibi opsoninlerin oluşumunu sağlarlar. Özellikle şiddetli negatif enerji balansı (NEB) ile birlikte seyreden postpartum hastalıkları bulunan ineklerin uteruslarında komplement sistemi ile ilgili genlerin ekspresyonlarında değişikliler gözlenir (Wathes ve ark., 2009).

Doğuştan gelen bağışıklık cevabı büyük ölçüde mikroorganizmaların konakçı canlının hücreleri tarafından tanınması ile ilişkilidir. Doğuştan gelen immünite sisteminde hücreler LPS, lipopeptidler, flagellin ve mikrobiyal DNA ve RNA gibi patojenler ile ilgili kalıpları (PAMPs) bağlayan Toll benzeri reseptörler (TLR; Toll-like receptors) ve NOD benzeri reseptörler (NLRs; NOD-like receptors; Nükleotit bağlayıcı sitoplazmik reseptörler) gibi kalıp tanıma reseptörlerine sahiptirler (Moresco ve ark., 2011; Takeuchi, & Akira, 2010). TLR4 LPS'e, TLR2 /TLR1 ve TLR2/TLR6

gibi dimerler bakteriyel lipopeptidlere, TLR5 ise flagelline bağlanırlar. PAMP'ların TLR reseptörlerine bağlanması ile NF-κB ve MAPK gibi hücre içi sinyal yolları aktive edilir ve bunun sonucu LAP, TAP (β-defensinler) gibi antimikrobiyal peptitlerin ve IL-1β, IL-6, IL-8 ve prostaglandin E2 gibi inflamatuar mediatörlerin üretilmesi uyarılır. Ayrıca doğmasal immünitenin diğer bir birleşeni olan NLRP3 (nükleotiti bağlama alanı ve lösinden zengin pirin 3 alanı içerir) gibi hücre içi model tanıma reseptörleri DAMP'lar (Hasarlanma ile ilişkili moleküler modeller) ve PAMP'lar (Patojenle ilişkili moleküler modeller) yolu ile hücreleri istila eden mikroorganizmaları tespit eder, daha sonra multiprotein yangısal kompleksi uyarılır ve bunun sonucu olarak kaspaz-1 aktive olur. Aktif kaspaz-1 de, IL-1β (interlökin-1β) ve IL-8 (interlökin-8) gibi sitokinlerinin öncül halde bulunan formlarını proteolitik olarak böler ve adı geçen sitokinlerin oluşmasını ve aktif hale gelmelerini sağlar. (Schroder, & Tschopp, 2010; Şaker, & Polat, 2022). Sitokinler kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak inflamasyona ve antimikrobiyal peptitlerin, eikosanoidlerin ve reaktif oksijen türlerinin üretilmesine yol açarlar. Periferik plazmadaki sitokinler pireksi, generalize vazodilatasyon ve hepatositlerden akut faz proteinlerinin salınması gibi sistemik inflamatuar yanıtları da yönlendirirler. IL-8 gibi kemokinler nötrofillerin ve monositlerin yangı bölgesine gelmelerini uyarırlar ve bakterileri fagosite etmelerini sağlarlar (Moresco ve ark., 2011; Sheldon, Cronin, & Bromfield, 2019; Takeuchi, & Akira, 2010).

### 2.3.2. Endometriyumun doğmasal immünitesi ve uterusun savunma mekanizması

Uterusta oluşan yangı ve yangıyı takiben gelişen değişikliklerin ana nedeni bakteriyel kontaminasyondur (Sheldon ve ark., 2006). İneklerde ve özellikle sütçü sürülerde sıkça görülen uterus enfeksiyonlarının eliminasyonunda rol oynayan genital kanalın immün sistemi ile ilgili mekanizmaların ve bu mekanizmaların kapasitesinin iyi bilinmesi gerekmektedir (Gilbert, 2013). Uterus enfeksiyonlarının eliminasyonunda temel rolü lokal spesifik ve non-spesifik immun sistemin hücresel ve humoral mekanizmaları üstlenir (Kostro, Brodzki, & Zietek, 2015b).

Doğmasal immüniteye genel bakış bölümünde özellikleri ve etki mekanizmaları hakkında daha ayrıntılı bilgi verilen kalıp tanıma reseptörleri (TLR ve

NOD) öncelikli olarak nötrofiller, makrofajlar, dendritik hücreler gibi hematopoetik hücreler tarafından eksprese edilirler (Moresco ve ark., 2011; Takeuchi, & Akira, 2010). Bununla birlikte endometriyal hücrelerin ve hatta granüloza hücrelerinin de immun bir yanıt oluşturma yeteneğine sahip oldukları bilinmektedir (Bromfield, Santos, Block, Williams, & Sheldon, 2015; Lima, 2020; Sheldon ve ark., 2018; Sheldon ve ark., 2019). Sığır endometriyal ve stromal hücreleri de TLR genlerinin büyük bir çoğunluğunu eksprese ederler. Sığırlarda endometriyal hücrelerde TLR 1-2-3-4-5-6-7 ve 9 genleri bulunurken, stroma hücrelerinde ise TLR 1-2-3-4-6-7-9 ve 10 genleri saptanmıştır (Davies ve ark., 2008). TLR 1-2 ve 6 tüm bakteri ve mantarlarda bulunan lipid yapıları, TLR 3-7-8 ve 9 bakteriler ve sıklıkla virüslerdeki nükleik asitleri ayırt etmektedir. TLR 4 gram negatif (Gr (-)) bakteriler, mantarlar ve parazitlerde bulunan LPS ve polisakkaritlere, TLR 5 flagellalı bakterilerdeki flagellalara bağlanırken TLR 10'un bağlandığı yapı henüz bilinmemektedir (Akira ve ark., 2006; Herath ve ark., 2006; Sheldon ve ark., 2009). Epitelyal ve stromal hücreler, TLR1, TLR2, TLR4 ve TLR6 reseptörler yolu ile bakterilere, LPS'ye ve lipopeptidlere yanıt verirler ve bunun sonucu NF-κB ve MAPK (mitogen-activated protein kinase) gibi hücre içi sinyal yolları aktive olur ve sitokinler, kemokinler dâhil olmak üzere çeşitli inflamatuar aracıları kodlayan genlerin transkripsiyonu şekillenir ve daha sonra IL-1β, IL-6, IL-8 ve prostaglandin E2 (PGE2) gibi yangısal mediatörlerin üretimi uyarılır. Ayrıca LPS ile uyarılan epitelyal hücrelerde LAP ve TAP gibi antimikrobiyal peptidlerin gen transkripsiyonlarının yüz kat artığı belirtilmektedir (Davies ve ark., 2008; Sheldon ve ark., 2019). Ek olarak LPS ile tedavi edilen sığır epitelyal hücrelerinde otofaji aktivasyonunun inhibe edildiği, NF-κB yolunun aktivasyonunun ve IL-6, IL-8 ve TNF-α'nın mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (Dong ve ark., 2024).

LPS, epitel hücrelerden salgılanan PF2α'ın prostaglandin E2'e dönüşmesine yol açar. Sığırlarda bazı uterus hastalıkları ve infertilite problemlerinde prostaglandinlerdeki luteolitik F serisinden luteotropik E serisine geçiş, luteal fazın uzamasına yol açar (Herath ve ark., 2009). $PGE_2$ bakteriyel endometritislerde inflamatuar bir mediatör olarak rol oynamaktadır. Sığır endometriyal eksplantlarına LPS uygulandığında eksplantlarda $PGE_2$ birikimi şekillenir ve daha sonra TLR4 aracılığı ile PKA, MAPK ve NF-κB gibi sinyal yolları aktive edilir ve bu aktivasyon

ile yangısal hastalıklara karşı verilen akut ve kronik cevabın mediatörleri olan IL-6, TNF-α, HABP1 ve HMGB1 gibi sitokin ve DAMP salınımları uyarılarak yangının şiddeti artırılır (Deng ve ark., 2021).

Çok şiddetli seyreden enfeksiyonlar immunopatoloji ve septik şoka yol açmaktadır. Bu nedenle enfeksiyonların ilerleme sürecinde, mikrobiyal tehditlere karşı koymak enfeksiyonu ortadan kaldırdıktan sonra yangısal süreçlerin devam etmesini engellemek için immun sistem içerisinde bazı kontrol ve denge mekanizmaları bulunmaktadır. Enfeksiyonların başlangıç safhasında salınan IL-6, uterus endometriyumundaki stromal hücrelerde bulunan IL-6 reseptörlerine (IL6R) bağlanır ve bu STAT protein ailesinin bir üyesi olan, sitokinlere ve büyüme faktörlerine yanıt olarak fosforile edilen ve bir transkripsiyon aktivatörü olarak görev yapan STAT3'ün (sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon-3 aktivatörü) aktivasyonuna yol açar. Bu aktivasyonu takiben IL-6 ve IL-8 salgılanmasında ek bir artış oluşur (Blander, & Sander, 2012; Sheldon ve ark., 2019). Hasar görmüş dokulardan salınan hücre içi moleküller başka bir deyişle hasar ile ilgili moleküler (DAMPs) patojenler ile ilgili kalıp tanıma reseptörleri (PAMPs) tarafından başlatılan yangısal yanıtın yoğunluğunun düzenlenmesinde kullanılır (Blander, & Sander, 2012). Kalıp tanıma reseptörleri, hücrelerin tehlikeyi algılamasına yardımcı olmak için DAMP'ları bağlar (Chen, & Nuñez, 2010; Matzinger, 2002). Ölmüş ve hasar görmüş hücreler HMGB1, IL-1α, mitokondrial DNA ve ATP gibi DAMP'ları salar (Chen, & Nuñez, 2010). Endometrial epitelyal ve stromal hücreler, temel DAMP olarak IL-1α'yı kullanır (Turner, Healey, Cronin, & Sheldon, 2014). Hücreler LPS'ye yanıt olarak hücre içerisinde IL-1α'i biriktirir ve hücre hasar gördüğünde IL-1α salınır. Daha sonra IL-1α, IL-1R'ye (IL-1 reseptörü) bağlanır ve diğer hücreleri IL-6 gibi yangısal mediatörleri salgılamaları için uyarır. Doğuştan gelen bağışıklık tepkileri aynı zamanda plazma membranı boyunca iyon akışını tetikleyen gözenek oluşturucu toksinler tarafından da uyarılabilmektedir. (Gurcel, Abrami, Girardin, Tschopp, & van der Goot, 2006; McNeela ve ark., 2010). Bununla birlikte, T. pyogenes inflamatuar yanıtları uyarırken, pyolysin sığır endometrial veya immün hücrelerinde inflamasyonu uyarmadığı tespit edilmiştir (Amos ve ark., 2014). Bu durumun T. pyogenes'in otofajik etkili primer virulans faktörü olan piyolisin immünosüprasif etkisinden kaynaklanmış olabileceği belirtilmektedir (Qi ve ark., 2022).

Doğum sonrası şiddetli negatif enerji balansı (NEB) oluşan ineklerde, kalıcı uterus yangısı şekillenirken, NEB seviyesi hafif olanlarda doğumdan sonraki iki hafta içerisinde enerji balansının normale dönmesi ile endometriyum onarılmaktadır. (Sato ve ark., 2022; Wathes ve ark., 2009). Doğumdan önce iştah azalması doğum sonrası uterus enfeksiyonlarının şekillenmesi riskini arttırmaktadır (Huzzey, Veira, Weary, & von Keyserlingk, 2007). İmmun sistem patojenler ile ilgili molekülere immun yanıt verebilmek için çok yüksek seviyede enerjiye ihtiyaç duyar. LPS ile uyarılmış ve akut olarak aktive olmuş immun sistem 12 saat içerisinde >1 kg glukoz kullanılmaktadır (Kvidera ve ark., 2017). LPS ye maruz bırakılan endometriyal dokunun glukoz ihtiyacının artığı belirtilmektedir (Turner ve ark., 2016). Geçiş periyodunda oluşan metabolik stres nonspesifik immün sistemi ve bakterilerin uterustan uzaklaştırılmasını olumsuz etkilediği bildirilmektedir (Pascottini, Leroy, & Opsomer, 2020; Sheldon ve ark., 2019). Geç gebelik döneminde sıcaklık stresine maruz kalan gebe ineklerde doğmasal immünitenin olumsuz etkilendiği ve doğum sonrası uterus problemlerinin sıklığında artış olduğu belirtilmektedir (Molinari ve ark., 2022).

Vulva, vestibulum, vajina ve serviksin oluşturduğu mekanik bariyer anatomik savunma sistemi olarak isimlendirilir. Vulva ve vajinada şekillenen laserasyonlar postpartum uterus enfeksiyonlarının oluşmasında bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Vieira-Neto ve ark., 2016). Östrus sırasında vajina ve serviksten salgılanan mukus bakterilerin reprodüktif kanala girmesini zorlaştırır (Bondurant, 1999; Sheldon, & Dobson, 2004). Serviks mukozasının kıvrımlı bir yapıda olması mikroorganizmaların uterusa ulaşmasını engeller (Dadarwal, Palmer, & Griebel, 2017). Uterusun miyometrium katmanında bulunan sirküler ve longitudinal kasların kontraksiyonları içerisinde bakterileri ve diğer partiküler yapıları barındıran uterus içeriğini dışarıya doğru atarak uterus savunmasına katkıda bulunur (Azawi, 2008; Bondurant, 1999). Vestibulum ve vajinada bulunan çok katlı yassı epitel ile serviks ve endometriyumdaki tek katlı yassı epitel hücreleri, bakterilerin bu yapıların yüzeylerine tutunmasını ve invazyonunu engeller (Dadarwal ve ark., 2017; Sheldon ve ark., 2014). Hücresel immünite: Bakteriyel kontaminasyona karşı hücresel savunma uterustaki polimorfonükleer hücreler (PMN) tarafından sağlanır (Stossel, 1977). Uterus kontaminasyonu ve takiben şekillenen enfeksiyonların bakteriyel eliminasyonu polimorfonükleer lökositler (PMNL) tarafından yapılır (Gilbert, 2013; Hussain, 1989).

Sistemik dolaşımdan kemotaktik faktörler etkisi ile enfekte uterusa gelen PMN hücreler bakteriyel parçacıkları fagosite ederler. Yani uterusta oluşan enfeksiyona karşı immun sistemin ilk yanıtı nötrofill lökositlerin uterusa göçüyle oluşan non-spesifik fagositozdur (Bondurant, 1999; Hussain, 1989; Singh, Murray, Mshelia, & Woldehiwet, 2008). Postpartum birinci haftada uterustaki total lökosit sayısında azalma meydana gelirken takip eden 3 haftada total lökosit sayısı normal seviyenin üstüne çıkar (Cai ve ark., 1994; Hussain, & Daniel, 1992; Kim, Na, & Yang, 2005; Mateus, Lopes da Costa, Bernardo, & Robalo, 2002; Singh ve ark., 2008). Total lökosit sayısının azalması, lökositlerin uterus lümeni ve meme bezlerine göçünden kaynaklanmaktadır (Singh ve ark., 2008).

Detayları daha önce verildiği üzere sığırlarda bakteriyel kontaminasyona karşı hücresel immun yanıt mikroorganizmalara spesifik olan ve patojenlere özgü moleküler kalıplar (PAMP) olarak isimlendirilen bileşenlerin (endotoksin, peptidoglikan, bakteriyel deoksiribonükleik asit (DNA), lipid ve LPS gibi) bağışıklık sistemi hücreleri ve endometriyumdaki epitel hücrelerde bulunan Toll benzeri reseptörler (TLR) aracılığıyla ile tanınması ile başlar (Beutler, Hoebe, Du, & Ulevitch, 2003; Herath ve ark., 2006; Sheldon ve ark., 2008; 2009; Williams, 2013).

Uterusa kadar ulaşarak invazif olan mikroorganizmalara karşı ilk savunma basamağı endometriyumda oluşur (Galvao, Santos, Galvao, & Gilbert, 2011b). Endometriyumda bulunan TLR'ler aktive olarak PAMP'ları bağlar ve sinyal oluşumuna neden olarak IL-1β, IL-6 ve TNF-α gibi pro-inflamatuar sitokin ve IL-8 gibi kemokin mediyatörlerin sentezlenmesine ve salınmasına neden olurlar. Bu sitokinler ve kemokinler, invazif olan mikroorganizmaların ve hasarlı dokuları fagositoz ile ortandan kaldırmak için yangı bölgesine nötrofil ve makrofajların göçünü uyarırlar (Beutler ve ark., 2003; Dadarwal ve ark., 2017; Fischer ve ark., 2010; Sheldon, & Dobson, 2004; Sheldon ve ark., 2014).

Humoral Savunma: Uterusta meydana gelen bakteri invazyonuna karşı humoral bileşenler (immunglobulinler (Ig)) ile de yanıt oluşturulur. İmmunglobulinler, uterusta lokal olarak üretilmekte veya sistemik dolaşımdan pasif difüzyon ile uterusa geçerler. Ig'ler invaziv bakterileri lize ederek, mukozal yüzeye tutunmasını engelleyerek görev yaparlar. Aynı zamanda opsonin olarak fonksiyon göstererek fagositozu arttırlar (Hussain, 1989; Singh ve ark., 2008).

## 2.4. Uterus Enfeksiyonlarının Oluşum Mekanizması

Doğumun ilk iki hafta içerisinde meydana gelen bakteriyel kontaminasyon tam anlamıyla klinik bir yangının oluştuğu anlamını taşımaz. Yani uterusun kontaminasyonu ile uterus enfeksiyonları arasında bir ayırım yapmak gerekir (Azawi, 2008). Uterus enfeksiyonları bakterilerin mukozaya tutunması, çoğalarak kolonize olması, kolonize olan bakterilerin epitel dokuya penetrasyonu, bakteri toksinlerinin salınımı şeklinde bir dizi olayı takiben uterusta bir hastalık tablosunun şekillenmesi sürecini ifade eder (Azawi, 2008; Sheldon ve ark., 2006). Uterus enfeksiyonlarının oluşumu uterus ortamı, bakterilerin türü ve sayısı, yani virülansı ve immun sistem arasındaki denge ile ilişkilidir (Azawi, 2008; Sheldon, Cronin, Goetze, Donofrio, & Schuberth, 2009). Bu denge, yavru zarlarının retensiyonu, güç doğum, ikizlik ve ölü doğum gibi faktörlerin etkisi ile klinik hastalık tablosunun oluşumu yönünde bozulabilir (Sheldon, & Dobson, 2004). Doğumu izleyen dönemde uterus ortamı, bütünlüğünü kaybetmiş epitel yüzeyi ile sıvı ve doku döküntülerini içerir. Böyle bir ortam bakterilerin üremesi için çok iyi bir vasat oluşturur (Azawi, 2008). Yavru zarlarının retensiyonunu izleyen dönemde oluşan nekrotik partiküller içeren loşya bakterilerin çoğalması için çok uygun bir ortam meydana getirir. Ayrıca doğum sonrası oluşan travmalarda mikroorganizmaların invazyon ve adezyonunu kolaylaştıracak önemli bir faktördür (Sheldon ve ark., 2009). Postpartum dönemdeki bakterilerin sayısı septisemi oluşturabilecek düzeye ulaştığında hayati tehdit oluşturabilecek enfeksiyonlar şekillenebilir (Azawi, 2008).

Doğumdan sonra erken pp dönemde uterusta 200'den fazla farklı türden oluşan geniş bir bakteri çeşitliliği tespit edilmiştir. Ancak bu bakterilerin hepsi patojen olarak kabul edilmemektedir (Drillich, & Wagener, 2018). Uterusun lümeninden genellikle izole edilen bakteriler T. pyogenes, E. coli, F. necrophorum ve P. melaninogenicus'tur (Griffin ve ark., 1974; Olson ve ark., 1984; Ruder ve ark. 1981). Bu bakteriler uterus enfeksiyonlarında sinerjik olarak etki etmektedir. T. pyogenes, F. necrophorum için büyüme faktörü sentezler. F. necrophorum lökotoksin üretir. P. melaninogenicus ise fagositozu engelleyen bir madde üretir (Sheldon, & Dobson, 2004). T. pyogenes suşları virulant bir gen oluşumuna ve bu gen piyolysin adı verilen bir sitolizin

oluşumuna yol açar. Piyolysin, bakteri tarafından salgılanan kolesterol bağımlı bir sitolizindir ve konakçı hücrelerin plazma zarındaki kolesterol açısından zengin alanlara bağlanarak gözenekler oluşturur ve ozmotik şok nedeniyle hücre ölümüne neden olur. Endometriyal stromal hücreler, endometrial epitelyal veya immün hücrelere göre pyolysin'e çok daha duyarlıdırlar (Amos ve ark., 2014; Sheldon ve ark., 2009; Sheldon ve ark., 2019). Bu nedenle doğumu izleyen 3-4 haftadan sonra T. pyogenes enfeksiyonlarının devam etmesi fertiliteyi olumsuz yönde etkilemektedir. Genellikle bu dönemde siklik aktivite başlamakta, korpus luteum şekillenmekte, artan progesteronun immun sistem üzerindeki olumsuz etkileri sonucu enfeksiyonların elemine edilmeleri çok daha zor olmaktadır (Bondurant, 1999).

Bakterileri öldürme görevini üstlenen ve öldükleri zaman ise irin oluşumuna neden olan, periferal kandan uterusun lümenine en erken dönemde ulaşan fagositik hücreler nötrofillerdir. Çoğu ineklerde bu fagositik hücrelerin fagositik kapasitelerinde meydana gelen düşüş uterus enfeksiyonların şekillenmesinde önemli rol oynar (Sheldon, & Dobson, 2004; Sheldon ve ark., 2019). Doğum sürecinde kortizol seviyesindeki artış immun sistemin baskılanması gibi olumsuz etkiler oluşturur. Hücrelerin enerji için kullandığı temel besin maddeleri olan glikoz veya glutamin eksikliği de endometrial inflamatuar yanıtları azaltır. Prepartum ve postpartum enerji, vitamin ve mineral madde alımımda oluşan yetersizlikler, NED oluşumu, protein, yağ mobilizasyonu gibi nedenler ile immun sistemi olumsuz etkiler (Sheldon ve ark., 2008; Sheldon ve ark., 2019).

### 2.5. Metritislerin Sınıflandırılması

Uterus enfeksiyonları tanım ve sınıflandırması açısından araştırmacıların farklı değerlendirmeler yapabildiği görülmektedir (Kaya, 2008). Genel olarak uterusta oluşan nonspesifik enfeksiyonlar klinik açıdan; metritisler, endometritisler ve pyometra olarak 3 kategoride değerlendirilmektedir. Metritisler; akut puerperal metritis ve klinik metritis, endometritisler ise; klinik endometritis ve subklinik endometritis olarak sınıflandırılmaktadır. Bu tanımlamalar hem klinisyen hekimler hem de araştırmacılar tarafından kabul görmektedir (Dubuc, Duffield, Leslie, Walton, & LeBlanc, 2010; Lima, 2020; Sheldon ve ark., 2006; Williams, 2013).

### 2.5.1. Akut puerperal metritis

Postpartum ilk 21 gün içerisinde bol miktarda kırmızı-kahverengi, pis kokulu, sulu, içerisinde nekrotik döküntüler bulunan uterus içeriği, uterus atonisi ve uterus içeriğine bağlı olarak anormal derecede genişlemiş ince duvarlı bir uterus, ateş (≥ 39,5 °C), iştahsızlık, durgunluk, süt veriminde azalma gibi sistemik bulgularla seyreden bir uterus enfeksiyonudur (Foldi ve ark., 2006; Leblanc, Osawa, & Dubuc, 2011; Sheldon ve ark., 2006; Sheldon ve ark., 2008). Akut puerperal metrit çeşitli kaynaklarda akut septik metritis, akut toksik metritis veya toksik puerperal metritis olarak da adlandırılmaktadır (Azawi, 2008; Lewis, 1997; Monge, Elvira, Gonzalez, Astız, & Wellenberg, 2006; Paisley ve ark., 1986). Doğumu izleyen ilk 21 günde oluşmasına rağmen genellikle 4.-10. günler arasında şekillenir. T. pyogenes, E. coli, F. necrophorum, Bacteriodes spp. ve Provetella spp. gibi gram negatif anaerobik bakteriler bir araya gelerek akut puerperal metritis oluşmasında rol oynarlar. Görülme sıklığı %2,2 – 37,3 arasında değişmektedir (Hussain, & Daniel, 1992; LeBlanc ve ark., 2011).

### 2.5.2. Klinik metritis

Postpartum ilk 21 gün içerisinde purulent vajinal akıntı, anormal şekilde genişlemiş büyük bir uterus gibi klinik bulgular ile seyreden, buna karşılık sistemik bulgular gözlenmeyen uterus yangısıdır (Sheldon ve ark., 2006; Sheldon ve ark., 2008).

### 2.5.3. Klinik endometritis

Postpartum 20-21. gün ve sonrasındaki günlerde purulent akıntı ya da 26. günden sonra mukopurulent vajinal akıntı ile seyreden, servikal çap> 7,5 cm olan sistemik hastalık belirtileri bulunmayan uterus yangısıdır (LeBlanc ve ark., 2002; Sheldon ve ark., 2006; Sheldon ve ark., 2008).

Uterus akıntısındaki beyaz irinli kısım %50'den fazla ise bu akıntı purulent akıntı olarak isimlendirilmektedir. Beyaz irinli kısım %50 ve mukus %50 ise ya da beyaz irinli kısım %50'den az ise mukopurulent akıntı olarak değerlendirilmektedir (Sheldon ve ark., 2006; Sheldon ve ark., 2008).

### 2.5.4. Subklinik endometritis (Sitolojik endometritis)

Postpartum dönemde uterusta yangı oluşumunu gösteren klinik bir bulgu olmaması buna karşılık uterus lümeninde normalden fazla PMN hücre (nötrofil) bulunması subklinik endometritis olarak tanımlanır (Chapwanya, 2008; Foldi ve ark., 2006; Sheldon ve ark., 2006). Subklinik endometritisli ineklerde, klinik bir bulgu olmamasına rağmen üreme performansında belirgin bir azalma oluşur (Sheldon ve ark., 2009). Uterusta sıvı birikimi yoktur veya belirlenemeyecek kadar az düzeydedir ve kesinlikle anormal bir servikal akıntı gözlenmez. Endometriyumda meydana gelen nötrofil lökosit artışı, endometriyal sitoloji yoluyla belirlenebilir (Foldi ve ark., 2006). Subklinik endometritislerde cytobrush tekniği ile yapılan endometriyal sitolojide pp. 21 – 33. günlerde PMN> %18, pp 34 – 47. günlerde PMN> %10 ve pp 58 – 60 günlerde PMN> %5 olarak belirlenir (Gilbert, Santos, Galvao, Brittin, & Roman, 2007; Kasimanickam, Duffield, Foster, Gartley, & Leslie, 2004; Kasimanickam ve ark., 2013; Kim, Kang, Jeong, & Hur, 2014; Sheldon ve ark., 2006; Sheldon ve ark., 2008).

### 2.5.5. Pyometra

Pyometra uterus lümeninde purulent bir içeriğin birikmesi ile karakterizedir. Bu durum genellikle bakteriyel kontaminasyonun elimine edilemeden ilk postpartum ovulasyonun meydana gelmesiyle gelişir (Chapwanya, 2008; Foldi ve ark., 2006). Serviks her zaman tam olarak kapalı olmayabilir ve purulent akıntı serviksten vajinaya doğru akar. Pyometra ultrason ile muayene edildiğinde ovaryumda korpus luteum varlığı belirlenir ve ultrasonografik muayenede uterus lümeninde oluşan içerik birikimi, karışık eko dansite şeklinde görülür (Sheldon ve ark., 2006).

## 2.6. Anti Müllerin Hormon (AMH)

Anti-Müllerin Hormon (AMH), dimerik glikoprotein yapısına sahip bir hormondur ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta üst ailesinin (Transforming growth factor – beta superfamily; TGFβ) bir üyesidir (Monniaux ve ark., 2012). AMH, sadece gonadlardan salgılanır ve dokuların büyümesi ve farklılaşmasında rol oynar (Marca ve ark., 2010; Visser, & Themmen, 2005). Erkeklerde testiküler farklılaşmanın başlangıcından pubertaya kadar giden süreçte sertoli hücreleri tarafından üretilir. Müller kanalının regrese edilmesinden sorumlu olan AMH'nın yokluğunda Müller kanalı, oviduklar, uterus ve vajinanın üst kısmını oluşturacak şekilde dönüşüme uğramaktadır (Arouche ve ark., 2015; Marca ve ark., 2010; Visser, & Themmen, 2005).

Ovaryumdaki pre-antral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerinden üretilen AMH, kan dolaşımına salınır (Rico ve ark., 2011). AMH seviyesinin belirlenmesi için serum ve plazma örnekleri kullanılmaktadır. AMH konsantrasyonunun fertilite ile pozitif ilişkisi olduğu bilinen AFS'nin değerlendirilmesinde güvenilir bir endokrin biyobelirteç olarak ifade edilmektedir (Monniaux ve ark., 2013; Rico ve ark., 2011; Souza ve ark., 2015).

Anti-Müllerin Hormonun granüloza hücrelerinde bulunan Tip 1 (AMHR1) ve Tip 2 (AMHR2) reseptörlerine bağlanması ile AMH reseptör kompleksi oluşmakta ve AMH sinyali başlatılmaktadır. Çapı küçük olan foliküllerde (5-8 mm), çapı büyük olan foliküllere (13-24 mm) göre daha fazla AMH reseptörü bulunmaktadır. Aynı zamanda çapı küçük olan foliküllerden daha fazla AMH üretilmektedir (Poole, Ocon-Grove, & Johnson., 2016). Dominant foliküllerde AMHR2 ekspresyonunun AMHR1 ekspresyonuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiş ve AMHR2'nin foliküllerin dominant hale gelmesinde kritik bir rol oynadığını ortaya koyulmuştur (Iiha ve ark., 2016).

AMH ekspresyonu, foliküler havuzdan ön seçilim aşamasına girmeye başladığı anda şekillenmektedir (McGee, & Hsueh, 2000). AMH düzeyi, preantral ve küçük antral folikül aşamasına gelindiğinde en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Kan AMH miktarı, dominant folikülün seçimi aşamasında ve foliküller ovulasyona doğru giderken düşmektedir. Primordiyal ve atretik foliküllerden AMH üretilmemektedir

(Monniaux ve ark., 2008; Mossa ve ark., 2017). AMH'nın bloke edildiği çalışmalarda foliküllerin ön seçilim aşamasının daha hızlı olduğu ve primordiyal foliküller havuzun başka bir deyişle foliküler rezervin daha erken yaşta tükendiği ortaya konmuştur. AMH'nın foliküllerin gelişme evresinde iki büyük role sahip olduğu belirtilmektedir. Bu görevler foliküler rezervin erken yaşta tüketilmesini engellemek için primordiyal foliküler rezervlerdeki foliküllerin büyümesinin baskılanması, preantral ve küçük antral foliküllerin FSH'ya olan duyarlılığını azaltarak foliküler gelişmenin düzenlenmesidir (Mossa ve ark., 2017; Yang, Cushman, & Fortune, 2017).

Östradiol ve FSH'nın, AMH konsantrasyonları üzerine negatif bir etkisi olduğu gösterilmiştir. In vitro ortamda sığır granüloza hücrelerine FSH uygulandığı zaman 3-5 mm çapındaki foliküllerde AMH salgılanması yaklaşık %50 oranında azalırken, 5-10 mm'lik foliküllerde ise AMH gen ekspresyonu yaklaşık %30 oranında baskılanmaktadır (Rico ve ark., 2011). İnsanlar, ratlar, fareler ve diğer bazı memelilerin dişilerinde de in vivo ve in vitro olarak yapılan çalışmalarda AMH ve FSH arasındaki antagonistik etkinin varlığı ortaya konmuştur (Baarends ve ark., 1995; Pellatt ve ark., 2011).

Günümüzde Holştayn, Japanase Black, Jersey, Main-Anjou (Etçi ırk) gibi ırkların AMH konsantrasyonlarının referans değerleri belirlenmiştir (Hirayama ve ark., 2017; Mossa ve ark., 2017). Holştayn buzağılarda AMH konsantrasyonunun doğumdan sonraki ilk 2 ay içinde arttığı, 5. ayda düştüğü, 8 ve 9. aylarda erişkin bireylerdeki seviyelerine ulaştığı ve bundan sonraki zamanlarda ise sabit kaldığı tespit edilmiştir (Mossa ve ark., 2017). Japanase Black ırkı buzağılarda doğumdan sonraki iki ayda AMH konsantrasyonunun kademeli olarak arttığı, 2-7. aylar arasında konsantrasyonda önemli derecede dalgalanmalar gözlendiği, 8. ayda bu dalgalanmaların belirgin şekilde azaldığı, 11. ayda ise sabit halde kaldığı belirlenmiştir (Hirayama ve ark., 2017).

AMH konsantrasyonu ırktan ırka farklılık gösterebilmektedir. Bos indicus ırklarında AMH konsantrasyonu Bos tauruslara göre daha fazla olduğu görülmüştür (Bevilaqua ve ark., 2022). Aynı zamanda etçi ırklarda, sütçü ırklara göre daha yüksek AMH konsantrasyonu tespit edilmiştir (Mossa ve ark., 2017), Jersey ırkında, melez ırklara ve Holştaynlara göre daha yüksek AMH konsantrasyonu belirlenmiştir (Riberio ve ark., 2014).

### 2.6.1. AMH'nın tekrarlanabilirliği

AMH konsantrasyonu sığırlarda östrus siklusunun tüm dönemlerinde asgari düzeyde bir değişime uğramaktadır. Düvelerde siklusun herhangi bir döneminde tek bir kez yapılan AMH ölçümünün aynı veya farklı sikluslarda farklı günlerde yapılan AMH ölçümleri ile yüksek oranda benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir (r = 0,97) (Ireland ve ark., 2011). Sütçü ineklerde AMH konsantrasyonları aynı östrus siklusunda (Rico ve ark., 2009; Souza ve ark., 2015), iki ayrı siklusun farklı günlerinde (Rico ve ark., 2009) ve doğal ve senkronize östrus sikluslarında (Pfeiffer, Jury, & Larson, 2014) sabit olduğu belirlenmiştir. Tüm bu veriler değerlendirildiğinde sığırlarda siklusun herhangi bir gününde bir kez alınan kan örneği ile AMH konsantrasyonlarının güvenilir bir şekilde belirlenebileceğini göstermektedir (Mossa, Francesca, & Ireland, 2019).

### 2.6.2. Düvelerde sürü verim ömrü ve AMH konsantrasyonu arasındaki ilişki

Düvelerde periferik AMH konsantrasyonlarının ovaryum rezervinin boyutunu bir göstergesi olduğu ve üreme performansına yönelik ıslah programlarının iyileştirilmesinde umut verici bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmektedir. Ancak büyük sürülerde, daha fazla ırkta ve farklı koşullar altında yetiştirilen sığırlarda ovaryum rezervi, fertilite ve uzun ömürlülük arasındaki ilişkinin ek araştırmalarla daha da doğrulanması gerektiği vurgulanmaktadır (Jimenez-Krassel ve ark., 2015; Mossa, & Ireland, 2019).

### 2.6.3. AMH ve fertilite

Çalışma materyali Holştayn, Jersey ve Holştayn-Jersey melezi olan araştırmada AMH ve fertilite arasındaki ilişki 100 günlük bir üreme sezonunda değerlendirilmiş, AMH konsantrasyonları ile doğum sonrası yapılan ilk östrus senkronizasyonu + zaman ayarlı veya doğal östrus tespiti sonrası yapılan tohumlamalardan elde edilen gebeliklerin devamlılığı arasında pozitif bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Riberio ve ark., 2014). Kızgınlık döneminde yüksek kan plazma AMH

düzeyine sahip Holştayn düvelerin, sabit zamanlı tohumlama sonrasında düşük kan plazma AMH düzeyine sahip düvelere göre önemli ölçüde daha yüksek gebelik oranlarına sahip olduğu tespit edilmiştir (Sabuncu ve ark., 2019) Yüksek serum AMH seviyesine sahip pluriparus Holştayn ineklerde düşük AMH seviyesine sahip olanlara göre doğumdan ilk tohumlamaya ve gebe kalmaya kadar geçen sürenin daha kısa olduğu belirtilmektedir (Schwarzmann ve ark., 2023). AMH, freemartin Holştayn düveleri tanımlamak için güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği tespit edilmiştir (Koca ve ark., 2024).

### 2.6.4. Ovaryum problemleri ve AMH

Ovaryum hastalıkları endokrin ve parakrin etkileriyle ovaryum fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaktadır (Umer ve ark., 2019). Yapılan çalışmalarda AMH'nın inekler (El-Sheikh Ali ve ark., 2013; El-Sheikh, Kitahara, Nibe & Osawa, 2019; Kitahara ve ark., 2012), kısraklar (Almeida ve ark., 2011; Ball, Almeida, & Conley, 2013), köpekler (Walter ve ark., 2018) ve kedilerde (Heaps ve ark., 2017) oluşan ovaryum tümörlerinin teşhisinde biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirlenmiştir. Ayrıca sığır granüloza-teka hücre tümörlerin kendiliğinden iyileşme sürecinin takibinin yapılmasında da kullanılabileceği tespit edilmiştir (El-Sheikh ve ark., 2015). Kadınlarda polikistik over sendromunda (PCOS) AMH konsantrasyonu normale göre 3 kat arttığı (Bungum, Franssohn, Bungum, Humaidan, & Giwercman, 2013) tespit edilirken, sığırlarda ovaryum kistlerinde ve kalıcı foliküllerin oluşmasında AMH ekspresyon ve konsantrasyonlarında önemli derecede yükselme tespit edilememiştir (Díaz ve ark., 2018). Bununla birlikte lüteal kisti olan köpeklerde AMH düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (Walter ve ark., 2018). Yapılan tüm bu araştırmalar dikkate alındığında AMH'nın çoğu evcil hayvanda ovaryum tümörlerin teşhisinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği ifade edilmektedir. Ovaryum kistlerinin teşhisindeki etkinliği tartışmalı olduğu için bu konuyla ilgili daha fazla araştırma yapılması gerektiği belirtilmektedir (Umer ve ark., 2019).

### 2.6.5. Gebelik ve AMH

Gebelik sırasında birçok maternal faktörün AMH konsantrasyonu üzerinde etkisi olduğu bulunmuştur. Gebeliğin ilk trimesterinde yetersiz beslenme, artan testosteron konsantrasyonu nedeniyle AMH seviyesinde azalmaya neden olmaktadır (Mossa ve ark., 2013). Bu da prenatal dönemde primordiyal foliküllerin aktivasyonunu hızlandırarak ovaryum rezervini düşürmektedir (Akbarinejad, Gharagozlou, Vojgani, & Bagheri Amirabadi, 2018). İlk trimesterde maternal ısı stresi antral folikül sayısını ve AMH konsantrasyonunu düşürmüş buna karşılık ilk gebelik oranını etkilemediği görülmüş (Succu ve ark., 2020). Gebelik sürecinde kronik meme enfeksiyonu geçiren ineklerin dişi buzağılarında enfeksiyonun ovaryum rezervi üzerine etkisi araştırılmıştır (Mossa ve ark., 2019). Sütte yüksek sayıda somatik hücre sayısına (SHS) sahip ineklerin buzağılarında AMH konsantrasyonu düşük seviyede olduğu tespit edilmiştir (Caraviello, Weigel, Shook, & Ruegg, 2005; Ireland ve ark., 2011). Bu veriler değerlendirildiğinde, gebelik sürecinde oluşan kronik meme enfeksiyonlarının, dişi buzağıların ovaryum rezervini ve dolayısıyla fertilitelerini olumsuz yönde etkileyebileceği ön görülmüştür (Mossa ve ark., 2019).

### 2.6.6. Enfeksiyonlar ve AMH

Peripartum dönemde düşük ve yüksek AMH seviyelerine sahip Holştayn inekler arasında vajinal akıntı skoru ve endometriyal polimorf nükleer lökosit yüzdeleri açısından fark olmadığı tespit edilmiştir (Okawa ve ark., 2021). Holştayn düvelerde postpartum dönemde metritis ve mastitis rastlantısı ve AMH konsantrasyonları arasında bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (Alward ve ark., 2021). Postpartum dönemde şekillenen inflamatuar hastalıkların AFS ve AMH seviyesi üzerine etkisi olmadığı ifade edilmektedir (Schwarzmann ve ark., 2023).

## 2.7. Akut Faz Yanıt

Akut faz yanıt (AFY); immünolojik hastalıklar, neoplastik oluşumlar, travmalar, doku yaralanmaları veya enfeksiyonların sebep olduğu lokal veya sistemik hemostazis bozukluğuna karşı oluşan sistemik bir reaksiyondur. Akut faz yanıtın başlangıcında pro-inflamatuar sitokinler dolaşıma salınır, vasküler sistem ve yangısal hücreler aktive edilir. Bu yanıtların oluşması ile sitokin ve dolaşımdaki diğer yangısal mediatörlerin üretimi artar. Sitokinler, hipofiz bezinin adrenal bölgesini aktive ederek ve büyüme hormon sekresyonunu azaltarak sistemik bir reaksiyona neden olan farklı hedef hücreler üzerindeki reseptörleri aktive eder. Bu aktivasyon sonucu ateş, anoreksi, negatif nitrojen balansı, kas hücrelerinin yıkımlanması, düşük ve yüksek dansiteli plazma kolesterol seviyelerinde azalma, lökositozis, ACTH ve glukokortikoid salınımında artış, komplement sistem ve kan pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu, serum Ca, Zn, Fe, vitamin A ve alfa-tokoferol seviyesinde azalmanın yanı sıra akut faz proteinleri olarak bilinen bazı plazma proteinlerde değişiklikler meydana gelir (Ceciliani, Ceron, Eckersall, & Sauerwein, 2012; Dinarello, 1989; Gruys, Obwolo, & Toussaint 1994; Niewold, Toussaint, & Gruys, 2003). Akut faz yanıtın en önemli amacı vücuttaki organların hasar görmesini engellemek, enfektif organizmanın çoğalmasını durdurmak, zararlı toksinleri vücuttan atmak ve organların enfeksiyon öncesi haline dönebilmesi için gereken onarım süreçlerini aktifleştirmektir (Ebersole, & Cappelli 2000; Gökçe, & Bozukluhan 2009; Hirvonen, 2000; Kann, Seddon, Henning, & Meers, 2012; Tothova, Nagy, & Kovac, 2014; Petersen, Nielsen, & Heegaard, 2004; Yazgan, Yazgan, Uzun, & Gürel, 2011).

Interleukin-6, TNF-α ve IL-1β gibi pro-inflamatuar sitokinler karaciğerden sentezlenen AFP'lerin temel mediatörleridir. İnterleukin-6 daha çok hepatik akut faz cevabında etkili olurken IL-1 ve TNF-α ekstrahepatik akut faz cevapta etkilidir. Bu sitokinler temel olarak makrofajlardan, fakat aynı zamanda internal veya eksternal uyarımlar sonucu diğer hücrelerden de salınır. İnterleukin-1 aktive edilmiş monosit ve makrofajlar tarafından üretilirken, TNF, lipopolisakkaritlerce stimüle edilen makrofajlardan salınan bir polipeptittir. İnterleukin-6 makrofajlar dışında, karaciğer kuffer hücrelerinden, keratinositlerden, hipofizden veya mukozal epitelden de

sentezlenebilir. Yangı, enfeksiyon veya doku hasarında savunmayı organize eden hücreler tarafından sitokinlerin salınması ve AFP'lerin sentezlenmesi de uyarılır (Murata, Shimada, & Yoshioka, 2004; Nukina ve ark., 2001; Yoshioka ve ark., 2002).

## 2.8. Akut Faz Proteinleri (AFP)

Akut faz proteinleri öncelikli olarak hepatositler tarafından sentezlenen kan proteinleridir. Akut faz proteinlerinin en genel sınıflandırma biçimi "pozitif" ve "negatif" akut faz proteinleri şeklindedir (Cray, Zaias, & Altman, 2009; Eckersall, & Bell, 2010; Murata ve ark., 2004). Pozitif akut faz proteinleri de artış gösterdikleri konsantrasyona göre majör-modarete-minör olarak sınıflandırılmıştır. Bir etki sonucu Majör AFP'lerinin konsantrasyonu 10-100 kat arası ve modarate AFP'lerinin konsantrasyonu 2-10 kat arası artarken, minör AFP'lerinin konsantrasyonu ise çok hafif bir yükseliş gösterir (Ceron, Eckersall, & Martinez-Subiela, 2005)(Tablo 1). Bir etki sonucu Majör AFP'lerinin konsantrasyonu sıklıkla 24-48 saat içerisinde hızlı bir şekilde yükselir ve hızlı bir şekilde düşüş gösterir. Modarate ve minör AFP'lerinin konsantrasyonu daha yavaş bir şekilde yükselir ve daha yavaş bir şekilde düşer (Niewold ve ark., 2003). Modarate ve minör AFP'leri daha çok kronik yangılar boyunca gözlemlenir (Horadagoda ve ark., 1999).

Akut faz proteinlerinin ana görevleri; patolojik hasara karşı dokuları korumak, homeostazise yardımcı olmak ve yangının aşamalarını düzenlemektir (Petersen ve ark., 2004). Bazı akut faz proteinlerinin (α-1 Anti-tripsin, α-2 makroglobulin) anti-proteaz etkisi vardır ve proteaz salgılayan patojenlerin dokulara daha fazla hasar vermesini minimalize eder. Diğer AFP'ler (Haptoglobin, serum amiloid A, C-reaktif Protein) hücresel bozulmalardan kaynaklanan metabolitleri bağlayıp parçalarlar (Wagener ve ark., 2001). Bir diğer AFP olan α1-asit glikoproteinin ise antibakteriyel özelliği ile immun yanıta direkt etkisi vardır (Fournier, Medjoubi, & Proquet, 2000).

**Tablo 1.** Farklı hayvan türlerinde akut faz proteinleri (Eckersall, 2010)

| Hayvan Türleri | Majör AFP'leri | Modarate AFP'leri |
|---|---|---|
| Kedi | SAA | AGP, Hp |
| Köpek | CRP, SAA | Hp, AGP |
| At | SAA | Hp |
| Sığır | Hp, SAA | AGP |
| Domuz | CRP, SAA | Hp |

### 2.8.1. Pozitif akut faz proteinleri

#### 2.8.1.1. Haptoglobin (Hp)

Haptoglobin (Hp) disülfit bağlarla bağlanmış iki α ve iki β protein zincirinden meydana gelmektedir (Morimatsu ve ark., 1991). Hp, molekül ağırlığı yaklaşık 1000 – 2000 kDa olan albümin ile polimerleşmiş olarak bulunur (Godson ve ark., 1996). Hp'nin öncelikli görevi eritrositlerden salınan serbest hemoglobini bağlamasıdır. Dolayısıyla serbest hemoglobinin oksidatif etkisini engellemektir (Yang ve ark., 2003). Hp'nin serbest hemoglobini bağlaması, bakteriyel büyüme için gerekli olan demirin kullanılabilirliğini azaltır (Murata ve ark., 2004).

Sağlıklı sığırlardaki Hp konsantrasyonu 0,1 g/L ya da daha düşük iken, immun sistem uyarıldığında 100 kata kadar artabilir (Murata ve ark., 2004). Hp konsantrasyonunun 200 µg/ml'den yüksek olduğunda orta şiddetli yangı, 400 µg/ml civarındaki değeri ise şiddetli yangı ve 1-2 mg/dl seviyesindeki Hp'nin ise prognozun zayıf olduğu ifade edilmiştir (Skinner, Brown, & Roberts, 1991). Hp konsantrasyonu, toksik puerperal metritisli sığırlarda tedavide antibiyotiğin etkinliğinin belirlenmesinde kullanılabilmektedir (Eckersall, 2000).

#### 2.8.1.2. Serum amiloid A (SAA)

Serum Amiloid A, apolipoprotein ailesi içerisinde yer alan yüksek dansiteli bir lipoproteindir (Uhlar, Burgess, Sharp, & Whitehead, 1994). SAA'nın farklı izoformları yangısal uyarıma bağlı olarak farklı seviyelerde cevap oluşturur (Jensen, & Whitehead, 1998). Yangı boyunca SAA1 ve SAA2 ilk olarak karaciğerden

sentezlenir, SAA3 ise birçok farklı dokudan üretilir (Schmidt, & Eckersall, 2015; Weber, Weber, McDonald, & Larson, 2006). Dördüncü izoform olan SAA4 dışarıdan bir uyarıma yanıt vermez (de Beer ve ark., 1995). SAA'nın ana fonksiyonları dokulardan hepatositlere kolesterolü taşımak, opsanizasyon, fagositlerin oksidatif hasarını ve plateletlerin aktivasyonunu engellemektir (Petersen ve ark., 2004). Kolostrumda bulunan M-SAA3 izoformu bağırsak hücrelerinin musin üretimini uyararak bakteriyel kolonizasyonu engeller (Mack, McDonald, Larson, Wei, & Weber, 2003). SAA, hematolojik testlere göre kronik ve akut yangıların ayırımında daha iyi sonuç verebilmektedir (Horadagoda ve ark., 1999; Murata ve ark., 2004).

#### 2.8.1.3. Fibrinojen

Karaciğer mikrozomlarında sentezlenen fibrinojen, fibrin oluşumu için bir substrat sağlaması ve yangısal hücrelerin göçü için bir matriks oluşturarak doku tamirinde rol almasından dolayı hemostaziste önemli bir role sahiptir. Spesifik olarak fibrinojen, göç eden fagositlerin hücre yüzeyindeki CD11/CD18'lere bağlanır ve apoptozisin gecikmesine, antikora bağlı hücresel sitotoksiteye, fagositozis ve granülasyonun artmasına neden olan intraselüler mekanizmaları başlatır (Murata ve ark., 2004; Rubel ve ark., 2001; Thomas, 2000).

Genel olarak enfeksiyöz, irinli, travmatik ve neoplastik hastalıklarda artış gösterir. Aktif kronik hastalıklarda sürekli olarak yüksek seviyede seyrederken, akut doku hasarında 3-4 gün içinde en yüksek düzeylerine çıkar ve sonra düşer. Sığırlarda 800 mg/dl üzerindeki artışlar yangıyı işaret ederken, 1000 mg/dl üzerinde olması prognozun iyi olmadığını gösterir (Turgut, 2000).

#### 2.8.1.4. C-reaktif protein (CRP)

Karaciğerde sentezlenen bu protein akut hastalıklarda hücre duvarındaki C-polisakkarite bağlandığı için bu ismi almıştır. C-reaktif proteinin şemotaksisi ve nötrofillerin yıkımlanmasını engeller, yangısal cevabının düzenlenmesinde, otoimmunizasyonun önlenmesinde, hasarlı dokuların temizlenmesinde, toksik otojen maddelerin detoksifiye edilip uzaklaştırılmasında ve enfeksiyonlardan korunmada

önemli rol oynadığı belirtilmektedir (Mold, Rogriguez, Rodic-Polic, & Du Clos, 2002).

C-reaktif protein diğer türlerde yangıların tanısı amacıyla kullanıldığı gibi sığırlarda da yaygın olarak kullanılmaktadır. Sığırlarda AFP olup olmadığı tam olarak aydınlatılamamıştır. Sığırda CRP'nin karaciğerde sentezlenmesinden ziyade laktasyonla ilişkili olduğu belirtilmektedir (Murata ve ark., 2004). Sağlıklı hayvanlarda CRP düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada (Lee ve ark., 2003); ahır şartları, beslenme gibi yönetim sisteminin iyi olduğu çiftliklerde CRP düzeyi en alt sınırda tespit edilirken, ahır şartlarının kötü olduğu çiftliklerde ise CRP düzeyinde artma görülmüştür. Aynı araştırmada CRP seviyesinin stres, laktasyon dönemi, gebelik süreci, mastitis ve akut enfeksiyonlarda çeşitli derecelerde yükseldiği belirtilmiştir. Laktasyondaki sağlıklı ineklerde CRP seviyesi 3-4 kat, mastitis vakalarında 100 kat, akut enfeksiyonlarda 295 kata kadar yükseldiği ifade edilmiştir. CRP sığırlar için bir akut faz protein olarak bildirilmemesine rağmen mastitis indikatörü olarak test edilmiştir (Pyorala, 2003). Enfeksiyöz hastalıkların klinik semptomları ortaya çıkmadan önce, enfeksiyöz faktörlerin varlığında CRP düzeyinin arttığı belirlenmiştir. Bu yüzden CRP'nin sürü sağlığının değerlendirilmesinde ve hastalıkların erken izlenmesinde kullanışlı olabileceği belirtilmiştir (Lee ve ark., 2003).

#### 2.8.1.5. Seruloplazmin

Seruloplazmin, bakır içeren bir ferrooksidaz olup, demir metabolizmasında görev alır (Lovstad, 2006). Seruloplazmin demirle ilişkili serbest radikal hasarından dokuları korumakta, çeşitli antioksidatif ve sitoprotektif olaylarda da görev almaktadır (Murata ve ark., 2004). Seruloplazmin organizmada bir antioksidan olarak görev yapar. Spontan olarak oluşan oksidasyon ürünleri pek çok organik madde ile reaksiyona girer ve yaşam için tehlikeli olabilir, fakat dokularda ve plazmada bulunan antioksidanlar bu zararı engeller. Seruloplazmin serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu engeller (Eckersall, & Conner 1988; Silverman, & Christenson 1994; Wittum ve ark., 1996). Birincil olarak karaciğerde sentezlenir ama ekstrahepatik alanlarda da üretimi mevcuttur. Endotel dokuya penetre olan nötrofillerin sayısını azaltarak anti inflamatuar ve hücre dışı peroksit toplayıcısı olarak

görev yapar (Murata ve ark., 2004). Seruloplazminin, mastitisin erken tanısında bir indikatör olarak kullanılabileceği tespit edilmiştir (Chassagne, Barnouin, & Chacornac, 1998).

2.8.1.6. Alfa-1 asit glikoprotein (AGP)

Alfa-1-asit glikoprotein (Orozomukoid ya da Seromukoid) molekül yapısının %45'i karbonhidratla glikozillenmiş, 43kD büyüklüğünde bir proteindir (Ceron, Eckersall, & Martinez-Subiela, 2005; Eckersall, & Conner, 1988). Alfa 1-asid glikoprotein, öncelikli olarak hepatositler tarafından sentezlense de ekstra hepatik olarak da sentezlenebilmektedir. Lokal Asit Glikoproteinler ekstrahepatik hücrelerde meydana gelen yangısal süreçle ilgili doku hasarlarını azaltan hemostazisin sürdürülmesine katkı sağlayabilir. Sistemik AGP'nin ilaca bağlanma ve immunmodulasyon gibi iki ana göreve sahiptir. Serumda heparin, histamin, serotonin ve steroidler gibi endojen veya eksojen maddelerin taşınmasını sağlayan AGP'ler doğal anti-inflamatuar ajanlardır. AGP nötrofil aktivasyonunu inhibe eder ve makrofajlar tarafından IL-1 reseptör antagonistlerin sekresyonunu arttırır. AGP, LPS'ye direkt bağlanarak LPS'lerin ortadan kaldırılmasına ve toksisitenin nötralizasyonuna katkı sağlar (Fournier ve ark., 2000; Moore, Rosenfeld, Gribbon, Winlove, & Tsai, 1997; Murata ve ark., 2004).

2.8.2. Negatif akut faz proteinler

2.8.2.1. Albümin

Albümin tüm türler için majör negatif akut faz proteinidir. Serumda en çok bulunan proteindir. Serum konsantrasyonunun çok yüksek olması, küçük hacmi ve plazma ozmotik aktivitesinin ortalama %75'ini sağlaması nedeniyle ozmotik olarak en aktif plazma proteinidir. Bu akut faz proteininin bir başka önemli işlevi ise bağlayıcılık ve taşımadır. Plazmadaki hemen hemen tüm yapılar (Bakır, çinko, kalsiyum, yağ asitleri, ilaçlar) albumine bağlanıp taşınır. Serum Albümin düzeyinin azalması hepatik

sentezin azalması, yıkımlanmanın artması, bağırsak veya idrar yolu ile aşırı kayıp ile olmaktadır (Turgut, 2000).

#### 2.8.2.2. Transferrin

Transferrin serumda demir bağlayıcı protein olarak görev yapmakta olan bir akut faz proteinidir. Demire sıkı bir şekilde bağlanır fakat bu bağlanma geri dönüşümlüdür. Yüksek affinite ile 2 demir atomunu bağlayabilir ve ayrışabilir (Gomme, & McCann, 2005). Transferrinin ana rolü, demiri, vücuttaki diğer hücrelere güvenli bir şekilde taşımaktır (Huebers, & Finch, 1987). Tüm dolaşımdaki plazma demiri, transferrine bağlanır. Fizyolojik koşullar altında demiri çözünür hale getirir, demir aracılı serbest radikal toksisitesini önler ve hücrelere taşınmasını kolaylaştırır (Kaplan, Jordan, & Sturrock, 1991). Laktoferrin'e benzer şekilde, transferrin de demire erişimlerini sınırlandırarak belirli viral, bakteriyel ve fungal organizmaların çoğalmasını ve büyümesini inhibe eder. Sağlıklı hayvanlarda transferrin konsantrasyonları 2,0- 6,6 g/l arasındadır. Akut enfeksiyon ve ketozisli hayvanlarda değerler 1,5 ile 8,5 g/l arasında değişirken, kronik bulaşıcı hastalıklarda nispeten düşük ve normal değerlerin (2 g/l) altındadır. Ayrıca, transferrin konsantrasyonlarının yetişkin hayvanlarda genç hayvanlara göre daha düşük olduğu ortaya konulmuştur (Moser, Pfister, Bruckmaier, Rehage, & Blum, 1994).

## 2.9. Sitokinler

Sitokinler, düşük molekül ağırlıklı (50 kDa'dan daha az) protein ve glikoprotein yapıda olan sinyal moleküllerdir. Başta immun sistem hücrelerinden olmak üzere birçok hücre tarafından üretilip, salgılanırlar ve hücrelerin fonksiyon ve özelliklerini etkilerler. İmmun sistemin düzenlenmesi, hücrelerin gelişip çoğalması ve aktivasyonu, lokal ve sistemik yangısal olaylar, stres, hematopoezis, doku tamiri ve morfogenez gibi biyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde hücreler arası iletişim sinyalleri olarak görev yapan önemli moleküllerdir (Alluwaimi, 2004; Diker, 2005; Güner, Özmen, & Bayındır, 1997).

Sitokinlerin, çok düşük miktarları bile hedef hücrelerde uyarım oluşturur. Sitokinlerin birden fazla kaynağı, hedef hücresi ve görevi bulunur. Farklı sitokinler hedef hücrede aynı etkiyi oluşturabilir. Sitokinler uyarıldığında hedef hücrelerde ek sitokinlerin sentezini uyarabilirler. Sitokinler birbirleriyle sinerjik ve antogonist etkili çalışabilmektedir. Sitokinler, otokrin, parakrin ve endokrin etki göstermektedirler. Sitokinlerin sentezi hücrelerde dış uyarım ile başlar, uyarım sona erdiğinde durur ve çoğunlukla depo edilmeden sentezlendiği gibi salgılanırlar (Baykal, Karaayvaz, & Kutlu, 1998; Diker, 2005; Güner ve ark., 1997; Zhang, & An, 2007).

Sitokinler, lokal ve sistemik düzeyde etki etmektedir. Lokal yangılarda hücreler arası etkileşim ile etkili olurken (Parakrin uyarı), sistemik yangılarda ise dolaşıma karışarak etki ederler (Van Miert, 1995). Sitokinlerin vücutta iyileşme sürecini düzenleyici ve hafifletici etkileri vardır. Aşırı salınımları hastalığın şiddetini arttırabilir (Murtaugh, Baarsch, Zhou, Scamurra, & Lin, 1996).

Lenfositler ve diğer immun hücreler arasındaki ilişkiyi düzenleyen sitokinlere interlökin, immun hücrelerin yangı bölgesine göçünü sağlayan sitokinlere ise kemokin denilmektedir. Apoptotik hücre ölümüne yardımcı olan sitokinler tümör nekrozis faktör (TNF), hücre sayılarının artmasını ve gelişmesini sağlayan sitokinler ise büyüme faktörleri olarak adlandırılır (Diker, 2005; Peter ve ark., 2015; Zhang, & An, 2007).

### 2.9.1. İnterlökin -1 (IL-1)

IL-1, mononükleer fagositlerden salgılanan IL-1α ve IL-1β polipeptitlerden oluşmaktadır. IL-1α ve IL-1β farklı genler tarafından üretilmelerine rağmen aynı yüzey reseptörlerine bağlanırlar ve temelde biyolojik etkileri eşdeğerdir (Güner ve ark., 1997). IL-1 aynı zamanda T ve B lenfositler, Natural Killer (NK)'lar, endotel, epitel hücreleri ve fibroblastlar tarafından da üretilebilmektedir (Diker, 2005). IL-1β; akut ve kronik yangılarda (Feghali, & Wright, 1997) T ve B lenfositler üzerinde kuvvetli bir uyaran olarak görev yapar (Kauma, 2000). IL-1, T lenfositlerden IL-2 sentezlenmesini sağlar ve T lenfositlerin yüzeyindeki IL-2 reseptör sayısını arttırarak T lenfositlerin sayıca çoğalmasını yol açar. IL-1, B lenfositlerin proliferasyonunu,

immunglobulin sentezini ve hücre yüzeyindeki immunglobulin reseptör sayısını artırmaktadır (Baykal ve ark., 1998).

Düşük yoğunlukta lokal yangısal olaylara aracılık eder. Makrofaj ve endotel hücrelerini etkileyerek kendisinin sentezini artırır ve IL-6 sentezini tetikler. Böylece nötrofillerin yangı bölgesine göç etmesini ve yangılı dokuya geçişi sağlanır. Bu durumu direkt nötrofilleri aktive ederek değil, nötrofilleri aktive eden kemokinlerin sentezini sağlayarak gerçekleştirir. Yüksek yoğunlukta iken TNF ile birlikte ateşi, karaciğerden AFP 'lerin sentezi ve kaşeksiyi içeren bazı klinik sistemik etkileri oluşturur (Güner ve ark., 1997; Diker, 2005).

### 2.9.2. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, yangının erken aşamasında sentezlenen bir sitokindir (Ishikawa ve ark., 2004). Genellikle Gram negatif (-) bakteri enfeksiyonları sırasında ortaya çıkan IL-6, başlıca makrofajlar, daha az oranda T ve B lenfositler, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilir. Yangı sırasında; beden ısısının uyarılması ve vasküler permeabilite artışından sorumludur. IL-6 hepotositlere etkiyerek akut faz proteinlerinin salınmasını, B ve T lenfositleri etkileyerek bu hücrelerin gelişmelerini sağlar. IL-1 ile birlikte bir kofaktör olarak Ig M sentezini, IL-5 ile birlikte Ig A sentezini uyarır (Akira, Taga, & Kishimoto, 1993; Güner ve ark., 1997).

### 2.9.3. İnterlökin-8 (IL-8)

IL-8, mononükleer hücreler, fibroblastlar, endotelyal hücreler ve keratinositler tarafından sentezlenir. Aynı zamanda IL-8 yapımı IL-1 ve TNF-α tarafından uyarılabilmektedir. IL-8, nötrofillerin yangı bölgesine kemotaksisini sağlayan önemli bir mediatördür (Sarnanta, Oppenheim, & Matsushima, 1990). Bu özelliği nedeniyle monosit kökenli büyüme faktörü olarak da adlandırılır (Sewell, 1992). IL-8'in bu etkisi bakteriyel eliminasyonun ve fagositozun artmasını sağlar (Carneiro, Cronin, & Sheldon, 2016; Ghasemi, Gonzales-Cano, Griebel, & Palmer, 2012).

### 2.9.4. İnterlökin-10 (IL-10)

IL-10'un başlıca kaynağı Th2 hücreleri olmasına rağmen, diğer Th hücreleri ile monosit ve makrofajları içeren çok sayıda immun sistem hücreleri tarafından sentezlenir (Diker, 2005; Tizard, 2009). IL-10'un temel görevi pro-inflamatuar sitokin ve kemokinlerin ekspresyonunu sınırlandırmaktır. Bu sayede bir uyarıya karşı oluşan yangısal cevabın şiddetini azaltılarak, organizma aşırı yangısal reaksiyondan korunmuş olur (Filippi, & Von Herrath, 2008; Kim ve ark., 2014). IL-10, yangısal reaksiyonları sınırlandırması sebebiyle sitokin sentez inhibitörü olarak da isimlendirilmektedir. Ek olarak B lenfositlerin uyarır ve B lenfositlerin plazma hücrelerine dönüşmesini sağlar. Bu dönüşüm ile IgG ve IgA üretimini arttırır (Diker, 2005).

IL-10 seviyesinin, oluşacak bir yangısal cevabın şiddetini gösterdiği, salınım zamanı ve kaynağının yangının çözümlenmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Couper, Blount, & Riley, 2008).

### 2.9.5. Tümör nekrozis faktör (TNF-α)

TNF- α birçok hücre tarafından üretilmesine rağmen öncelikli olarak makrofaj ve mononükleer hücrelerden sentezlenmektedir (Olson, Hellyer, & Dodam, 1995; Murtaugh ve ark., 1996). Salgılanmasıyla birlikte monosit, makrofaj ve endotel hücrelerden IL-1, IL-6 ve kendisini tekrar salgılatarak sinyallerin güçlenmesini sağlar (Güner ve ark., 1997; Olson ve ark., 1995). TNF-α ve IL-1β; IL-8 ve monosit kemotaktik protein-I (MCP-I) gibi kemokinlerin ve vasküler endotelyal hücrelerdeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyararak nötrofil ve monosit diyapedezine ve kemoatraksiyona yol açar (Manimaran ve ark., 2016; Roach ve ark., 2002; Sica ve ark., 1990). Sistemik olarak verildiğinde endojen pirojen olarak etki eder ve beden ısısını yükseltir. Doku hasarı ve şoka neden olabilir. Yüksek düzeyde infüzyonu ölümcüldür (Diker, 2005; Güner ve ark., 1997).

## 2.10. Karbonhidrat Metabolizması Metaboliti

### 2.10.1. Laktat

Laktat, L (+) ve D (-) laktat olmak üzere 2 stereoizomeri olan bir metabolittir. L-laktat memelilerin hücrelerinden üretilirken, D-laktat sindirim sistemindeki bakteriler tarafından sentezlenir (Pang, & Boysen, 2007). L-laktat anaerobik şartlarda, glikolizisin son ürünü olarak tüm dokulardan üretilirken ancak böbrek medullası, iskelet kasları, kırmızı kan hücreleri ve beyinde daha fazla sentezlenir (Fall, & Szerlip, 2005).

L-laktat, insan ve hayvanlarda şok, şiddetli sepsis, bradikardi, karaciğer yetmezliği, neoplazi, zehirlenmeler gibi durumlarda, hastalığın tanısında ve prognozunu belirlemede bir faktör olarak ölçülebilir (Chrusch ve ark., 2000; Pang, & Boysen, 2007; Revelly ve ark., 2005). Anaerobik metabolizma sonucu oluşan laktat ve kan laktat konsantrasyonu (bLac) düşük doku perfüzyonu ve periferik dolaşım bozukluğu gibi patolojik durumlarda artış gösterir (Bakker, Gris, Coffernils, Kahn, & Vincent, 1996; Bernardin, Pradier, Tiger, Deloffre, & Mattei, 1996; Liao, She, Shi, & Li, 1995; Wittek, Constable, & Fürll, 2004.) Sığırlarda, Abomasumun torsiyonu, abomasumun sağa deplasmanı ve sığırların solunum sistemi hastalığı kompleksi gibi olgular ile kan L-laktat konsantrasyonu arasında prognoz açısından olumsuz bir korelasyon tespit edilmiştir (Boulay ve ark., 2014; Coghe ve ark., 2000; Figuereido, Nydam, Perkins, Mitchell, & Divers, 2006). Kolikli atlar, prognozu kötü olan abomasum deplasmanı olan sütçü inekler ve gastrik dilate volvuluslu köpekler ile bLac arasında korelasyon tespit edilmiştir (Delesalle ve ark., 2007; De papp, Drobatz, & Hughes, 1999; Figueiredo ve ark., 2006; Johnston, Holcombe, & Hauptman, 2007; Moore ve ark., 1976; Zacher, Berg, Shaw, & Kudej, 2010; Wittek ve ark., 2004).

## 2.11. Peripartum Dönemde Akut faz proteinleri ve Sitokinler

İneklerde Hp ve SAA konsantrasyonunun doğum sonrası arttığı belirtilmiştir (Tothova ve ark., 2008). Sığırlarda postpartum endometritis yaygın bir problemdir. Metritisli ineklerde Hp konsantrasyonunun sağlıklı ineklere göre daha yüksek olduğu

tespit edilmiştir (Skinner, Brown, & Roberts, 1991). Benzer şekilde postpartum metritisi olan ineklerde klinik olarak sağlıklı ineklere göre Hp konsantrasyonu daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Chan ve ark., 2004). Sağlıklı ineklerde en yüksek Hp konsantrasyonu postpartum 3. günde, en yüksek SAA konsantrasyonu ise postpartum 4.-7. günler arasında gözlenmiştir. Akut puerperal metritisli ineklerde sağlıklı ineklere göre Hp konsantrasyonu daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Chan, Chang, Hsu, Liu, & Chen, 2010). Hp konsantrasyonu postpartum 3. günde 1 g/L 'den yüksek olması hafif ya da şiddetli metrit oluşma ihtimalinin 6,7 kat daha fazla olduğunun bir göstergesi olduğu ifade edilmiştir. Sütçü ineklerde akut faz yanıtın metritisin klinik belirtileri şekillenmeden önce oluştuğu, bu nedenle Hp ölçümlerinin metritislerin erken tanısında yardımcı olabileceği, metritislerin erken tedavisi ve engellenmesine fırsat sağlayabileceği belirtilmiştir (Huzzey ve ark., 2009). Doğum sonrası dönemde metritisli ineklerle sağlıklı ineklerin kan serumu ve uterus yıkantısında bazı proinflamatuar - anti inflamatuar sitokin ve akut faz protein düzeylerinde farklılıklar şekillenmekle beraber (Brodzki ve ark., 2015a; Brodzki ve ark., 2015b; Kim ve ark., 2014), çok daha önemli bulgu ise; IL-6, TNF-α gibi bazı proinflamatuar ve IL-10 gibi anti inflamatuar sitokinlerin, SAA gibi akut faz proteinler (APP) ile laktat gibi karbonhidrat metabolizması metabolitlerinin periferik dolaşımdaki düzeylerinin doğum sonrası metritis şekillenen ineklerde, şekillenmeyen sağlıklı ineklere göre, doğumdan önce yükseldiği ve kan serumu düzeylerinin daha fazla olduğunun tespit edilmiş olmasıdır (Dervishi ve ark., 2016a; Dervishi, Zhang, Hailemariam, Dunn, & Ametaj, 2016b; Islam, Kumar, Nandi, & Rai, 2013). Uterus enfeksiyonlarına sahip vücut kondüsyon skoru düşük ineklerde adinopektin, TNF-α, IL-1β ve IL-6 konsantrasyonlarının sağlıklı olanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. IL-6 konsantrasyonunun, metritisli ineklerde 1. ve 2. haftalarda, klinik ve subklinik endometritislerde ise 4. ve 5. haftalarda arttığı tespit edilmiştir (Kasimanickam ve ark., 2013). SAA, TNF-α ve IL-6'nın buzağılama sonrası metritis gelişmesi muhtemel ineklerin doğum öncesi erken tanısında tarama biyobelirteçleri olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. (Dervishi ve ark., 2016a; Ishikawa ve ark., 2004; Islam ve ark., 2013).

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. Gereç

Çalışma prosedürü, Bursa Uludağ Üniversitesi hayvan deneyleri yerel etik kurulunun 19.01.2021 tarihli toplantısında ve 2021-01/06 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

### 3.1.1. Hayvan materyali, barındırma ve besleme koşulları

Bu çalışma, Bursa iline bağlı Karacabey ilçesi sınırları içerisinde bulunan ve hastalıktan ari sertifikası olan, 'Feyz Hayvancılık' süt sığırı işletmesinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışma materyali olarak, canlı ağırlığı 298-356 kg arasında değişen, ortalama canlı ağırlığı 325± 27,61 olan, 11-13 aylık, gebe olmayan ve tohumlanmamış, genel sağlık durumu iyi olan ve üreme organ anomalileri olmayan toplam 250 adet Holştayn ırkı düve kullanıldı. Düveler işletmenin normal koşulları olan, serbestçe dolaşabildikleri, üstü kapalı, yanları açık ve toprak zeminli bölmelerde barındırıldı. Tüm hayvanlar, günde bir kez bakım ve büyüme ihtiyacını karşılamak için tasarlanmış bir TMR ile beslendi ve suya erişimleri adlibitum olarak sağlandı.

İşletmenin normal bakım ve besleme uygulamaları gereğince doğum yapan hayvanlar doğumu takiben 3 gün doğum localarında barındırıldı. Hayvanlar araştırmanın da gerçekleştiği laktasyonun ilk 30 günü boyunca erken laktasyon grubunda tutuldu, National Research Council (NCR) göre hazırlanmış rasyon ile günde 2 kez beslendi ve 8 saat arayla günde 3 kez sağım yapıldı. Postpartum 30 günü tamamlayan hayvanlar, laktasyon sayısına göre farklı gruplara gönderildi. Hayvanlara ait genel, klinik, verim ve reprodüksiyon verileri sürü yönetim programında düzenli olarak kayıt altına alındı.

### 3.1.2. Hayvan materyalinin seçimi

Çalışmada kullanılacak düveler doğal östruslarında veya çiftliğin uyguladığı senkronizasyon programları uygulanarak tohumlandı. Gebe kalan düveler tohumlama

sonrası 30. günde rektal ve ultrasonografik muayeneler ile gebelikler belirlendi ve 60. günde gebelikler teyit edildi. Doğum sonrası ilk muayenelerin yapıldığı postpartum 1-21. günlerde akut septik metritis teşhisi koyulmadan önce antibiyotik veya hormonal uygulama yapılan inekler araştırmadan çıkarıldı. Yine postpartum 1-21. günler arasında klinik mastitis, pneumoni, abomasum deplasmanı, hipokalsemi ve ketozis gibi problemler geliştiği tespit edilen inekler çalışmadan çıkarıldı. Çalışma süresi boyunca yapılan genel sistemik muayenelerde benzer problemlerin ortaya çıktığı düvelerin verileri değerlendirmeye alınmadı.

3.1.3.Alet ve malzemeler

Sunulan bu çalışmada yapılan muayene ve uygulamalara göre tek kullanımlık lateks ve rektal muayene eldivenleri kullanıldı. Hayvanların beden sıcaklıkları rektumdan dijital termometre (Kruuse, Danimarka) ile ölçüldü. Vajinal metal spekulum (27 cm Polansky, Kruuse) ile uterus akıntısının karakteri belirlendi. Genital organ ve gebelik muayenesi için "SIUI CTS-800 Handheld Veterinary Ultrasound" cihazı ve "Linear Rectal Probe; L7FVC, 50mm, 6.5 – 9MHz" prob kullanıldı. Alınan kan örneklerinden serum çıkarma işlemi Universal 320 R Hettich D-78532 (Germany, Hettich) soğutmalı santrifüj cihazı aracılığıyla yapıldı.

**3.2. Yöntem**

3.2.1. Çalışma grupları

3.2.1.1. Akut septik metritisli hayvan grubu (Grup ASM)

İlk doğumunu yapmış ve ASM tanısı konmuş 15 baş düveden oluşturuldu.

3.2.1.2. Kontrol grubu (Grup K)

İlk doğumunu yapmış sağlıklı 15 baş hayvandan oluşturuldu.

### 3.2.2. AMH analizleri için kan örneklerinin toplanması

AMH analizleri için 11-13 aylık, gebe olmayan, tohumlanmamış, sağlıklı 250 düvenin kuyruk venasından, tabanı jel aktivatörü içeren 8 ml'lik tüplere vakuteynır ve iğneleri kullanılarak her tüpte 6-7 ml olacak şekilde her hayvandan ikişer tüp kan alınarak kan örnekleri toplandı. Kan örnekleri alındıktan sonra vakumlu tüpler portüpler aracılığı ile araç buzdolabındaki buz akülerinin üzerine yerleştirilerek 2 saat içinde laboratuvara ulaştırıldı. Kan tüpleri soğutmalı santrifüjde (Universal 320 R Hettich D-78532 Germany) +4°C'de 2500 rpm'de 10 dakika döndürülerek kan serumları ayrıldı ve serum örnekleri 2 ml'lik Eppendorf tüplerine aktarılarak AMH konsantrasyonları ölçülene kadar -20°C'de (UED310A++ Uğur derin dondurucu) saklandı.

### 3.2.3. Suni tohumlama (ST) ve gebelik muayenesi

Düvelere doğal östruslarında veya işletmenin rutin senkronizasyon programlarını takiben suni tohumlama (ST) uygulandı. Gebelikler ST sonrası 30. ve 60. günlerde transrektal ultrasonografi (SIUI CTS-800 Handheld Veterinary Ultrasound; Linear Rektal Probe; L7FVC, 50mm, 6,5 – 9MHz, smaller footprint, higher frequency, China) ile belirlendi.

### 3.2.4. Pro-antiinflamatuar sitokinlerin, akut faz proteinleri ve laktat analizleri için beklenen doğumdan tarihinden önceki 8. (DÖ-8) ve 4. (DÖ-4) haftalarda kan serumu Örneklerinin Toplanması

Pro-antiinflamatuar sitokinler (IL-1β, L-6, IL-8, IL-10, TNF-α), akut faz proteinleri (SAA ve Hp) ve laktat analizleri için tüm gebe düvelerden beklenen buzağılama zamanından önceki 8. ve 4. haftalarda kan örnekleri toplandı. Kan örneklerinin toplanması, laboratuvara taşınması ve serumların ayrılması bölüm 3.2.2'de anlatıldığı gibi gerçekleştirildi. Serum örnekleri ölçümler yapılana kadar derin dondurucuda (Nüve DF 490 (-86 °C) derin dondurucu) -80 °C'de saklandı. Beklenen doğum tarihi ST uygulaması yapılan güne 283 gün eklenerek hesaplandı.

### 3.2.5. Klinik muayeneler

#### 3.2.5.1. Genel klinik muayene

Tüm hayvanlara doğumdan sonraki ikinci günden doğum sonrası 15. güne kadar günlük olarak genel klinik muayeneler uygulandı. Her gün sabah sağımdan önce hayvanların vücut sıcaklıkları rektal olarak ölçüldü ve kaydedildi. İnekler günlük olarak iştah ve durgunluk vs. diğer davranışsal belirtiler açısından gözlemlendi. Süt verimi kayıtları takip edildi. Laminitis, mastitis, abomasum yer değiştirmesi ve diğer enfeksiyon hastalıkları ile metabolik sorunlar açısından da eş zamanlı olarak değerlendirildi ve bu tür sorunları olan hayvanlar çalışmadan çıkarıldı. Doğum sonrası ilk muayenelerin yapıldığı postpartum 1-21. günlerde akut septik metritis teşhisi koyulmadan önce herhangi bir antibiyotik veya hormonal uygulama yapılan inekler araştırmadan çıkarıldı.

#### 3.2.5.2. İnspeksiyon

Postpartum 2-15. günler arasında hayvanların vulva, kuyruk ve perineal bölgede yeni bir akıntı olup olmadığı gözlendi. Eğer bir akıntı mevcut ise karakteri aşağıda vajinoskopik muayene bölümünde detaylı olarak anlatılan kriterlere göre değerlendirildi (LeBlanc ve ark., 2002).

#### 3.2.5.3. Rektal muayene

Rektal muayenede aşağıdaki değerlendirmeler yapıldı (LeBlanc ve ark., 2002). Uterusun lokasyonu; Pelvik çatının içerisinde rahatlıkla muayene ediliyor. Pelvik çatının biraz ilerisinde fakat çekilip rektal olarak palpe ediliyor. Uterus pelvik çatıdan aşağıya sarkmış, büyük ve tamamı palpe edilemiyor.
Uterus duvarının karakteri; ince veya kalın duvarlı
Palpasyon sırasında uterustan gelen akıntının karakteri; Mukopurulent, purulent veya pis kokulu kanlı sulu.

3.2.5.4. Vajinoskopik muayene

Rektal muayene ve inspeksiyonada anormal bir vajinal akıntı tespit edilemeyen hayvanlar vajinoskopik muayene yapıldı. Eğer anormal bir akıntı tespit edildi ise akıntının bir vajinitisten kaynaklanabileceği düşünülerek (Osawa, 2021) metritis açısından bir ayırıcı tanı yapabilmek için vajinoskopik muayene uygulandı (LeBlanc ve ark., 2002).

Spekulum uygulamasından önce vulva iyotlu su ile yıkandı ve temiz kâğıt havlu ile kurulandı. Vajinaya yerleştirilen metal bir spekulum (27 cm Polansky, Kruuse) yardımı ile vajina ve özellikle de orifisyum uteri eksterna akıntı varlığını ve karakterini belirlemek amacıyla muayene edildi. Orficium uteriden gelen akıntının karakteri %50 irin + %50 mukus şeklindeyse veya irin < %50 mukopurulent olarak, eğer irin miktarı > %50 ise purulent olarak değerlendirildi. Ayrıca vajinoskopik muayenede pis kokulu, sulu, kanlı akıntının gelip gelmediğine dikkat edildi.

3.2.6. Postpartum 2. ve 15. günler arasında akut septik metritisli (Grup ASM) ve sağlıklı (Grup K) düvelerin belirlenmesi ve kan serumlarının toplanması

Doğum yapan düvelerin postpartum 2–15. günler arasında "Klinik muayeneler" bölümünde anlatıldığı gibi klinik muayeneleri yapıldı. "Klinik Tanımlamalar ve Tanı Kriterleri" bölümündeki (3.2.7) değerlendirmeler dikkate alınarak akut septik metritisli düvelerin tanısı konuldu. Akut septik metritis tanısı konulan 15 adet düveden ikişer tüp kan örneği alındı ve işletmenin rutininde uygulanan akut septik metritis tedavisine başlanıldı. ASM'li hayvanların tanısının yapıldığı günlerde doğum yapmış herhangi bir hastalık belirtisi olmayan sağlıklı 15 adet düveden de yine ikişer tüp kan örneği toplandı. Alınan bu kan örnekleri soğutmalı santrifüjde +4 °C 2500 rpm devirde 10 dakika çevrilerek kan serumları çıkarıldı ve serumlar 2 ml'lik *Eppendorf* tüplerine aktarıldı. Serum örnekleri ölçümler yapılıncaya kadar -80 °C 'de muhafaza edildi.

### 3.2.7. Klinik tanımlamalar ve tanı kriterleri

#### 3.2.7.1. Uterus enfeksiyonu bulunmayan sağlıklı hayvanlar

Postpartum 2-15. Günlerde inspeksiyon, rektal ve vajinoskopik muayenelerde purulent, mukopurulent ve pis kokulu vajinal akıntısı tespit edilmeyen, hiçbir sistemik hastalık semptomu belirlenemeyen, laminitis, mastitis, metobolik vs. problemleri bulunmayan hayvanlar metritisli olmayan sağlıklı hayvanlar yani kontrol gurubu olarak değerlendirildi (LeBlanc ve ark., 2002; Sheldon ve ark., 2006; Sheldon ve ark., 2008).

#### 3.2.7.2. Akut puerperal metritisli hayvanlar

Postpartum 2-15. günler içerisinde bulunan, beden ısı> 39,5 °C olan, invole olmamış ince duvarlı büyük uterusu bulunan, vulvasından sulu, pis kokulu, kırmızı kahverengi akıntı gelen, durgun, iştah kaybı bulunan ve süt verimi düşen hayvanlar akut puerperal metritisli olarak değerlendirildi (Sheldon ve ark., 2006; Sheldon ve ark., 2008; Sannmann ve ark., 2013; Armengol, & Fraile, 2015).

### 3.2.8. Kan serumlarında biyokimyasal analizlerin yapılması

#### 3.2.8.1. AMH analizi

Anti-Müllerin Hormon Beckman Coulter II ELISA testine göre standardize edilen elektrokemilüminesans immünolojik test yöntemiyle Elecsys AMH kiti kullanılarak tam otomatik immünolojik test analizöründe (Roche, cobas e 601, Almanya) literatürlerde belirtildiği şekilde ölçülmüştür (Ireland ve ark., 2008; Jacobs ark., 2019; Koca ve ark., 2023; Koca ve ark., 2024).

3.2.8.2. Sitokin düzeylerinin belirlenmesi

Kan serumu TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 konsantrasyonları ticari olarak üretilmiş olan Bovine ELISA kitleri (USCN Life Science Inc., Houston, TX, USA) kullanılarak Multiskan FC ELISA Reader (Thermo Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) cihazı ile ölçüldü. Tüm ölçümler üretici firmanın kullanım kılavuzuna ve literatürde belirtilen prosedüre göre yapıldı (Kim ve ark., 2014).

3.2.8.3. Akut faz proteinlerinin düzeylerinin belirlenmesi

Kan serumu, SAA ve Hp konsantrasyonları ticari olarak üretilmiş olan Bovine ELISA kitleri (USCN Life Science Inc., Houston, TX, USA) kullanılarak Multiskan FC ELISA Reader (Thermo Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) cihazı ile ölçüldü. Tüm ölçümler üretici firmanın kullanım kılavuzuna ve literatürde belirtilen prosedüre göre yapıldı (Kim ve ark., 2014).

3.2.8.4. Laktat düzeylerinin belirlenmesi

Kan serumu Laktat konsantrasyonları ticari olarak üretilmiş olan Elisa kiti (Lactate assay kit, Cayman Chemical, item no. 700510 MI-USA) kullanılarak Fluoroskan Ascent FL (Thermo Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) cihazı ile ticari kitin kullanım kılavuzunda ve literatürlerde belirtilen prosedüre göre yapıldı (Ametaj ve ark., 2009; Dervishi vd., 2016a).

3.2.9. İstatistik değerlendirme

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Verilerin normal dağılım göstermesi durumunda parametrik testler, normal dağılım göstermemesi durumunda ise non-parametrik testler uygulandı. Zamana göre tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırmasında tekrarlayan ölçümler için varyans analizi (repeated ANOVA) ve Friedman testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalar sonrasında Bonferroni düzeltmesine göre sonuçlar yorumlandı. Gruplar arası karşılaştırmalarda t

testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tanıya yönelik ölçümler için cut-off değerlerinin araştırılması ROC analizi ile yapıldı. ROC analizinde uygun cut-off değeri Youden J ölçütü dikkate alınarak belirlendi. Parametrik testler uygulanması durumunda betimleyici değerler ortalalama ve standart sapma olarak, non-parametrik testler uygulanması durumunda ise medyan(min-max) değer olarak betimleyici değerler verildi. İstatistiksel analizler SPSS v25 ve MedCalc 19.5.6 ile yapıldı. ROC analizinin eğri altındaki alanın (AUC) skorlama ölçeği AUC≤0,5=Zayıf, 0,5<AUC≤0,6=Doğru, 0,6<AUC≤0,7=Çok doğru, 0,7<AUC≤0,9=Büyük oranda doğru ve 0,9<AUC≤1,00=Mükemmel şeklinde belirlendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak p<0,05 olarak alındı.

# 4. BULGULAR

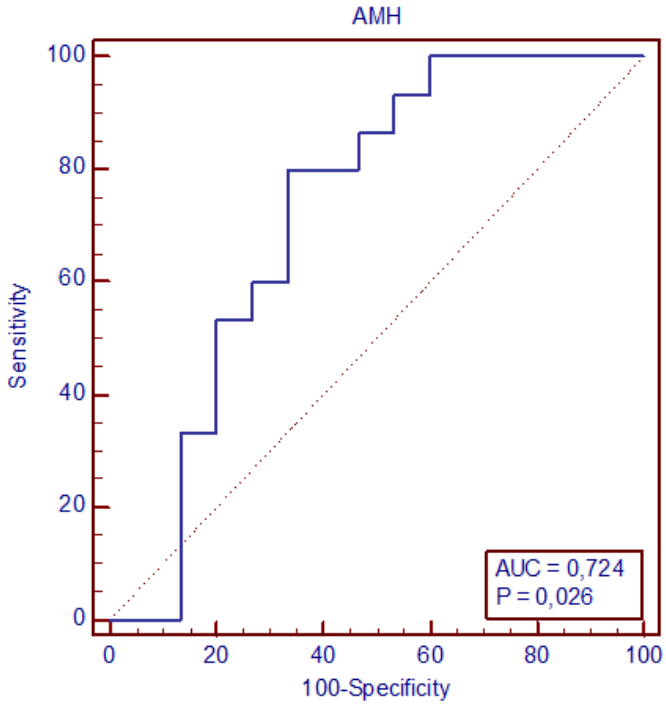
## 4.1. AMH

Sunulan bu çalışmada akut septik metritisli (Grup ASM) ve kontrol grubundaki (Grup K) hayvanların kan serumu AMH düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 2'de sunulmuştur. Grup ASM, AMH düzeyi ortalama 212,86 ± 50,47 pg/ml olarak belirlenirken, Grup K AMH düzeyi ise ortalama 302,06 ± 150,28 pg/ml olarak ölçülmüştür. Grup ASM'nin AMH düzeyi, grup K'in AMH düzeyinden daha düşük olduğu gözlemlenmiş ve grupların ortalama kan serumu AMH seviyeleri birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p:0,044).

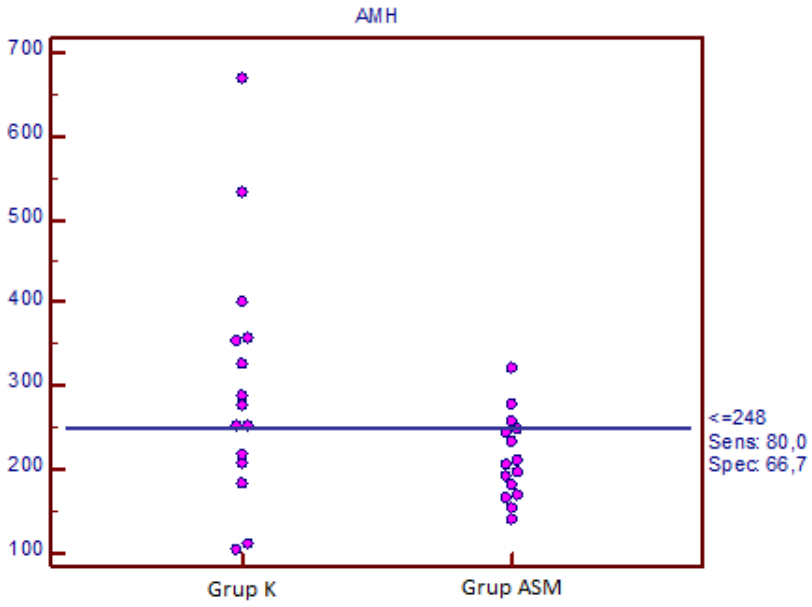
**Tablo 2.** Grup ASM ve Grup K'ın ortalama kan serumu AMH düzeylerinin karşılaştırılması

| | Gruplar | | |
|---|---|---|---|
| Parametre (pg/ml) | Grup ASM | Grup K | P |
| Serum AMH (Ortalama pg/ml) | 212,86 ± 50,47 | 302,06 ± 150,28 | 0,044 |

AMH değeri için ROC analizi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir cutoff bulunmuştur (p=0,026) (Şekil 1). Bu çalışmada AMH için cutoff değeri ≤ 248 pg/ml olarak tespit edilmiştir (Şekil 2).




**Şekil 1.** AMH değerinin ROC analizi




**Şekil 2.** AMH değerinin gruplar arasında dağılımı ve cutoff değeri

AMH ile ilgili bütün bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, 11-13 aylık yaştaki düvelerde AMH düzeylerine bakılarak akut septik metritisli hayvanların önceden tanısında kan serumu AMH seviyesinin önemli bir parametre olabileceği öngörülmüştür.

## 4.2. Doğum Öncesi 8. (DÖ-8) Haftada, Ortalama Serum, Pro-Antiinflamatuar Sitokinlerin, Akut Faz Proteinleri (AFP) ve Laktat Düzeylerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

### 4.2.1. Doğum öncesi 8. (DÖ-8) haftada ortalama serum proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Sunulan bu çalışmada DÖ- 8. haftada Grup ASM ve Grup K'daki hayvanların ortalama kan serumu sitokin düzeylerinin karşılaştırılması ilgili sonuçlar Tablo 3'te sunulmuştur. Doğum öncesi 8. haftadaki ortalama serum IL-1β, IL-8, IL-10, TNF-α düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark belirlenememiştir. Buna karşılık kan serumu ortalama IL-6 düzeyi açısından karşılaştırma yapıldığında Grup ASM'deki ortalama değerin Grup K'dakinden daha yüksek olduğu görülmüş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p < 0,001$) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Doğum öncesi 8. (DÖ-8) haftada, pro-antiinflamatuar sitokinlerin, akut faz proteinlerin ve laktat'ın ortalama serum düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

| Gruplar | Grup ASM | Grup K | P |
|---|---|---|---|
| Parametreler | Ortalama | Ortalama | |
| IL-1β (pg/ml) | 307,29 ± 9,38 | 312,92 ± 9,46 | 0,113 |
| IL-6 (pg/ml) | 83,02 ± 22,01 | 19,09 ± 2,90 | <0,001 |
| IL-8 (pg/ml) | 21,21 ± 4,77 | 20,70 ± 3,76 | 0,746 |
| IL-10 (pg/ml) | 58,19 ± 3,84 | 55,09 ± 4,81 | 0,06 |
| TNF-α (pg/ml) | 605,00 ± 89,44 | 555,77 ± 59,95 | 0,08 |
| Hp (µg/ml) | 280,29 (235,26: 357,37) | 273,86 (215,08: 362,78) | 0,512 |
| SAA (µg/ml) | 7770,91 ± 475,65 | 7176,62 ± 445,27 | 0,001 |
| Laktat(µmol/L) | 2064,91 ±101,58 | 2000,81 ± 117,57 | 0,121 |

4.2.2. Doğum öncesi 8. (DÖ-8) haftada ortalama serum AFP (Hp ve SAA) düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Gruplar arasında Hp açısından istatiksel olarak bir fark gözlemlenmemiştir. Buna karşılık ortalama kan serumu SAA düzeyi açısından gruplar arasında istatiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p < 0,001$).

4.2.3. Doğum öncesi 8. (DÖ-8) haftada ortalama serum laktat düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması

Doğum öncesi 8. haftada ortalama serum laktat düzeyi açısından gruplar arasında istatiksel bir fark tespit edilememiştir (Tablo 3).

## 4.3. Doğum Öncesi 4. (DÖ-4) Haftada Ortalama Serum Pro-Antiinflamatuar Sitokinlerin, Akut Faz Proteinleri (AFP) ve Laktat Düzeylerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

4.3.1. Doğum öncesi 4. (DÖ-4) haftada ortalama serum proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Sunulan bu çalışmada DÖ- 4. haftada Grup ASM ve Grup K'daki hayvanların ortalama kan serumu sitokin düzeylerinin karşılaştırılması ilgili sonuçlar Tablo 4'te sunulmuştur. Doğum öncesi 4. haftada IL-8 hariç, diğer tüm sitokinlerin ortalama serum düzeyleri açısından gruplar arasında istatiksel açıdan önemli farklılık ($p<0,001$) belirlenmiştir.

4.3.2. Doğum öncesi 4. (DÖ-4) haftada ortalama serum AFP (Hp ve SAA) düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Gruplar arasında Hp açısından istatiksel olarak bir fark gözlemlenmemiştir. Buna karşılık ortalama kan serumu SAA düzeyi açısından gruplar arasında istatiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p <0,001).

4.3.3. Doğum öncesi 4. (DÖ-4) haftadaki ortalama serum laktat düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması

Doğum öncesi 8. haftada olduğu gibi 4. haftada da ortalama serum laktat düzeyi açısından gruplar arasında istatiksel açıdan bir fark tespit edilememiştir (Tablo 4).

**Tablo 4.** Doğum öncesi 4. (DÖ-4) haftada ortalama serum pro-antiinflamatuar sitokinlerin, akut faz proteinleri ve laktat düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

| Gruplar | Grup ASM | Grup K | P |
|---|---|---|---|
| Parametreler | Ortalama | Ortalama | |
| IL-1β (pg/ml) | 290,94 ± 3,83 | 319,50 ± 1,90 | <0,001 |
| IL-6 (pg/ml) | 149,42 ± 19,50 | 47,49 ± 10,39 | <0,001 |
| IL-8 (pg/ml) | 15,26 ± 2,48 | 14,84 ± 2,72 | 0,66 |
| IL-10 (pg/ml) | 73,78 ± 4,64 | 62,32 ± 3,42 | <0,001 |
| TNF-α (pg/ml) | 765,24 ± 178,53 | 304,74 ± 38,46 | <0,001 |
| Hp (µg/ml) | 153,88 ± 9,07 | 150,13 ± 9,98 | 0,29 |
| SAA (µg/ml) | 5109,19 ± 187,66 | 3885,78 ± 165,77 | <0,001 |
| Laktat (µmol/L) | 2673,50 ± 144,23 | 2569,40 ± 283,88 | 0,219 |

### 4.4. Tanı Anında (T) Ortalama Serum, Pro-Antiinflamatuar Sitokinlerin, Akut Faz Proteinleri (AFP) ve Laktat Düzeylerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

4.4.1. Tanı anında (T) ortalama serum proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Tanı anında IL-1β hariç, diğer tüm sitokinlerin ortalama serum düzeyleri açısından gruplar arasında istatiksel açıdan önemli farklılık belirlenmiştir ($p < 0,001$).

4.4.2. Tanı anında (T) ortalama serum AFP (Hp ve SAA) düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Tanı anında SAA açısından gruplar arasında istatiksel olarak bir fark gözlemlenememesine karşılık, ortalama kan serumu Hp düzeyi açısından gruplar arasında istatiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmiş ($p < 0,001$).

4.4.3. Tanı anında (T) ortalama serum laktat düzeyinin gruplar arası karşılaştırılması

Doğum öncesi 8. ve 4. haftalarda olduğu gibi tanı anında ölçülen ortalama serum laktat düzeyi açısından da gruplar arasında istatiksel açıdan bir fark tespit edilememiştir (Tablo 5).

**Tablo 5.** Doğum sonrası hastalığın tanı anında (T) ortalama serum pro-antiinflamatuar sitokinlerin, akut faz proteinleri ve laktat düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

| Gruplar | Grup ASM | Grup K | P |
|---|---|---|---|
| Parametreler | Ortalama | Ortalama | |
| IL-1β (pg/ml) | 273,71 (269,15 : 295,10) | 277,71 (271,84 : 284,17) | 0,116 |
| IL-6 (pg/ml) | 102,00 ± 14,11 | 24,53 ± 6,02 | <0,001 |
| IL-8 (pg/ml) | 137,71 ± 12,88 | 101,97 ± 7,50 | <0,001 |
| IL-10 (pg/ml) | 95,36 ± 8,67 | 83,03 ± 4,38 | <0,001 |
| TNF-α (pg/ml) | 661,52 ± 71,61 | 66,02 ± 10,29 | <0,001 |
| Hp (µg/ml) | 291,57 ± 28,96 | 112,70 ± 9,48 | <0,001 |
| SAA (µg/ml) | 9931,94 ± 560,54 | 9409,13 ± 756,72 | 0,04 |
| Laktat (µmol/L) | 2368,28 ± 135,10 | 2267,02 ± 47,81 | 0,098 |

## 4.5. Holştayn düvelerde bazı pro-antiinflamatuar sitokinlerin ve SAA'nın üç farklı zamanında belirlenen ortalama kan serumu düzeylerinin eşik değerleri (cutoff değeri) ve ASM'nin erken teşhisinde bu biyokimyasal parametrelerin etkinliklerini analiz etmek için roc eğrilerinin karşılaştırılması

4.5.1. IL-6'ın doğum öncesi 8.(DÖ-8) ve 4. (DÖ-4) haftalarda ve tanı anında (T) yapılan ölçümlerinin roc analizi

Mevcut çalışmada cutoff değeri IL-6 açısından incelendiğinde, IL-6 (DÖ-8), IL-6 (DÖ-4), IL-6 (T) ölçümlerinin anlamlı bir cutoff değeri verdiği görülmektedir. Ancak bu üç parametrenin eğrilerinin altında kalan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

4.5.2. IL-10'un doğum öncesi 8. (DÖ-8) ve 4.(DÖ-4) haftalarda ve tanı anında (T) yapılan ölçümlerinin roc analizi

Tablo 6'da görüldüğü gibi IL-10 açısından cutoff değeri incelendiğinde, IL-10 (DÖ-8), L-10 (DÖ-4), IL-10 (T) ölçümlerinin anlamlı bir cutoff değeri verdiği görülmektedir. Bu üç parametrenin eğri altındaki değerleri karşılaştırıldığında IL-10 (DÖ-4) ve IL-10 (T)'nin metritisli hayvanların belirlenmesinde IL-10 (DÖ-8)' den daha etkin oldukları, buna karşılık, IL-10 (T) ve IL-10 (DÖ-4) arasında tanı etkinliği açısından bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir (Tablo 6).

4.5.3. TNF-α 'ın doğum öncesi 4. (DÖ-4) haftada ve tanı anında (T) yapılan ölçümlerinin roc analizi

TNF-α (DÖ-4) ve TNF--α (T) değerleri dikkate alındığında bu parametrelere ait eğrilerin altında kalan alanlar arasında istatistiksel bir fark bulunmamış ve hastalıklı hayvanların tespitinde aynı etkinliği gösterdikleri belirlenmiştir (Tablo 6).

4.5.4. SAA 'ın doğum öncesi 8. (DÖ-8) ve 4. (DÖ-4) haftalarda ve tanı anında (T) yapılan ölçümlerinin roc analizi

Aynı değerlendirmeler SAA açısından yapıldığında, SAA (DÖ-8), SAA (DÖ-4), SAA (T)'nin anlamlı cutoff değeri verdikleri belirlenmiştir. Eğri altında kalan alanlar karşılaştırıldığında hasta hayvanların tanısında SAA (DÖ-4)'ün hasta hayvanları belirlemede SAA(DÖ-8) ve SAA (T)'den daha etkin olduğu, buna karşılık SAA(DÖ-8) ve SAA(T) arasında bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 6).

**Tablo 6.** Buzağılamadan önceki 8. (DÖ-8), 4. (DÖ-4) haftalarda ve ASM'nin tanı anında (T) belirlenen SAA, HP, Laktat ve pro/antiinflamatuar sitokinlerin ortalama kan serumu düzeylerinin eşik değerleri ve hastalığın erken tanısı açısından roc eğrileri altında kalan alanların karşılaştırılması.

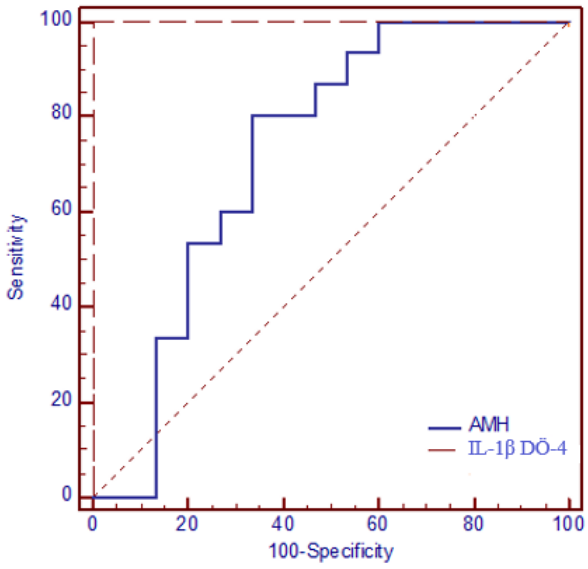
| PARAMETRELER | AUC | STD. HATA | P DEĞERİ | CUTOFF (EŞİK) DEĞERİ | SENSİVİTE | SİPESİFİTE | ROC EĞRİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **IL-1β (DÖ-4)** | 1,00 | 0 | **<0,0001** | 297,22 | 100 | 100 | - |
| **IL-6 (DÖ-8)** | 1,00 | 0 | **<0,0001** | 23,13 | 100 | 100 | IL-6(DÖ-8)/IL-6(DÖ-4) **1,000** |
| **IL-6 (DÖ-4)** | 1,00 | 0 | **<0,0001** | 68,91 | 100 | 100 | IL-6(DÖ-8)/IL-6(T) **1,000** |
| **IL-6 (T)** | 1,00 | 0 | **<0,0001** | 39,02 | 100 | 100 | IL-6(DÖ-4)/IL-6(T) **1,000** |
| **IL-8 (T)** | 0,987 | 0,013 | **<0,0001** | 109,82 | 100 | 86,67 | - |
| **IL-10 (DÖ-8)** | 0,702 | 0,1 | **0,043** | 52,412 | 93,33 | 46,67 | IL-10(DÖ-8)/IL-10(DÖ-4) **0,002** |
| **IL-10 (DÖ-4)** | 1.00 | 0 | **<0,0001** | 67,94 | 100 | 100 | IL-10(DÖ-8)/IL-10(T) **0,037** |
| **IL-10 (T)** | 0,936 | 0,041 | **<0,0001** | 87,63 | 80 | 93,33 | IL-10(DÖ-4)/IL-10(T) **0,116** |
| **TNFα (DÖ-4)** | 1.00 | 0 | **<0,0001** | 368,42 | 100 | 100 | TNFα(DÖ-4)/ TNFα (T) **1,000** |
| **TNFα (T)** | 1.00 | 0 | **<0,0001** | 84,64 | 100 | 100 | |
| **HP(T)** | 1.00 | 0 | **<0,0001** | 129,38 | 100 | 100 | - |
| **SAA (DÖ-8)** | 0,822 | 0,075 | **<0,0001** | 7729,87 | 60 | 93,33 | SAA(DÖ-8)/SAA(DÖ-4) **0,018** |
| **SAA (DÖ-4)** | 1.00 | 0 | **<0,0001** | 270,75 | 100 | 100 | SAA(DÖ-8)/SAA(T) **0,395** |
| **SAA (T)** | 0,707 | 0,097 | **0,034** | 9644,87 | 73,33 | 66,67 | SAA(DÖ-4)/SAA(T) **0,002** |
| **LAKTAT (T)** | 0,72 | 0,096 | **0,022** | 2324,59 | 60 | 80 | - |

### 4.6. AMH ile Prepartum 8. (DÖ-8) ve 4. (DÖ-4) Haftalarda ve Tanı Anında (T) Belirlenen Pro/Antiinflamatuar Sitokinlerin, AFP'lerin ve Laktatın Ortalama Kan Serumu Düzeylerinin Roc Analizi

Hastalığının varlığını tahmin etmede ilgili biyokimyasal parametrelerin anlamlı bir cutoff olup olmadıkları ve anlamlı bir cutoff değeri bulunması durumunda hangi biyokimyasal parametrenin daha iyi bir cutoff olduğunun araştırılması için roc analizi yapılmıştır.

4.6.1. AMH ile IL-1β'nın doğum öncesi 8. hafta (DÖ-8), doğum öncesi 4. hafta (DÖ-4) ve tanı (T) anındaki roc eğrilerinin karşılaştırılması

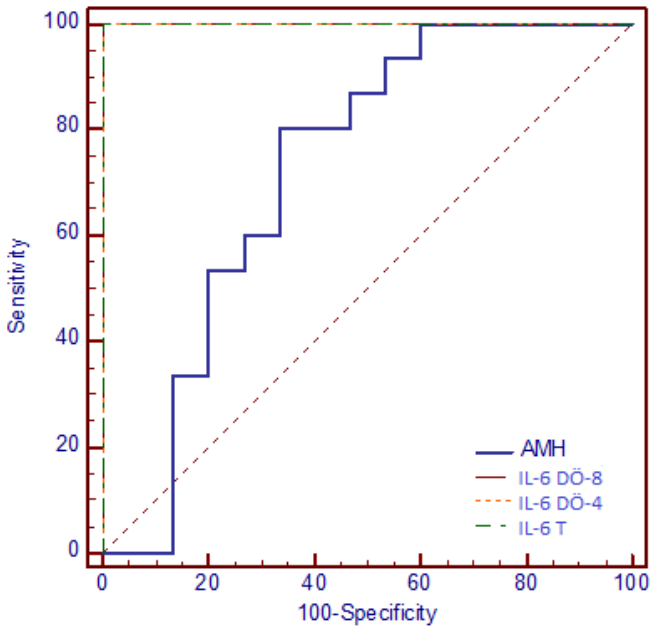
AMH ve IL-1β değerleri bakımından cutoff değeri araştırıldığında AMH ve IL-1β (DÖ-4) değerinin anlamlı bir cutoff değeri (p=0,025, p <0,001) verdiği görülmektedir. İki değerin eğri altında kalan alanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,006). IL-1β (DÖ-4) parametresinin AMH'a göre hasta hayvanları belirlemede daha etkili olduğu tespit edilmiştir (Tablo 7, Şekil 3).




**Şekil 3.** AMH ve IL1-(DÖ4)'ün ROC eğrisi

4.6.2. AMH ile IL-6'nın doğum öncesi 8. hafta (DÖ-8), doğum öncesi 4. hafta (DÖ-4) ve tanı (T) anındaki roc eğrilerinin karşılaştırılması

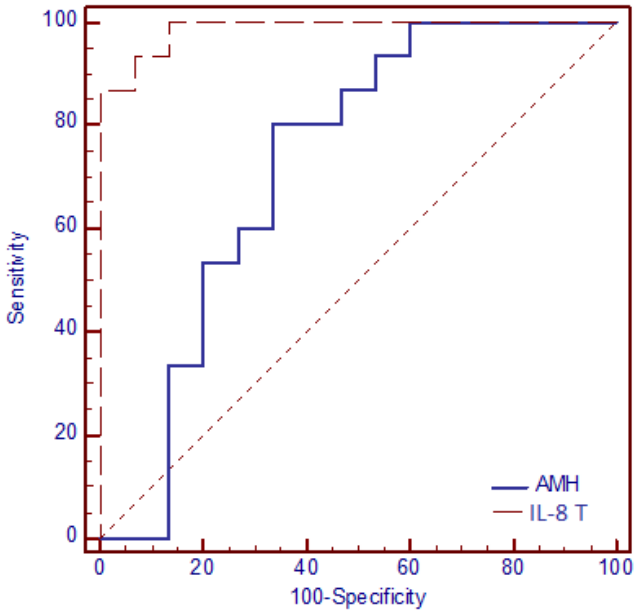
AMH ve IL-6 düzeyleri bakımından cutoff değeri araştırıldığında AMH, IL-6 (DÖ-8), IL-6 (DÖ-4) ve IL-6 (T) ölçümlerinin anlamlı bir cutoff değeri verdiği görülmektedir (p=0,025, p <0,001, p <0,001, p <0,001). Dört parametrenin eğri altında kalan alanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. IL-6 (DÖ-8), IL-6 (DÖ-4), IL-6 (T)'ün hasta hayvanların tespitinde AMH'dan daha etkin olduğu kanısına varılmıştır (Tablo 7, Şekil 4).




**Şekil 4.** AMH ve IL-6'ın ROC eğrileri

4.6.3. AMH ile IL-8'in doğum öncesi 8. hafta (DÖ-8), doğum öncesi 4. hafta (DÖ-4) ve tanı (T) anındaki roc eğrilerinin karşılaştırılması

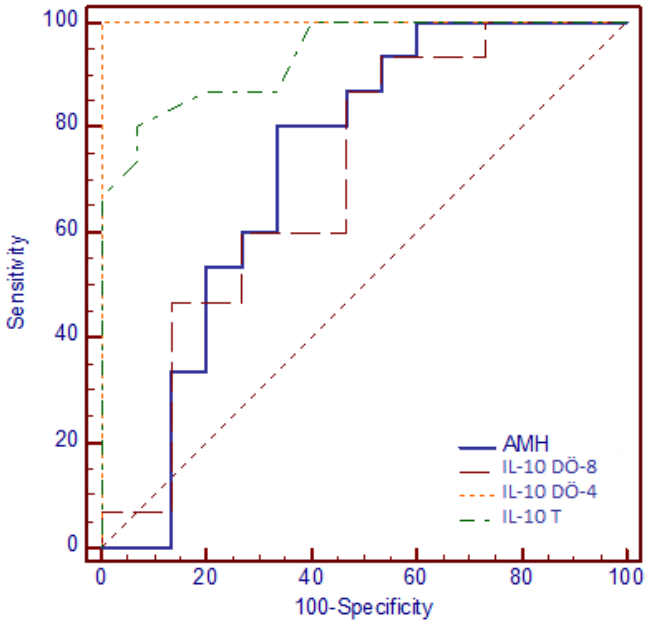
AMH ve IL-8 değerleri bakımından cutoff değeri araştırıldığında AMH, IL-8(T) değerlerinin anlamlı bir cutoff değeri verdiği görülmektedir (p=0,025, p <0,001). İki parametrenin eğri altında kalan alanları karşılaştırıldığında AMH ve IL-8(T) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş (p <0,01) ve IL-8(T)'in hasta hayvanları belirlemede AMH değerine göre daha etkin olduğu tespit edilmiştir (Tablo 7, Şekil 5).




**Şekil 5.** AMH ve IL8-(T)'nin ROC eğrisi

4.6.4. AMH ile IL-10'un doğum öncesi 8. hafta (DÖ-8), doğum öncesi 4. hafta (DÖ-4) ve tanı (T) anındaki roc eğrilerinin karşılaştırılması

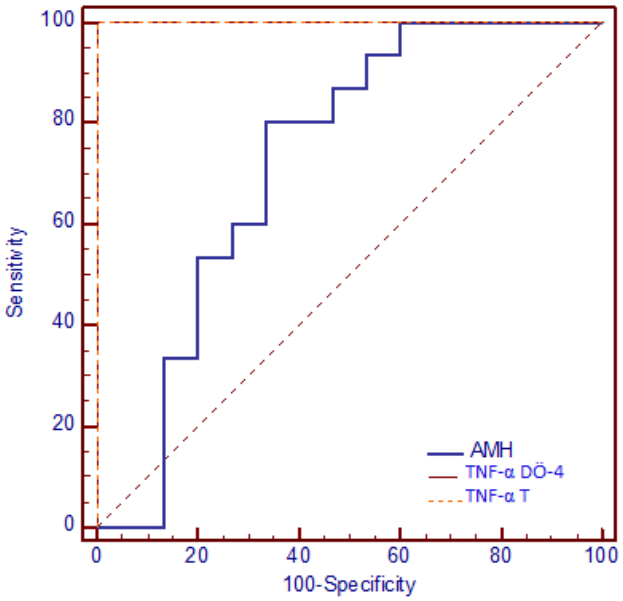
AMH ve IL-10 değerleri bakımından cutoff değeri araştırıldığında AMH, IL-10 (DÖ-8), IL-10 (DÖ-4), IL-10 (T) ölçümlerinin anlamlı bir cutoff değeri verdiği görülmektedir (p=0,025, p <0,001, p=0,043, p <0,001). Dört parametrenin eğri altında kalan alanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Hasta hayvanları belirlemede AMH'a göre IL-10 (DÖ-4)'ün daha etkin olduğu buna karşılık IL-10 (DÖ-8) ve IL-10(T) ile AMH arasında bir farklılık bulunmadığı tespit edilmiştir (Tablo 7, Şekil 6).




**Şekil 6.** AMH ve IL-10 ROC eğrileri

4.6.5. AMH ile TNF-α'nın doğum öncesi 8. hafta (DÖ-8), doğum öncesi 4. hafta (DÖ-4) ve tanı (T) anındaki roc eğrilerinin karşılaştırılması

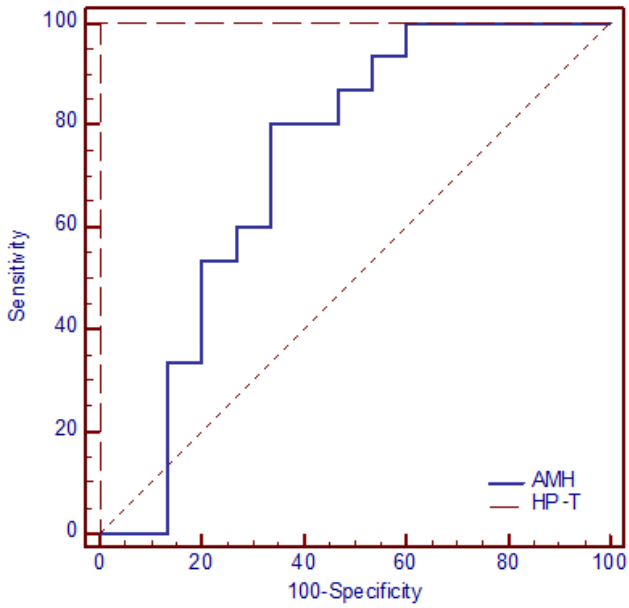
AMH ve TNF-α ölçümleri bakımından cutoff değeri araştırıldığında AMH, TNF-α (DÖ-4) ve TNF-α (T) değerlerinin anlamlı bir cutoff değeri verdiği görülmektedir (p=0,025, p <0,001, p <0,001). AMH ile TNF-α (DÖ-4) ve AMH ile TNF-α (T) parametrelerinin eğri altındaki alanları arasında istatiksel olarak anlamlı fark belirlenmiştir (p=0,006, p=0,006). Hasta hayvanları belirlemede TNF-α (DÖ-4) ve TNF-α (T)'ın AMH'dan daha etkin olduğu tespit edilmiştir (Tablo 7, Şekil 7).




**Şekil 7.** AMH ve TNF- α ROC eğrileri

4.6.6. AMH ile Hp'nin doğum öncesi 8. hafta (DÖ-8), doğum öncesi 4. hafta (DÖ-4) ve tanı (T) anındaki roc eğrilerinin karşılaştırılması

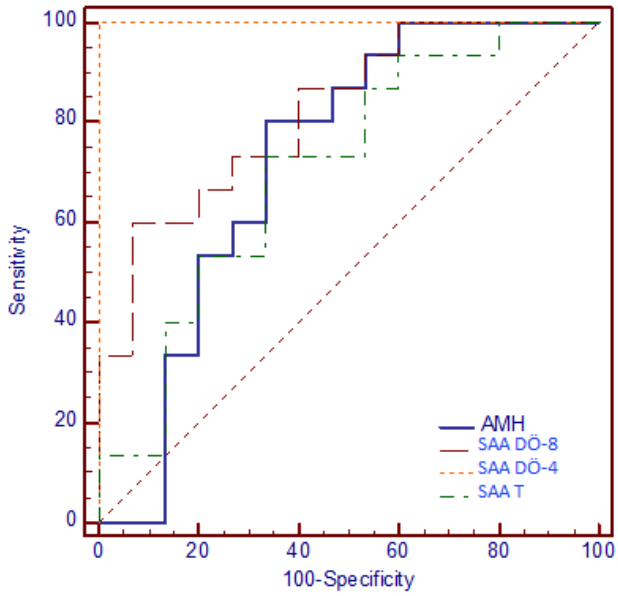
AMH ve Hp ölçümleri bakımından cutoff değeri araştırıldığında AMH, Hp (T) değerlerinin anlamlı bir cutoff değeri verdiği görülmektedir (p=0,025, p <0,001). AMH ve Hp (T) parametrelerinin eğri altında kalan alanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p=0,006). Hp (T)'nin hasta hayvanı belirlemede AMH değerine göre daha etkin olduğu belirlenmiştir (Tablo 7, Şekil 8).




**Şekil 8.** AMH ve Hp (T) ROC Eğrisi

4.6.7. AMH ile SAA'nın doğum öncesi 8. hafta (DÖ-8), doğum öncesi 4. hafta (DÖ-4) ve tanı (T) anındaki roc eğrilerinin karşılaştırılması

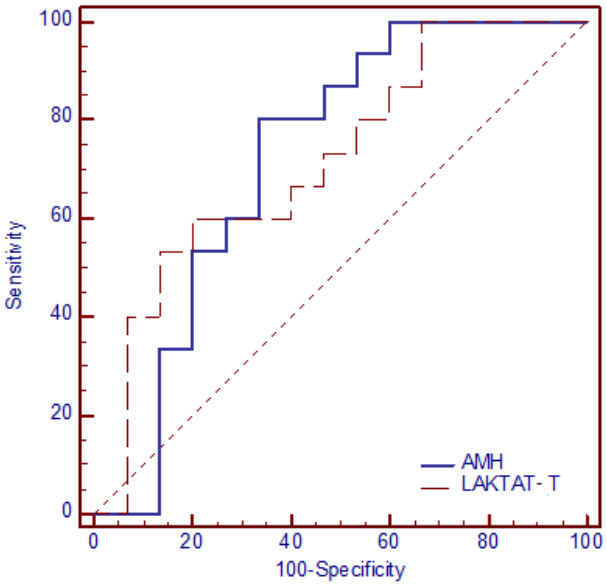
AMH ve SAA ölçümleri bakımından cutoff değeri araştırıldığında AMH, SAA(DÖ-8), SAA (DÖ-4), SAA (T) değerlerinin anlamlı bir cutoff değeri verdiği görülmektedir (p=0,025, p <0,001, p <0,001, p=0,034). Dört parametrenin eğri altında kalan alanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. SAA (DÖ-4)'ün hasta hayvanları belirlemede AMH'dan daha etkin olduğu, buna karşılık AMH ile SAA (DÖ-8) ve SAA (T) arasında bir fark olmadığı tespit edilmiştir (p= 0,462, p=0,881). (Tablo 7, Şekil 9).




**Şekil 9.** AMH ve SAA ROC eğrileri

4.6.8. AMH ile Laktat'ın doğum öncesi 8. hafta (DÖ-8), doğum öncesi 4. hafta (DÖ-4) ve tanı (T) anındaki roc eğrilerinin karşılaştırılması

AMH ve Laktat ölçümleri bakımından cutoff değeri araştırıldığında, AMH ve Laktat-(T) değerlerinin anlamlı bir cutoff değeri verdiği görülmüştür (p=0,025, p=0,02). İki parametrenin eğri altında kalan alanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,976) (Tablo 7, Şekil 10).




**Şekil 10.** AMH ve laktat (T) ROC eğrisi

**Tablo 7**. Holştayn düvelerde ASM'nin erken tanısı açısından 11-13. aylarda ölçülen AMH ile prepartum 8.(DÖ-8) ve 4.(DÖ-4) haftalarda ve tanı anında belirlenen pro/antiinflamatuar sitokinlerin, AFP'lerin ve laktatın roc analizi

| PARAMETRE | AUC | STD. HATA | P DEĞERİ | CUTOFF DEĞERİ | SENSİVİTE | SİPESİVİTE | ROC EĞRİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **AMH** | 0,724 | 0,101 | **0,025** | 248 | 80 | 66,67 | |
| **IL-1β (DÖ-4)** | 1,000 | 0 | **<0,0001** | 297,22 | 100 | 100 | **AMH/IL-1β (DÖ-4) 0,006** |
| **IL-6 (DÖ-8)** | 1,00 | 0 | **<0,0001** | 23,13 | 100 | 100 | **AMH/IL-6 (DÖ-8) 0,006** |
| **IL-6 (DÖ-4)** | 1,00 | 0 | **<0,0001** | 68,91 | 100 | 100 | **AMH/IL-6 (DÖ-4) 0,006** |
| **IL-6 (T)** | 1,00 | 0 | **<0,0001** | 39,02 | 100 | 100 | **AMH/IL-6 (DÖ-T) 0,006** |
| **IL-8 (T)** | 0,987 | 0,013 | **<0,0001** | 109,82 | 100 | 86,67 | **AMH/IL-8 (T) 0,010** |
| **IL-10 (DÖ-8)** | 0,702 | 0,1 | **0,043** | 52,412 | 93,33 | 46,67 | **AMH/IL-10 (DÖ-8) 0,883** |
| **IL-10 (DÖ-4)** | 1.00 | 0 | **<0,0001** | 67,94 | 100 | 100 | **AMH/IL-10 (DÖ-4) 0,006** |
| **IL-10 (T)** | 0,936 | 0,041 | **<0,0001** | 87,63 | 80 | 93,33 | **AMH-IL-10(T) 0,059** |
| **TNFα (DÖ-4)** | 1.00 | 0 | **<0,0001** | 368,42 | 100 | 100 | **AMH/TNFα (DÖ-4) 0,006** |
| **TNFα (T)** | 1.00 | 0 | **<0,0001** | 84,64 | 100 | 100 | **AMH/TNFα (T) 0,006** |
| **HP(T)** | 1.00 | 0 | **<0,0001** | 129,38 | 100 | 100 | **AMH-HP(T) 0,006** |
| **SAA (DÖ-8)** | 0,822 | 0,075 | **<0,0001** | 7729,87 | 60 | 93,33 | **AMH/SAA (DÖ-8) 0,462** |
| **SAA (DÖ-4)** | 1.00 | 0 | **<0,0001** | 4270,75 | 100 | 100 | **AMH/SAA (DÖ-4) 0,006** |
| **SAA (T)** | 0,707 | 0,097 | **0,034** | 9644,87 | 73,33 | 66,67 | **AMH/SAA(T) 0,881** |
| **LAKTAT (T)** | 0,72 | 0,096 | **0,022** | 2324,59 | 60 | 80 | **AMH/LAKTAT(T) 0,976** |

p- anlamlılık değeri p<0,05 olan ölçümler değerlendirmeye alındı

# 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Dişilerde ovaryum üzerinde bulunan pre-antral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretilerek kan dolaşımına salınan bir hormon olan AMH (Rico ve ark., 2011), gelişmekte olan sağlıklı foliküllerin granüloza hücrelerinden üretildiği için kandaki düzeyi ile ovaryum rezervi arasında pozitif bir ilişkili olduğu ifade edilmektedir (Ireland ve ark., 2011; Jimenez-Krassel ve ark., 2009). Daha detaylı belirtmek gerekirse AMH ile antral folikül sayısı, ovaryum rezervi ve dolayısıyla da fertilite arasında pozitif ilişkili olduğu bildirilmektedir. (Ireland ve ark., 2008, 2011; Rico ve ark., 2009, 2011). Bu nedenle Anti-Müllerin hormonun periferik konsantrasyonları, ovaryum rezervinin boyutunun tahmin edilmesi ve buna bağlı olarak üreme performansını artırmak amacıyla yapılan üreme programlarında ilerleme sağlanabilmesi amacıyla umut verici bir fertilite biyobelirteci olarak kullanılabileceği ifade edilmektedir (Mossa, & Ireland, 2019). Ayrıca düşük periferal AMH konsantrasyonuna sahip düvelerin verimli sürü ömürlerini daha kısa olduğu, özellikle de düşük üreme performanslarından dolayı sürüden çıkarıldıkları tespit edilmiştir (Jimenez-Krassel ve ark., 2015). Kısaca pubertaya ulaşmış Holştayn düvelerde tek bir kez kan serumu AMH düzeyinin ölçülmesinin sürünün uzun ömürlüğünü belirlemede önemli bir uygulama olabileceğine ve sütçü sürülerde sürü ömrünü uzatmada fenotipik bir marker olarak kullanılabileceği ifade edilmektedir (Jimenez- Krassel ve ark., 2015; Mossa ve ark., 2017). Bununla birlikte, daha büyük sürülerde, daha fazla sayıda farklı ırkta ve farklı koşullar altında yetiştirilen sığırlarda, ovaryum rezervi, fertilite ve uzun ömür arasındaki ilişkinin ek araştırmalarla daha net bir şekilde doğrulanması gerektiği vurgulanmaktadır (Jimenez-Krassel ve ark.,2015; Mossa, & Ireland, 2019). Hastalıklar ile AMH arasındaki ilişkiler dikkate alındığında AMH'nın ineklerde oluşan ovaryum tümörlerin tanısında potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtillmiştir (El-Sheikh Ali, 2013, 2019; Kitahara ve ark., 2012). Ayrıca AMH sığır granüloza-teka hücre tümörlerin spontan iyileşme sürecinin takibinin yapılmasında da kullanılabileceği ifade edilmiştir (El-Sheikh ve ark., 2015).

Sunulan bu çalışmanın temel amaçlarından biri yukarıda literatürlerde ifade edildiği gibi fertiliteyi belirlemede ve verimli sürü ömrünü uzatmada ve ayrıca bazı ovaryum problemlerinin tespitinde umut verici bir biyobelirteç olarak

kullanılabileceği ifade edilen AMH'nın, ASM gibi hayatı tehdit eden ayrıca infertilite nedeni olan uterus enfeksiyonlarının önceden tespitinde çok erken bir tarama belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemektir. Bu amaca yönelik olarak planlanan bu çalışmada 11-13 aylık yaşındaki düvelerden alınan kan serumlarında AMH düzeyi belirlenmiş, Akut Septik Metritisli hayvanlar (Grup ASM) ile sağlıklı hayvanların (Grup K) ortalama kan serumu AMH düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucu gruplar arasında anlamlı bir farklılık belirlenmiştir (p:0,044) (Tablo 2). Grup ASM'deki AMH düzeyinin, grup K'nın AMH düzeyinden daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca AMH değeri açısından ROC analizi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir cutoff bulunmuştur (p:0,026) (Şekil 1). Bu çalışmada AMH için cutoff değeri ≤ 248 pg/ml olarak belirlenmiştir. Yani kan serumu AMH değeri 248 pg/ml'den küçük olan hayvanların akut septik metritise yakalanma ihtimalinin daha yüksek olabileceği kanısına varılmıştır (Şekil 1 ve Şekil 2). Yapılan literatür taraması sonucu sunulan bu çalışmada olduğu gibi düvelerde ve ayrıca ineklerde, prepartum dönemde ölçülen kan serumu AMH düzeyleri ile doğum sonrası akut septik metrislerin şekillenmesi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle sunulan bu çalışmada elde edilen bulguları değerlendirmek için mümkün olduğunca bu tez çalışması ile en fazla ilişkilendirilebilecek araştırmalar dikkate alınmaya çalışılmıştır. Holştayn ırkı ineklerde peripartum dönemde yapılan bir çalışmada (Okawa ve ark., 2021), serum AMH seviyelerindeki değişiklikler ile metabolik ve inflamatuar parametrelerin kan konsantrasyonları, uterus ve memedeki inflamatuar süreçler ve üreme performansı gibi çeşitli parametreler arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Söz konusu çalışmada, uterusta meydana gelen yangısal süreçleri izlemek için vajinal akıntı skoru (VDS) ve endometriyal polimorf nükleer lökosit yüzdeleri (% PMN) gibi değerlendirme kriterleri kullanılmış ve sunulan bu tez çalışmasında olduğu gibi metritis ile ilgili herhangi bir gözlem veya değerlendirme yapılmamış ve klinik olarakta bir metritis tanısı konulmamıştır. Düşük ve yüksek peripartum serum AMH konsantrasyonuna sahip gruplar arasında VDS ve %PMN değerleri açısından bir fark tespit edilemediğini belirtmişlerdir (Okawa ve ark., 2021). Okawa ve ark. (2021)'ın bulguları, doğum sonrası metritis şekillenen Holştayn düvelerin gebelik öncesi ortalama AMH konsantrasyonunun sağlıklı olanlara göre önemli ölçüde daha düşük olduğunun belirlendiği sunulan bu çalışmanın bulgusu ile

çelişmektedir. Alward ve ark. (2021) tarafından Holştayn düvelerde yapılan bir başka çalışmada, doğum sonrası AMH konsantrasyonları ile çeşitli klinik olgular arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Postpartum AMH düzeyleri ile doğum sırasında şekillenen travmalar, ketozis, hipokalsemi, abomasumun yer değiştirmesi, metritis ve mastitis gibi bazı olguların görülme sıklığı arasında bir ilişki tespit edilemediği belirtilmiştir. Söz konusu çalışmadan (Alward ve ark., 2021) farklı olarak, sunulan bu tezin bulguları metritis oluşumu ile AHM düzeyleri arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu değerlendirmeleri yaparken iki çalışma arasında AMH örnekleme zamanı açısından farklılık olduğunun göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Ayrıca Alward ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında metritis vakalarının tanısının nasıl yapıldığı, vakaların şiddeti ve sayısı hakkında ayrıntılı bilgi verilmediği dikkati çekmektedir. Kısraklarda çiftleşme sonucu gelişen endometritis infertilitenin önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu duruma çiftleşme ile birlikte uterusta biriken sperma, doku döküntüleri ve bakterilere karşı şekillenen yangısal cevabın neden olduğu belirtilmektedir. Dirençli kısraklarda bu durumun geçici olduğu ve çiftleşmeyi takip eden kısa bir süre içerisinde ortadan kalktığı vurgulanmaktadır. Duyarlı kısraklarda dirençli kısraklardan farklı olarak uterus içerisindeki bu içeriğin uzaklaştırılmasında (Uterine Clearance) yetersizlik meydana geldiği ve böylece persistent endometritis geliştiği, embriyo gelişimi için uygun olmayan bir uterus ortamının oluştuğu ve subfertilite şekillendiği bildirilmektedir (Woodward, & Troedsson, 2015). Çiftleşme sonrası uterus içeriğinin uzaklaştırılmasında gecikme şekillenen kısrakların kan serumu AMH konsantrasyonunun, gecikme şekillenmeyenlere göre daha düşük olduğu belirtilmektedir. Atlarda sığırlarda olduğu gibi AMH primer kaynağının ovaryum olması nedeniyle (Almeida ve ark., 2011), çiftleşme sonucu uterusta biriken içeriğin uzaklaştırılmasındaki sürecin muhtemelen ovaryum ile ilgili mekanizmalar ile ilişkili olabileceği ifade edilmektedir (Gharagozlou, Akbarinejad, Youssefi, & Rezagholizadeh, 2014). Çiftleşme sonrası şekillenen kalıcı endometritisin en önemli nedeni olan aşım sonucu uterusta biriken içeriğin uzaklaştırılması ile ilgili yetersizliğinin şekillendiği kısrakların AMH düzeylerinin dirençli olanlara göre düşük olduğu gösterilmiştir. Bu bulguların kısraklarda serum AMH düzeyleri ve çiftleşme sonrası endometirits şekillenmesi arasında bir ilişki olabileceğini gösterdiği ifade

edilmiştir (Gharagozlou ve ark., 2014). Başka bir hayvan türünde yapılmış olmasına rağmen sözü edilen çalışmanın bulguları, sunulan bu tez çalışmasının düvelerde düşük prepartum serum AMH seviyesi ile postpartum metritis şekillenme ihtimali arsında ilişki olabileceğini gösteren bulgularını destekler niteliktedir. Doğuştan gelen immün sisteminde hücreler LPS, lipopeptidler, flagellin ve mikrobiyal DNA ve RNA gibi patojenler ile ilgili kalıpları (PAMPs) bağlayan Toll benzeri reseptörler (TLR; Toll-like receptors) ve NOD benzeri reseptörler (NLRs; NOD-like receptors; Nükleotit bağlayıcı sitoplazmik reseptörler) gibi kalıp tanıma reseptörlerine sahiptirler (Moresco ve ark., 2011; Takeuchi, & Akira, 2010). TLR4, LPS'ye, TLR2 /TLR1 ve TLR2/TLR6 gibi dimerler bakteriyel lipopeptidlere, TLR5 ise flagelline bağlanırlar. PAMP ların TLR reseptörlerine bağlanması ile NF-κB ve MAPK gibi hücre içi sinyal yolları aktive edilir ve bunun sonucu LAP, TAP (β-defensinler) gibi antimikrobiyal peptidlerin ve IL-1β, IL-6, IL-8 ve prostaglandin E2 gibi inflamatuar mediatörlerin üretilmesi uyarılır. (Şaker, & Polat, 2022; Schroder, & Tschopp, 2010). Sitokinler kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak inflamasyona ve antimikrobiyal peptitlerin, eikosanoidlerin ve reaktif oksijen türlerinin üretilmesine yol açarlar. Periferik plazmadaki sitokinler pireksi, generalize vazodilatasyon ve hepatositlerden akut faz proteinlerinin salınması gibi sistemik inflamatuar yanıtları da yönlendirirler. IL-8 gibi kemokinler nötrofillerin ve monositlerin yangı bölgesine gelmelerini uyarırlar ve bakterileri fagosite etmelerini sağlarlar (Moresco ve ark., 2011; Sheldon ve ark., 2019; Takeuchi, & Akira, 2010). Endometriyal hücrelerin ve hatta granüloza hücrelerininde immun bir yanıt oluşturma yeteneğine sahip oldukları bilinmektedir (Bromfield ve ark., 2015; Lima FS, 2020; Sheldon ve ark., 2018; Sheldon ve ark., 2019). Sığır endometriyal ve stromal hücreleride TLR genlerinin büyük bir çoğunluğunu eksprese ederler (Davies ve ark., 2008) ve bu tanıma işleminden sonra yukarıda belirtildiği gibi bir immun yanıt oluşturulur. Düşük antral folikül sayısına sahip süt ineklerinin (çapı ≥3 mm olan foliküller) daha düşük kan AMH konsantrasyonlarına sahip olduğunu ve endometriyumlarının yüksek antral folikül sayısına sahip olanlara göre daha ince olduğunu belirtmektedir (Mossa, & Ireland, 2019). Sığır endometriyal ve stromal hücrelerinin doğmasal immun bir yanıt oluşturma yeteneğine sahip olması ve AMH konsantrasyonu düşük ineklerde uterus endometriumun kalığının daha az olabileceği gibi yukarıda belirtilen bilgiler dikkate alındığında, belki de sunulan bu çalışmada

düşük prepartum AMH seviyesine sahip düvelerde yüksek olanlara göre endometriyumun kalınlığı veya yapısısal durumu ile ilgili bir problem olabileceği ve böyle bir endometriyumunda doğmasal immünite açısından bir olumsuzluk oluşturabileceği ve bunun sonucu olarak düşük AMH'lı düvelerde yüksek olanlara göre postpartum metritis görülme ihtimalinin daha fazla olabileceği gibi bir yorum yapılabileceğini düşündürmektedir. Sığırların ovidukt ve endometrimundan AMH üretilip üretilmediğini tespit etmek amacıyla yapılan bir çalışmada (Ferdousy, Kereilwe, & Kadokawa, 2020), düve ve ineklerin ovidukt ve endometriyumlarından alınan örneklerde reverse transcription-polymerase chain reaction ve western blotting teknikleri kullanılarak, sığırların ovidukt ve endometriyumlarında AMH ekspresyonunun varlığı ortaya konmuştur. Ayrıca immünohistokimyasal muayenelerde, ampulla ve isthmus epitelinde ve ayrıca endometriyumun glandüler ve luminal epitelyumunda güçlü AMH ekspresyonun varlığı tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada ovidukt ve uterus yıkantı sıvıları içerisindeki AMH varlığı, AMH enzyme immunoassay yöntemi ile belirlenmiştir. Bu bulgulara dayanarak sığır ovidukt ve endometriyumun AMH'yı eksprese ettiği ve ayrıca muhtemelen AMH'yı ovidukt ve endometrial sıvılarının içerisine sekrete ettiği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte uterus endometriyumu tarafından üretilen AMH'nın periferik AMH seviyesi üzerinde nasıl bir etki oluşturduğu tespit edilememiştir. Sığırlarda olduğu gibi insanların endometriyal hücrelerininde AMH salgıladığı (Wang, Dicken, Lustbader, & Tortoriello, 2009) ve ayrıca sağlıklı kadınların endometriyumunun AMHR2 reseptörünü eksprese ettiği (Kim ve ark., 2019) belirlenmiştir. İnsanlarda yapılan bazı çalışmalarda endometriozis (Carrarelli ve ark., 2014; Signorile, Petraglia, & Baldi, 2014) ve endometriyal kanser (Doğan ve ark., 2015) gibi endometriyumla ilişkili hastalıkların şekillenmesinde AMH'nin rolüne odaklanılmış ve AMH düzeyleri ile endometrial kitleler arasında pozitif bir korelasyon olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur (Carrarelli ve ark., 2014; Doğan ve ark., 2015; Signorile, Petraglia, & Baldi, 2014). Kadınlarda Asherman sendromu (AS) intrauterin adezyonlara ve endometriyumun kısmi veya tam disfonksiyonuna yol açan bir olgudur. AS'nin yüksek oranda infertilite, abort, in -vitro fetilizasyonu takiben embriyoların implantasyonunda yetersizlik ve hatta anormal plasentasyon gibi problemlere yol açmaktadır (Conforti ve ark., 2011). Bu hastalık tablosu ile AMH arasındaki ilişkiler araştırıldığında, AS'dan dolayı

endometrial travması bulunan kadınlarda hastalığı bulunmayan kontrollere göre serum AMH seviyesinin belirgin bir şekilde düşük olduğu buna karşılık FSH, LH, östradiol seviyeleri arasında bir fark olmadığı belirlenmiştir. Sonuç olarak endometrial yoğunluk ve endometrial fonksiyonilite ile serum AMH seviyesi arasında bir ilişki olabileceği ifade edilmiştir (Promberger, & Ott, 2017). İneklerde insanlarda olduğu gibi endometriumdan AMH üretilmesi (Ferdousy ve ark., 2020), insanlarda endometriumdaki kitle yoğunluğu ile AMH seviyesi arasında pozitif bir bağlantı bulunması (Carrarelli ve ark., 2014; Doğan ve ark., 2015; Signorile, Petraglia, & Baldi, 2014), AS sendromu nedeniyle hasar görmüş uterusa sahip bireylerde kan AMH düzeyin düşük olması (Promberger, & Ott, 2017) gibi yukarıda detayları belirtilen çok sayıda literatür bulgusu dikkate alındığında bu tez çalışması ile ilgili 'ilave çalışmalar ile ispatlanması gereken' şöyle bir ön çıkarım yapılabilir; belki de prepartum kan AMH seviyesi düşük olan düvelerde yüksek olanlara göre endometrial hücre yoğunluğu daha düşük olabilir veya endometrial bir fonksiyon bozukluğu bulunabilir ve sığırlarda endometriyal hücrelerin ve hatta granüloza hücrelerinin de immun bir yanıt oluşturma yeteneğine sahip oldukları dikkate alındığında (Bromfield ve ark., 2015; Lima FS, 2020; Sheldon ve ark., 2018; Sheldon ve ark., 2019) bu durum endometrial savunmayı olumsuz etkileyebilir. Bunun bir sonucu olarak AMH seviyesi düşük düvelerde postpartum metritis oluşumuna yönelik bir eğilim oluşabilir.

Sunulan bu tez çalışmasında daha önce de ifade edildiği gibi AMH için ≤ 248 pg/ml olan bir cutoff değeri belirlenmiştir. Yani kan serumu prepartum AMH değeri 248 pg/ml'den küçük olan düvelerin akut septik metritise yakalanma ihtimalinin daha yüksek olabileceği kanısına varılmıştır. İneklerde Granuloza-teka hücre tümörlerinin tanısını koymak (El-Sheikh Ali ve ark.,2013), en uygun donör inekleri belirlemek (Guanga ve ark., 2022), freemartinusmuslu düveleri tespit etmek (Koca ve ark., 2024) gibi AMH'nın biyobelirteç amacıyla kullanılmasına yönelik çok sayıda araştırmada, AMH için cutt off değeri belirlenmiştir. Buna karşılık AMH ile metritslerin oluşumu ile ilgili bağlantıyı inceleyen ve buna bağlı olarak bir AMH eşik değeri belirleyen herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Lokal nonspesifik ve spesifik immünite ile ilişkili hücresel ve humoral mekanizmalar uterus enfeksiyonlarının elemine edilmesinde hayati bir role sahiptirler. İmmünite ile ilgili hücreler spesifik reseptörler (toll-like reseptörler) ile bakterileri

tanıdıktan sonra TNF-α, interlökin-1 β (IL-1β) interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuar sitokin ve şemokinlerin (interlökin-8) ve daha sonra da anti-inflamatuar sitokinlerin (IL-10) üretim ve salınımı uyarılmaktadır. Proinflamatuar sitokin ve şemokinler nötrofil ve monositlerin damar dışına çıkıp uterus lümenine geçmelerini (diapedezis), yangı bölgesine yönlendirilmelerini (kemoatraksiyon) uyarırlar ve daha sonra bu hücreler fagositozun işlemini gerçekleştirirler (Butterfield ve ark.,2006; Herath ve ark.,2006; Galvãoa ve ark., 2012; Turner ve ark., 2012). Proinflamatuar sitokinler aynı zamanda akut faz proteinlerin üretimini uyarırlar. Akut faz proteinler ise diğer bazı immun proteinlerin etkilerinin düzenlenmesini sağlarlar veya fagositozun uyarılması yolu ile enfeksiyonun eliminasyonuna yardımcı olurlar (Sheldon ve ark., 2001; Tothova ve ark., 2008).

Sunulan bu çalışmada Grup ASM ve Grup K'ın doğum öncesi 8. ve 4. haftalar ile tanı anındaki kan serumu IL-6 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Tüm dönemlerde grup ASM ve grup K serum IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0,001$). Grup ASM'deki değerler Grup K'dakinden daha yüksek olduğu görülmüştür. Doğum öncesi 8. ve 4. haftalardaki serum IL-6 düzeylerinin ölçülmesi sonucu elde edilen değerlerin Akut septik metritis gibi şiddetli enfeksiyonların önceden belirlenmesinde önemli bir parametre olabileceği kanısına varılmıştır. ASM'nin klinik olarak tanısının yapıldığı anda akut septik metritisli hayvanların serum IL-6 düzeyinin sağlıklı kontrollere göre belirgin bir şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmekle beraber, ASM olgularında klinik bulgulara bakarak rahatlıkla tanı koyulabildiğinden dolayı, tanı anındaki serum IL-6 düzeyindeki önemli farklılığın hastalığın tanısında çok değer taşımayacağı kanaatine varılmıştır. Hastalıkları önceden belirlemek için bir erken tarama biyobelirteci belirlemek amacıyla holştayn ineklerde yapılan bir çalışmada (Dervishi ve ark., 2016a), doğum öncesi 8. ve 4. haftalarda, ASM'nin tanı anında ve doğum sonrası 4. ve 8. haftalarda toplanan kan serumlarında çeşitli biyokimyasal parametrelerin düzeyleri belirlenmiştir. Yapılan ölçümler sonucu sunulan bu tez çalışmasının sonuçları ile uyumlu olacak şekilde doğum öncesi 4. haftada ve ASM'nin tanı anında ölçülen kan serumu IL-6 düzeyi ASM'li hayvanlarda kontrol grubundaki sağlıklı hayvanlara göre istatistiki açıdan önemli olacak düzeyde yüksek çıktığı belirlenmiştir. Doğum öncesi 8. haftada istatiksel açıdan olmasa da sayısal olarak dikkati çeken bir fark tespit

edilmiştir (p=0,05). IL-6'nın geçiş periyodunda yangısal süreçlerin belirlenmesinde çok erken bir indikatör olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir. Her ne kadar DÖ-8. hafta hariç iki çalışmada DÖ-4. hafta ve tanı anında benzer sonuçlar elde edilmekle beraber sunulan bu çalışmada Dervishi ve ark. (2016a)'nın yaptığı çalışmadan farklı olarak araştırma materyali olarak düveler kullanılmıştır. Ayrıca Dervishi ve ark. (2016a)'nın çalışmalarında 6 sağlıklı ve 6 ASM'li hayvan kullanırken, sunulan bu çalışmada her iki grupta da 15'er baş olmak üzere toplamda 30 hayvan materyal olarak kullanılmıştır. Yapılan başka bir çalışmada (Cui, Wang, Ding, Li, & Li, 2019) doğum öncesi 7., doğum anında (0. gün) ve doğum sonrası 7 ve 30. günlerde metritisli ve sağlıklı hayvanların kan sitokin gen expresyonları karşılaştırılmış ve metritisli hayvanların IL-6 düzeyinin tüm ölçüm zamanlarında kontrol grubuna göre istatistiki açıdan önemli olacak düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Metritisli hayvanların doğum öncesi IL-6 gen ekspresyonlarının sağlam hayvanlara göre belirgin bir şekilde artmış olması sunulun bu çalışmanın sonuçlarını destekler nitelikte olduğu dikkati çekmektedir.

IL-1β, IL-1 ailesinin bir üyesidir, makrofaj ve monositler tarafından üretilir. Proinflamasyon, proliferasyon, apoptosis, diferansiasyon gibi fonksiyonları bulunmaktadır (Chen ve ark., 2018). IL-1β, IL-6, tümör nekroz faktörü (TNF)-α ve IL-1α gibi diğer sitokinlerin yanı sıra bağışıklık sistemi ile ilgili hücrelerin büyümesi ve farklılaşmasından sorumlu diğer bazı önemli faktörlerinde salınmasını uyarır. (Zheng, Liwinski, & Elinav, 2020). İnflammasomlar, bir sensör proteini, inflamatuar kaspazlar ve bazı durumlarda ikisini birbirine bağlayan bir adaptör protein içeren sitoplazmik multiprotein kompleksleridir ve IL-1β inflammasom aktivasyonu ile kontrol edilir (Zheng ve ark., 2020).

Sunulan bu çalışmada ölçümü yapılan diğer tüm sitokinlerden farklı olacak şekilde ortalama serum IL-1β düzeyi tüm ölçüm zamanlarında Grup K'da Grup ASM'ye göre sayısal olarak daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte kan serumu IL-1β düzeyi sadece DÖ– 4. haftada Grup K'da, Grup ASM'ye göre istatiksel açıdan önemli olacak düzeyde yüksek olarak belirlenmiştir. Holştayn ırkı ineklerde immünite ve metabolik değişikler ve metritis gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada (Casaro ve ark., 2023), prepartum 14. ($p = 0,05$), 0. (Buzağılama) ($p < 0,01$) ve postpartum 7. ($p = 0,01$) günlerde plazma IL-1β düzeyi

metritisli ineklerde, metritisli olmayan kontrollere göre daha yüksek olarak belirlenmiştir. Sunulan buz tez çalışmasında kan serumu IL-1β düzeyi DÖ– 4. haftada Grup K'da, Grup ASM'e göre istatiksel açıdan anlamlı olacak düzeyde ($p<0,001$) yüksek olarak tespit edilmiş olup, buna karşılık Casaro ve ark. (2023) ise 0. ve postpartum 7. günlerde metritisli hayvanların kan plazma IL-1β düzeyini metritisli olmayanlara göre önemli ölçüde daha yüksek olarak belirlemişlerdir. Bu sonuçlar dikkate alındığında iki çalışmanın bulguları arasında çok önemli bir fark olduğu görülmektedir. Buna karşılık iki çalışma arasında hayvan materyali ve ölçüm yapılan materyal (kan serumu, kan plazması) açısından farklılıklar olduğunu da göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Dervishi ve ark., (2016a) sunulan bu çalışma ile uyumlu olacak bir şekilde siyah alaca ineklerde doğum öncesi 8. haftada ve tanı anında ASM'li ve sağlıklı hayvanların kan serumu IL-1β düzeyleri arasında önemli bir fark tespit edememişler, buna karşılık doğum öncesi 4. haftadaki IL-1β düzeyinin, kontrol grubunda, metritisli gruba göre istatiksel açıdan önemli olacak düzeyde yüksek olarak belirlemişlerdir. Diğer bir çalışmada (Cui ve ark., 2019) prepartum ve postpartum 7. günlerde metritisli siyah alaca ineklerin kan IL-1β ekspresyonlarının sağlıklı hayvanlara göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Prepartum ve postpartum IL-1β ekspresyonun metritisli hayvanlarda yüksek olarak tespit edilmesi bu tez çalışmasının sonuçları ile benzerlik göstermemektedir. Çünkü sunulan bu çalışmada tam tersine tüm ölçüm dönemlerinde IL-1β düzeyi kontrol grubunda ASM'li gruba göre daha yüksek olarak belirlenmiştir. Postpartum ilk on gün içerisinde akut puerperal metritisli (APM) ve sağlıklı sütçü ineklerden izole edilmiş periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-1β'nın mRNA ekspresyonunun RT-qPCR ile belirlendiği diğer bir çalışmada, APM'li sığırlarda IL-1β'nın ekspresyonunun kontrollere göre önemli ölçüde daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Credille ve ark., 2015). Sunulan bu çalışmada ise tanı anındaki serum IL-1β'nın düzeyi dikkate alındığında Grup ASM ve Grup K arasında istatistiksel açıdan bir fark belirlenememiş olmakla beraber, Grup ASM'deki IL-1β düzeyi Grup K'ya göre sayısal olarak daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 5). APM'li sığırların periferik kan mononükleer hücrelerinde daha düşük IL-1β ekspresyon seviyelerinin gözlemlenmesinin, yangısal yanıtta bir bozulmayı işaret ettiğini ve bu durumun hastalığın gelişimi ile ilişkili olduğu belirtmiştir (Credille ve ark., 2015). Sitolojik endometritis gibi şiddetli olmayan enfeksiyonlar şekillenmeden önce aşırı ve

uzun süreli bir IL-1β ekspresyonunun şekillendiği (Foley ve ark., 2015), buna karşılık, BVDV/BHV1 ile birlikte enfekte olmuş sığırlarda oluşan şiddetli enfeksiyon sonucu IL-1β azalma görüldüğü belirtilmektedir (Risalde ve ark., 2011). ASM'nin sistemik bulgularla seyreden septisemik karakteri dikkate alındığında (Foldi ve ark., 2006; Leblanc, Osawa, & Dubuc, 2011; Sheldon ve ark., 2006; Sheldon ve ark., 2008), belki de sunulan bu çalışmada ASM'li ineklerde, sağlıklı kontrollere göre IL-1β seviyesinde azalma görülmesi, yukarıda literatürlerde (Risalde ve ark., 2011) ifade edildiği gibi şiddetli enfeksiyonlarda IL-1β seviyesinde düşme görülmesi ile açıklanabilir.

İnterlökin-8 proinflamatuar bir sitokindir ve nötrofiller için ana kemoattraktandır. Düz kas hücreleri, epitel hücreleri, endotel hücreleri ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminin TLR reseptörlerine sahip hücreleri tarafından üretilir. IL-8'in nötrofil yüzeyindeki CXCR1 ve CXCR2 reseptörlerine bağlanması, nötrofil aktivasyonunu ve kemotaksisi uyarır, bu hücrelerin fagositoz ve öldürme yeteneğini arttırır (Mitchell, Albright, & Caswell, 2003)

Sunulan bu çalışmada siyah alaca düvelerde Grup ASM'de ve Grup K'a göre DÖ- 8. ve DÖ- 4. haftalardaki ve tanı anındaki kan serumu IL-8 düzeyleri karşılaştırılmış ve sadece tanı anında Grup ASM'de IL-8 düzeyi, Grup K'a göre istatistiki açıdan önemli olacak düzeyde yüksek olarak belirlenmiştir. DÖ- 8.($p= 0,746$), DÖ- 4. ($p=0,66$) haftalardaki düzeylerinde ise sadece sayısal bir artış tespit edilmiştir (Tablo 3, 4). Literatür taraması yapıldığında doğum öncesi dönemde ve ASM'nin tanı anında ASM'li ve sağlıklı düvelerin kan serumu IL-8 düzeylerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Interlökin (IL)-10 monosit, makrofajlar, dentritik hücreler ve T hücrelerinin çeşitli alt kümeleri tarafından üretilen en önemli anti-inflamatuar sitokindir (Tizard, 2009). IL-10, enfeksiyon süresince patojenlerin optimum bir şekilde ortadan kaldırılmasında rol oynayan buna karşılık aynı zamanda doku hasarının oluşmasında katkıda bulunan Th1, NK ve makrofajlar gibi hücrelerin aktivitelerini baskılar (Couper ve ark., 2008). Yangısal süreçte önemli rol oynayan; monosit ve makrofaj kaynaklı tümör nekrozis faktör (TNF-α), IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 gibi sitokinlerin üretimini sınırlarken, granülosit koloni uyarıcı faktör ve majör histocompatibility complex class II gibi çeşitli faktörlerin ekspresyonunu inhibe eder. IL-10 cevabının önceden şekillenmiş olan yangısal yanıtın gücünü yansıttığı düşünülmektedir. Ayrıca IL-10

salımının kaynağı ve zamanı yangının çözümünde önemli bir faktör olduğu ifade edilmektedir. IL-10'un erken dönemde ve sürekli bir şekilde üretiminin hastalığın ciddiyetinin bir göstergesi olduğu ortaya konmuştur. IL-10 salgısının kaynağı ve dolayısıyla zamanlaması uygun değilse, yani öldürücü bir enfeksiyon sırasında çok erken veya avirülent bir enfeksiyon sırasında çok geç üretilirse, sırasıyla aşırı enfeksiyon veya ciddi doku hasarı meydana geleceği ifade edilmektedir. (Mosser, & Zhang, 2008). Sunulan bu çalışmada Grup ASM ve Grup K'ın IL-10 düzeyleri, DÖ-8, DÖ-4. haftalar ve tanı anı dikkate alınarak karşılaştırıldığında tüm ölçüm zamanlarında Grup ASM'de Grup K'ya göre kan serumu IL-10 düzeyinin önemli derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. ($p<0,001$)(Tablo 2, 3, 4). En yüksek IL-10 değeri tanı anında, en düşük IL-10 değeri ise DÖ-8. haftada ölçülmüştür. Bu bulgular değerlendirildiğinde ASM gibi şiddetli seyreden enfeksiyonların önceden tanısında IL-10'nun önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği kanısına varılmıştır. Yaptığımız literatür taramasında ASM'li ve sağlıklı hayvanlarının doğum öncesi ve tanı anındaki kan serumu IL-10 düzeylerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Buna karşılık ineklerde yapılan bir çalışmada DÖ-15. günde yani (DÖ–2. hafta) ölçülen kan serumu IL- 10 düzeyinin klinik metritisli (KM) hayvanlarda sağlıklı hayvanlara göre istatistiki olarak önemli derecede yüksek çıktığı ve postpartum 15 gün boyunca bu yüksek seviyesini devam ettirdiği tespit edilmiştir. IL-10'un KM geliştirecek ineklerin önceden tanısında prognostik bir marker olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (Islam ve ark., 2013.) Her ne kadar iki çalışmada tanısı yapılan metritislerin tipi ve dolayısıyla şiddeti açısında farklılık bulunmakla beraber Islam ve ark., (2013) bu bulguları sunulan bu çalışmanın sonuçları ile bir ölçüde uyumlu olduğu görülmektedir.

Metritisler gibi enfeksiyöz süreçlerde immun hücreler patojenleri tanırlar ve hem lokal hem de sistemik yangısal süreçler ile sonuçlanacak şekilde aktive olurlar. Aktive edilmiş immun hücreler tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin 1 (IL-1) ve interlökin 6 (IL-6) gibi sitokinler sistemik yangısal mediatörleri salgılarlar. Bu mediatörler beden ısının artması, iştahın azalması gibi bir dizi sistemik yangısal cevabın uyarılmasında rol oynarlar (Dantzer, & Kelley, 2007). Ayrıca IL-6 ve TNF gibi proinflamatuar sitokinler bağışıklık hücrelerinin mobilizasyonunu daha da artırmak için pozitif bir geri bildirim döngüsü sağlarlar (Dervishi ve ark. (2016a).

Sunulan bu çalışmada Grup ASM ve Grup K'daki hayvanların DÖ-8. ve DÖ-4. haftalardaki ve tanı anındaki ortalama kan serumu TNF-α düzeylerinin karşılaştırılması yapıldığında DÖ-4. hafta ve tanı anındaki kan serumu TNF-α düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Grup ASM, TNF-α, değeri, grup K TNF-α değerinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4, 5). Buna karşılık DÖ-8. haftadaki TNF-α düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Doğum öncesi 4. haftada ölçülen TNF-α düzeyi ASM gibi şiddetli enfeksiyonları önceden belirlemede önemli bir parametre olabileceği kanısına varılmıştır. Dervishi ve ark. (2016a)'nin yaptığı çalışmada doğum öncesi 4. ve 8. haftalarda ve ASM' nin tanı anıda, doğum sonrası 4. ve 8. haftalarda siyah alaca sütçü ineklerden kan serumu toplanmış ve kan serumunda çeşitli biyokimyasal parametrelerin düzeyleri belirlenmiştir. Yapılan ölçümler sonucu bizim çalışmamızla uyumlu olacak şekilde doğum öncesi 4. haftada ve ASM' nin tanı anında ölçülen TNF-α'nin kan serumu düzeyinin ASM'li hayvanlarda kontrol grubundaki sağlıklı hayvanlara göre istatistiki açıdan önemli olacak düzeyde yüksek çıktığı belirlenmiştir. TNF-α kan serumu düzeyinin geçiş periyodundaki ineklerde aynı IL-6'da olduğu yangısal süreçlerin çok erken bir indikatörü olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Dervishi ve ark., 2016a).

Sitokinler, Haptoglobin (Hp), Serum amiloid A (SAA), lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP), acid glycoprotein ve ceruloplasmin gibi akut faz proteinlerinin üretimini aktive ederler (Tothova ve ark., 2008). Akut faz proteinleri (AFP) karaciğerde üretilirler. İneklerin kan serumundaki konsantrasyonları, mikroorganizmaların neden olduğu uterus enfeksiyonuna yanıt olarak doğumdan sonraki ilk birkaç hafta boyunca artar. Görevleri, diğer bağışıklık proteinlerinin modülasyonu veya fagositozun uyarılması yoluyla enfeksiyonun ortadan kaldırılmasına yardımcı olmaktır. İnflamatuar yanıt sırasında şekillenen enzimler organlarda hasara yol açabilmektedir. AFP'ler enzimlerin bu zararlı etkilerine karşı dokuları ve organları koruma gibi önemli bir işlevi de yerine getirmektedirler (Sheldon ve ark., 2001; Tothova ve ark., 2008). Akut faz proteinlerden biri olan Hp, hemoglobine bağlanmakta ve böylece demirin kullanılabilirliğini azaltarak bakteri üremesini engellemektedir. Birçok farklı akut faz proteini olmasına rağmen, sağlıklı hayvanların serumunda yeterli düzeyde bulunması nedeniyle, sığırlarda inflamasyonu

saptamak için Hp ölçümüne önem verilmiştir (Eckersall, & Conner, 1988; Eckersall, 2000). Bir DAMP olan LPS'nin iv olarak uygulanması uygulamayı izleyen 24 saat içinde kan serumu Hp düzeyini 4-6 kat arttırmış ve düzeyi 48. saatte pik seviyesine ulaşmıştır (Chandler, Westhoff, Sipka, Overton, & Mann, 2022). Sunulan bu çalışmada doğum öncesi 8. ve 4. haftalar ile ASM'nin tanısı anında kan serumu Hp düzeyleri ASM'li ve sağlıklı kontroller arasında karşılaştırılmış ve sadece tanı anındaki Hp düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0{,}001$) (Tablo 5). Grup ASM kan serumu ortalama Hp düzeyinin, grup K Hp düzeyinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Tanı anında ölçülen Hp düzeyinin ASM'li ve sağlıklı hayvanlarda önemli düzeyde bir farklılık göstermesine rağmen, ASM'nin klinik bulguları çok belirgin olduğundan dolayı bu farklılığın klinik tanı açısından çok fazla önem taşımayacağı kanısına varılmıştır. Metritislerin önceden tanısında bir erken tarama biyobelirteci belirlemek amacıyla yapılan çalışmada (Dervishi ve ark., 2016a), prepartum 8. ve 4. haftalarda bizim çalışmamızla uyumlu olacak şekilde ASM'li ve sağlıklı siyah alaca ineklerin kan serumu HP düzeyleri arasında istatiksel açıdan önemli bir fark belirlenememiştir. Yine aynı çalışmada çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olacak şekilde tanı anında ASM'li ve sağlıklı hayvanların serum Hp düzeyleri arasında önemli bir farklılık tespit edilmiştir. Huzzey ve ark. (2009)'ın yaptıkları bir çalışmada kan serumu Hp seviyesinin metritislerin tespitinde bir belirleyici parametre olup olmadığını tespit etmek amaçlanmıştır. Sütçü ineklerden doğum öncesi; $-20 \pm 5$, $-6 \pm 2$, $-2 \pm 1$, doğum anı (0. Gün) ve doğum sonrası; +3, +6, +9, +12, +15, +18, +21. günlerde kan serumları toplanıp, Hp düzeyleri belirlenmiştir. Doğum sonrası vajinal akıntının karakteri ve beden ısısına göre hayvanlar, şiddetli metritisli, orta dereceli metritisli ve sağlıklı hayvanlar olmak üzere gruplara ayrılmıştır. Hafif ve şiddetli metritislerde patolojik vajinal akıntı bulguları sırasıyla postpartum ortalama olarak $8{,}6 \pm 3{,}9$ ve $5{,}3 \pm 1{,}9$ günlerde gözlenmiştir. Hp konsantrasyonu $\geq 1$ g/L olan hayvanlarda şiddetli ve hafif düzeydeki metritis oluşma ihtimalinin 6,7 kez daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde akut faz yanıtın metritisin klinik belirtileri şekillenmeden önce oluştuğu, bu nedenle Hp ölçümlerinin metritislerin postpartum erken tanısında yardımcı olabileceği, metritislerin erken tedavisi ve engellenmesine fırsat sağlayabileceği ifade edilmiştir. Huzzey ve ark. (2009)'ın yaptıkları çalışmada da

hastalığın erken tanısında doğum öncesi ölçülen Hp düzeylerinin bir önemi olmadığı belirtilmektedir ve bu sonuç sunulan bu tez çalışmasının sonuçları ile uyum göstermektedir. Diğer bir çalışmada (Hirvonen ve ark., 1999) pp 4-11. günler arasında Akut puerperal metritisli 11 ve sağlıklı 10 ineğin plazma Hp düzeyleri tespit edilmiştir. Sadece APM'li 3 hayvanın Hp düzeyi>0,7 g/L olacak şekilde yüksek olarak tespit edilirken, tüm sağlıklı hayvanların plazma Hp konsantrasyonları <0,05 g/L olacak şekilde düşük olarak belirlenmiştir. Buna karşılık sunulan bu çalışmada Hirovonen ve ark. (1999)'ın çalışmasından farklı olarak tanı anındaki ortalama serum Hp seviyesin ASM'li hayvanlarda sağlıklı kontrollere göre çok belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (p <0,001) (Tablo 5). Bununla birlikte bizim çalışmamızda da serum Hp düzeyine göre bir değerlendirme yapılmış iken Hirvonen ve ark. (1999)'nın çalışmasında ise plazma Hp düzeylerine göre değerlendirme yapıldığını göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada (Rial ve ark., 2023) sunulan bu çalışma ile uyumlu olacak şekilde metritisli ineklerde sağlıklı kontrollere göre tanı anındaki plazma Hp konsantrasyonun belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Sunulan bu çalışmada Grup ASM ve Grup K'daki hayvanların DÖ-8 ve DÖ-4 haftalardaki ve tanı anındaki ortalama serum SAA düzeyleri karşılaştırıldığında, DÖ-8. haftadaki Grup ASM SAA düzeyinin Grup K'ya göre istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p : 0,001) (Tablo 3). DÖ-4. haftadaki ortalama serum SAA düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında, DÖ-8. olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş ve Grup ASM SAA düzeyinin, grup K'a göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p <0,001) (Tablo 4). Tanı anındaki SAA düzeyleri de gruplar arası karşılaştırıldığında diğer haftalarda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ve Grup ASM SAA düzeyinin, grup K SAA düzeyinden daha yüksek olduğu görülmüştür (p : 0,04)(Tablo 5). Özellikle de DÖ-4. haftadaki farkın çok belirgin olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular göz önüne alındığında önemli bir AFP olan SAA'in kan serumu düzeyinin ASM gibi şiddetli seyreden enfeksiyonların önceden belirlenmesinin erken bir indikatörü olarak kullanılabileceği kanısına varılmıştır. Dervishi ve ark. (2016a)'nın metritisleri önceden tanısı için bir erken tarama biyobelirteci belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada prepartum 8. ve 4. haftalarda bizim çalışmamızla uyumlu olacak şekilde

ASM'li siyah alaca ineklerin kan serumu SAA düzeylerini sağlıklı kontrollerinkine göre istatiksel açıdan önemli olacak düzeyde daha yüksek olarak belirlenmiştir. Buna karşılık sunulan bu çalışmadan farklı olacak şekilde tanı anında ASM'li ve sağlıklı hayvanların serum SAA düzeyleri arasında bir farklılık tespit edememişlerdir. Dervishi ve ark. (2016a) çalışmalarının sonuçları açısından bir değerlendirme yaptıklarında, serum IL-6, TNF ve SAA düzeylerinin geçiş dönemindeki ineklerde yangısal süreçlerin tespitinde çok erken bir tanı indikatörü olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca doğuştan gelen immünitenin konakçının yangısal ajanlara karşı genel bir yanıtı olduğundan dolayı geçiş dönemindeki sütçü ineklerde bu metabolitlerin klinik hastalık şekillenmeden önce genel sağlık durumunu göstermek için kullanılabileceğini ifade etmişlerdir. Fakat spesifik hastalıklar için bu durumun geçerli olmadığını vurgulamışlardır.

Postpartum ilk haftada ölçülen serum Hp konsantrasyonların bireysel olarak ineklerde inflamasyonun şiddeti hakkında bilgi verdiği ve Hp'nin erken postpartum dönemde uterus hastalıkları ve genel sistemik reaksiyonları belirlemek açısından en duyarlı tanı markırı olduğu bildirilmiştir (Schmitt ve ark., 2021). Akut faz yanıtın başlamasından sonra SAA çok hızlı artığından dolayı, SAA evcil hayvanlarda yangının erken ve hassas bir belirteci olarak kabul edildiği belirtilmiştir. Reprodüksiyon ile ilgili hastalıkların erken tanısı ve hızlı bir şekilde tedavi edilmesi üremenin devamlılığı açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle yukarıda sözü edilen özellikleri dikkate alındığında SAA'nın düzeyinin değerlendirilmesinin üreme açısından etkili bir yardımcı tanı aracı olabileceği ifade edilmiştir (Bazzano, Marchegiani, Trois, McLean, & Laus, 2022). Spesifik olmayan bir inflamasyon belirteci olarak SAA'ın kan konsantrasyonundaki değişikliklerin süt sığırlarında yangısal süreçlerin tanınmasına yardımcı olacak faydalı bir araç olabileceği belirtilmektedir. Yarılanma ömrünün çok kısa olması nedeniyle SAA konsantrasyonundaki değişiklerin çok dinamik olduğu ifade edilmektedir. Bu nedenle bazı durumlarda yangısal aktivitenin düzeyinin tespitinde faydalı olabileceği belirtilmektedir. SAA'nın çoğu zaman hastalığın etyolojisi hakkında bilgi veremeyeceği, buna karşılık hastalığın seyrinin ve uygulanan tedavinin etkinliğinin izlenmesine olanak sağlayacağı vurgulanmaktadır. Bu nedenle SAA, inflamatuar sürecin umut verici fakat spesifik olmayan bir biyobelirteci gibi göründüğü

belirtilmektedir. Buna karşılık SAA düzeyindeki değişiklerin klinik muayeneler ile desteklenmesi gerektiği ifade edilmektedir (Trela, Doma´nska, & Witkowska-Piłaszewicz, 2022). Daha öncede belirttiğimiz gibi her ne kadar ASM'nin klinik bulguları çok belirgin olduğundan dolayı tanı anında ölçülen yüksek düzeydeki ortalama serum HP ve SAA düzeylerinin çok önem taşımadığı şeklindeki kanımıza rağmen, yukarıda sözü edilen literatürlerde (Schmitt ve ark., 2021; Trela ve ark., 2022) ifade edildiği gibi kan Hp ve SAA düzeylerinin oluşan yangını şiddeti ve seyri hakkında bilgi verdikleri ve ayrıca SAA'nın uygulanan tedavinin etkinliğinin izlenmesi açısından değer taşıdı şeklindeki bulguların çok önemli olduğunu göz önünde bulundurmak gerekmektedir.

Laktat bir enerji molekülüdür. Vücuttaki çeşitli dokular, özellikle de karaciğer ve böbrek gibi organlar tarafından enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla kullanılmaktadır. Laktat glikolizis ve oksidatif fosforilizasyon süresince organizmada enerji, başka bir deyişle ATP üretiminde yer alan çok önemli bir metabolittir. Yangısal süreçlerde daha fazla enerjiye ihtiyaç duyulur ve bu dönemde laktat başta karaciğer ve böbrek olmak üzere enerjiye ihtiyacı olan çeşitli dokular tarafından bir enerji molekülü olarak kullanılır. Kan laktat düzeyinin artması, karaciğerde şekillenen fonksiyon yetersizliği sonucu laktatın kullanamadığını ve düzeyinin düşürülemediğini göstermektedir. Sepsislerde pirüvat dehidrogenaz enzimin inhibe edilmesi sonucu da laktat klirensi bozulabilir (Bakker, Nijtsen, & Jansen, 2013). Ayrıca TNF ve IL-1 gibi proinflamatuar sitokinler glikolizisi arttırır. Ancak trikarboksilik döngü içinde glikoz oksidasyonunu azalır. Bu durumun laktat seviyesinin yükselmesine katkıda bulunur (Taylor ve ark., 1988). Sunulan bu çalışmada Grup ASM ve Grup K'deki hayvanların doğum öncesi 8., 4. haftalardaki ve tanı anındaki Laktat düzeyleri karşılaştırıldığında, DÖ-8. haftadaki laktat düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,121) (Tablo 3). Yine DÖ-4. haftadaki Laktat düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenememiştir (p: 0,219) (Tablo 4). Tanı anındaki laktat düzeyleri açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak bir karşılaştırma yapıldığında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p: 0,098) (Tablo 5). Tüm dönemlerde ölçülen laktat düzeyleri göz önüne alındığında kan serumu laktat düzeyinin ASM gibi spesifik belirtilerinin yanısıra sistemik belirtileri olan postpartum şiddetli enfeksiyonların erken tanısında

etkin bir role sahip olmadığı kanısına varılmıştır. Dervishi ve ark., (2016a)'nin yaptığı çalışmada ise sunulan bu çalışmanın sonuçları ile çelişecek şekilde prepartum 8. ve 4. haftalarda ASM'li holştayn ineklerin kan serumu laktat düzeyleri sağlıklı ineklere göre istatiksel açıdan önemli olacak düzeyde yüksek olarak belirlenmiştir ve serum laktat düzeylerinin geçiş dönemindeki ineklerde yangısal süreçlerin tespitinde çok erken bir tanı indikatörü olarak kullanılabileceğini vurgulanmıştır. Buna karşılık ASM'nin tanı anındaki laktat düzeyinin metritisli ve sağlıklı hayvanlar arasında önemli farklılık göstermediğini belirtmişlerdir. Bu bulgu ise çalışmamızın sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Sunulan bu çalışmada pro ve antiinflamatuar sitokinlerin cutoff değerleri tespit edilmiş ve farklı ölçüm zamanları içerisinde cutoff değeri veren her bir sitokinin bu değerleri kendi içerisinde ROC analizi ile karşılaştırılarak, üç farklı dönemde yapılan örneklemenin hangisinin ASM'li hayvanları belirlemede daha etkin olduğu tespit edilmeye çalışılmıştır (Tablo 6).

IL-6(DÖ-8), IL-6(DÖ-4), IL-6(T) ölçümlerinin anlamlı bir cutoff değeri verdiği belirlenmiş, ancak bu üç farklı dönemde ölçülen IL-6 değerlerinin ROC eğrilerinin altında kalan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemediğinden dolayı IL-6(DÖ-8), IL-6(DÖ-4), IL-6(T) değerlerinin hasta hayvanların tanımlanmasında aynı etkinliğe sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca IL-6'ın prepartum 8. ve 4. haftalarda ASM'li hayvanları önceden belirlemede tanı anındaki kadar etkinliğe sahip olduğu görülmüştür (Tablo 6).

Sığırlarda neonatal diyare (Fischer, Bauerfeind, Czerny, & Stephan, 2016), mastitis (Chen ve ark., 2022), Lumpy Skin (Ahmad ve ark., 2023) gibi çok çeşitli enfeksiyonların tanısında IL-6'nın etkinliği araştırmak amacıyla ROC analizleri yapılmış ve cutoff değerleri tespit edilmiştir. Buna karşılık sunulan bu çalışmada olduğu gibi prepartum dönem ve tanı anında ölçülen serum IL-6 düzeylerinin, metritislerin tanısındaki etkinliği belirlemek amacıyla cutoff değer belirleyen ve ROC analizi yapan çalışmaya rastlanılmamıştır.

Sunulan bu çalışmada IL-10'un, (DÖ-8), (DÖ-4), (T) ölçümlerinin anlamlı bir cutoff değeri verdiği belirlenmiştir. Üç farklı dönemde yapılan ölçümler ROC analizi ile karşılaştırıldığında gerek DÖ-4 haftadaki ve gerekse de tanı anındaki serum IL-6 düzeylerinin ASM'li hayvanların tanısında DÖ-8. haftaya göre daha etkin olduğu,

buna karşılık DÖ-4 ve tanı anında ise IL-10'un metritisleri belirleme etkinliği açısından bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir (Tablo 6). Literatür taramasında metritislerin tanısında IL- 10 'un etkinliğini belirlemek amacıyla ROC analizi yapılan bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Çalışmamızda TNFα (DÖ-4), TNFα (T) ölçümleri anlamlı bir cutoff vermiş, buna karşılık bu iki farklı dönemde ROC eğrilerinin altında kalan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemediğinden dolayı TNFα (DÖ-4), TNFα (T) değerlerinin hasta hayvanların tanısında aynı etkinliğe sahip olduğu belirlenmiştir (Tablo 6). Süt ineklerinde immünolojik fonksiyonlar ve selenyum eksikliği arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla IL-2, IL-6, TNF-α gibi immünite ile ilgili parametrelerin değerlendirilmesi (Wisnieski ve ark., 2019) ve Mycobacterium bovis infeksiyonların tanısında TNF-α'ın etkinliğini belirlenmesi (Jones, Pirson, Hewinson, & Vordermeier, 2010) gibi birçok konuda TNF-α düzeylerinin etkinliğini araştırılmış ve bu amaca yönelik olarakta ROC analizinden faydalanılmıştır. Bunula birlikte sunulan bu çalışmada olduğu gibi prepartum dönem ve tanı anında ölçülen serum TNFα düzeylerinin, metritislerin tanısındaki etkinliği belirlemek amacıyla ROC analizi yapan çalışmaya rastlanılmamıştır.

Sunulan bu tez çalışmasında AFP'lerden biri olan SAA'ın üç farklı ölçüm döneminde de cutoff verdiği belirlenmiş ve buna bağlı olarak yapılan ROC analizi sonucu SAA(DÖ-4) değerinin SAA(DÖ-8) ve SAA(T)'e göre metritisleri belirlemede daha etkin olduğu, buna karşılık SAA(DÖ-8) ve SAA(T) arasında hastalığın tespit etkinliği açısından bir fark bulunmadığı belirlenmiştir. Altı aylık sağlıklı düvelerden 10 hafta süreyle birer hafta aralıklarla alınan kan serumlarında Hp ve SAA düzeyleri belirlenmiş ve düvelerdeki en yüksek değerlerin ineklerde açık günleri değerlendirmek için bir cutoff oluşturup oluşturmadıkları test edilmiş ve düvelerde tespit edilen cut off değerleri inekler için referans değer olarak kullanılmıştır. Serum Hp ve SAA konsantrasyonlarının ineklerde postpartum uterus enfeksiyonlarının tanısında kullanılabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca Hp'nin üreme performansını değerlendirmede etkili olabileceği belirtilmiştir (Chan ve ark., 2010). Diğer bir çalışmada, içerisinde metritis ve mastitis vakalarının bulunduğu çok sayıda enfeksiyöz yangısal problemlerin tanısında kan serumu SAA ve procalcitonin (PCT) düzeylerinin etkinliği ROC analizi ile karşılaştırılmış ve inflamatuar enfeksiyonu olan sığırlarda

hastalığın akut döneminde SAA ve PCT konsantrasyonlarının önemli derecede arttığı ve aralarında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir (Başbuğ, Yurdakul, & Yüksel, 2022). Bu yayınların sonuçları, sunulan bu çalışmanın SAA (T) değerinin metritis tanısındaki etkinliğini gösteren ROC analiz sonucu ile uyumlu olmadığı görülmektedir. Çünkü çalışmamızda ROC analizi sonucu SAA(DÖ-4) değerinin SAA (T)'e göre metritisleri belirlemede daha etkin olduğu belirlenmiştir.

Sunulan bu çalışmada daha önce de ifade edildiği gibi, "periferik konsantrasyonlarının, ovaryum rezervinin boyutunun tahmin edilmesi ve buna bağlı olarak üreme performansını artırmak amacıyla yapılan üreme programlarında ilerleme sağlanabilmesi amacıyla umut verici bir fertilite biyobelirteci olarak kullanılabileceği (Mossa, & Ireland, 2019)" ifade edilen kan serumu AMH düzeylerinin akut septik metritisli hayvanların önceden tanısında önemli bir parametre olabileceği değerlendirilmiştir. Ayrıca çalışmamızda AMH düzeyi ile prepartum 8. ve 4. haftalarda ve tanı anında belirlenen pro/antiinflamatuar sitokinlerin, AFP'lerin ve laktatın ortalama kan serumu düzeyleri ROC analizi ile karşılaştırılarak ASM'nin tanısında sözü edilen biyokimyasal parametrelerin etkinlikleri değerlendirilmeye çalışılmıştır. Sitokinler açısından bir değerlendirme yapıldığında; DÖ-8. haftada IL-6'nın, DÖ-4. haftada IL-1β, IL-6, IL-10 ve TNF-α'ın ve tanı anında ise IL-6, IL-10, Il-8 ve TNF-α'ın metritisli hayvanların tespitinde AMH' a göre daha etkin oldukları belirlenmiştir. Akut faz proteinlerden SAA'ın DÖ-4. haftada, Hp'nin ise tanı anında AMH'ya göre hasta hayvanların belirlenmesinde daha duyarlı oldukları tespit edilmiştir. Bir enerji metabolizması metaboliti olan laktat ile AMH arasında ise hastalığın tanısındaki duyarlılıkları açısından bir fark bulunamamıştır. Serum AMH seviyelerindeki değişiklikler ile metabolik ve inflamatuar parametrelerin kan konsantrasyonları, uterustaki inflamatuar süreçler ve üreme performansı gibi çeşitli parametreler arasındaki ilişkilerin "yangısal süreçleri izlemek için vajinal akıntı skoru ve endometriyal polimorf nükleer lökosit yüzdeleri" gibi değerlendirme kriterleri kullanılarak araştırıldığı (Okawa ve ark., 2021), postpartum AMH düzeyleri ile doğum sırasında şekillenen travmalar, ketozis, hipokalsemi, abomasumun yer değiştirmesi, metritis ve mastitis gibi bazı olguların görülme sıklığı arasında bir bağlantı bulunup bulunmadığının belirlenmeye çalışıldığı (Alward ve ark., 2021) yani kısaca AMH ile uterusta şekillenen yangısal süreçler arasındaki ilişkileri araştıran sınırlı sayıda çalışma

bulunmaktadır. Ayrıca literatür taraması yapıldığında sunulan bu çalışmada olduğu gibi düvelerin prepartum AMH düzeyi ile aynı hayvanların prepartum dönemde ve ASM'nin tanı anında belirlenmiş olan pro-antiinflamatuar sitokin, akut faz proteinleri ve laktat seviyelerinin ASM'nin tanısındaki etkinliklerini karşılaştırmak amacıyla ROC analizi yapan çalışmaya rastlanılmamıştır. Bununla birlikte sunulan bu çalışmada AMH seviyelerinin 11-13 aylık yaşındaki gebe olmayan ve ayrıca hiç sun'i tohumlama uygulanmamış düvelerde belirlendiğini, buna karşılık diğer yangısal mediatörlerin ve laktatın düzeylerinin ise gebeliğin son bir ayında yani DÖ-8 ve DÖ-4. haftalarda ve ayrıca doğum sonrası ASM'nin tanı anında tespit edildiğinin göz önünde bulundurmak gerekmektedir.

Sonuç olarak sunulan bu çalışmanın tüm bulguları birlikte değerlendirildiğinde 11-13 aylık yaşında gebe olmayan holştayn ırkı düvelerde ölçülen ortalama kan serumu AMH düzeylerinin doğum sonrası Akut septik metritis tanısı konulan düvelerde sağlıklı kontrollere göre istatiksel açıdan önemli düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir. Postpartum dönemde ASM gibi yangısal süreçlerin önceden tanısında AMH'nın çok erken bir biyobelirteç olarak kullanılabilme potansiyeline sahip olabileceği değerlendirilmiştir. Ayrıca ASM tanısı için bir cutt off değeri belirlenmeye çalışılmıştır. Literatür taraması yapıldığında bu konularla ilgili çalışmaya rastlanılmamıştır.

Ayrıca Holştayn ırkı düvelerde sitokinlerden IL-6 ve akut faz proteinlerden SAA'ın doğum öncesi 8. haftadaki ve TNF-α, IL-1β, IL-6, ve IL-10 ile akut faz proteinlerden SAA 'nın prepartum 4. haftadaki kan serumu düzeyleri dikkate alındığında ASM'li düvelerin önceden tanısında erken bir prognostik değer taşıdıkları sonucuna varılmıştır.

Üç farklı dönemde belirlenen ortalama kan serumu IL-6 düzeylerinin ASM'li ve kontrol grubu arasındaki istatiksel olarak karşılaştırılması ile ilgili bulgular ve ayrıca ROC analiz sonuçları dikkate alındığında, IL-6'ın ASM gibi yangısal süreçlerin doğum öncesi erken tanısında çok önemli bir kapasiteye sahip olduğu değerlendirilmiştir. Özellikle DÖ-8. haftadaki IL-6 düzeyinin hasta hayvanları, hastalığın tanı anındaki kadar doğrulukla belirlemesi bu sonucu destekler niteliktedir.

Sunulan bu çalışmanın, "Holştayn ırkı düvelerde doğum öncesi dönemde ölçülen kan serumu AMH düzeylerinin doğum sonrası akut septik metritisler gibi

yangısal süreçlerin tanısında çok erken bir biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeli olabileceği" şeklindeki sonucu dikkate alındığında, bu bulgunun hem düvelerde ve hem de ineklerde çok daha geniş bir hayvan popülasyonun üzerinde test edilmesinin ve yine aynı şekilde daha fazla sayıda hayvandan oluşan popülasyon dikkate alınarak daha hassas bir cutt off değerinin belirlenmesinin uygun olacağı kanısına varılmıştır.

## 6.KAYNAKLAR


Ahmad, W., Shabbir, M. A. B., Ahmad, M., Omer, M. O., Mushtaq, R. M. Z., Aroosa, S., Iqbal, A., & Majeed, A. (2023). Insights into the Prognostic Role of Serum Interleukin-6 and Hematobiochemical Alterations in Cattle during Recent Outbreaks of Lumpy Skin Disease in Lodhran District, Pakistan. *Vaccines*, 11(1), 113. https://doi.org/10.3390/vaccines11010113

Akbarinejad, V., Gharagozlou, F., Vojgani, M., & Bagheri Amirabadi, M. M. (2018). Nulliparous and primiparous cows produce less fertile female offspring with lesser concentration of anti-Müllerian hormone (AMH) as compared with multiparous cows. *Animal reproduction science*, 197, 222–230. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2018.08.032

Akira, S., Taga, T., & Kishimoto, T. (1993). Interleukin-6 in biology and medicine. *Advances in immunology*, 54, 1–78. https://doi.org/10.1016/s0065-2776(08)60532-5

Akira, S., Uematsu, S., & Takeuchi, O. (2006). Pathogen recognition and innate immunity. Cell, 124(4), 783–801. https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.015

Alaçam E. (2002). İneklerde postpartum fizyolojik süreç ve follikül dinamiği. İneklerde follikül dinamiği, patolojisi ve kontrolü, *İntervet çiftlik hayvanlarında üreme sempozyumları*, İzmir, sempozyum kitapçığı,1-8.

Alluwaimi A. M. (2004). The cytokines of bovine mammary gland: prospects for diagnosis and therapy. *Research in veterinary science*, 77(3), 211–222. https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2004.04.006

Almeida, J., Ball, B.A., Conley, A.J., Place, N.J., Liu, I.K.M., Scholtz, E.L., … Moeller, B.C. (2011). Biological and clinical significance of anti-Müllerian hormone determination in blood serum of the mare. *Theriogenology*, 6, 1393–1403. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2011.06.008

Alward, K. J., Graves, W. M., Palomares, R. A., Ely, L. O., & Bohlen, J. F. (2021). Characterizing Anti-Müllerian Hormone (AMH) concentration and change over time in Holstein dairy cattle. *Theriogenology*, 168, 83–89. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2021.03.007

Amos, M. R., Healey, G. D., Goldstone, R. J., Mahan, S. M., Düvel, A., Schuberth, H. J., … Sheldon, I. M. (2014). Differential endometrial cell sensitivity to a cholesterol-dependent cytolysin links Trueperella pyogenes to uterine disease in cattle. *Biology of reproduction*, 90(3), 54. https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.115972

Appiah, O.P. , Wang J. & Lu W. (2020). Microflora in the Reproductive Tract of Cattle:A Review. *Agriculture*, 10(232), 2-28. https://doi.org/10.3390/agriculture10060232

Arouche, N., Picard, J.Y., Monniaux, D., Jamin, S., Vigier, B., Josso, N., … Taieb, J. (2015). The BOC ELISA, a ruminant-specific AMH immunoassay, improves the determination of plasma AMH concentration and its correlation with embryo 72 Production in cattle. *Theriogenelogy*. 84, 1397–1404. https://dx.doi.org/10.1016/j.theriogenology.2015.07.026

Ayala Guanga L., Astiz S, Dutan Sanango J, Samaniego JX, López Cabrera RX, Perea F, … Pesántez Pacheco JL. (2022). Relationship between the concentration of anti-Müllerian hormone and antral follicle count in pasture-managed Holstein

cows in the high tropics. *The Journal of dairy research*, 1–5. Advance online publication. https://doi.org/10.1017/S0022029922000140

Azawi O. I. (2008). Postpartum uterine infection in cattle. *Animal reproduction science*, 105(3-4), 187–208. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2008.01.010

Baarends, W. M., Uilenbroek, J. T., Kramer, P., Hoogerbrugge, J. W., van Leeuwen, E. C., Themmen, A. P., & Grootegoed, J. A. (1995). Anti-müllerian hormone and anti-müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology*, 136(11), 4951–4962. https://doi.org/10.1210/endo.136.11.7588229

Bakker, J., Gris, P., Coffernils, M., Kahn, R. J., & Vincent, J. L. (1996). Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *American journal of surgery*, 171(2), 221–226. https://doi.org/10.1016/S0002-9610(97)89552-9

Bakker, J., Nijsten, M. W., & Jansen, T. C. (2013). Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Annals of intensive care*, 3(1), 12. https://doi.org/10.1186/2110-5820-3-12

Ball, B. A., Almeida, J., & Conley, A. J. (2013). Determination of serum anti-Müllerian hormone concentrations for the diagnosis of granulosa-cell tumours in mares. *Equine veterinary journal*, 45(2), 199–203. https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2012.00594.x

Başbuğ O, Yurdakul I & Yuksel M: Evaluation of aerum amyloid A and procalcitonin in some inflammatory diseases of cattle. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 26 (3): 397-402, 2020. DOI: 10.9775/kvfd.2019.23412

Baumann, H., & Gauldie, J. (1994). The acute phase response. *Immunology today*, 15(2), 74–80. https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90137-6

Baykal Y, Karaayvaz M, Kutlu M. İnterlökinler. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 1998, 18(2), 77-84

Bazzano, M., Marchegiani, A., Troisi, A., McLean, A., & Laus, F. (2022). Serum Amyloid A as a Promising Biomarker in Domestic Animals' Reproduction: Current Knowledge and Future Perspective. *Animals* : an open access journal from MDPI, 12(5), 589. https://doi.org/10.3390/ani12050589

Beam, S. W., & Butler, W. R. (1997). Energy balance and ovarian follicle development prior to the first ovulation postpartum in dairy cows receiving three levels of dietary fat. *Biology of reproduction*, 56(1), 133–142. https://doi.org/10.1095/biolreprod56.1.133

Bernardin, G., Pradier, C., Tiger, F., Deloffre, P., & Mattei, M. (1996). Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short-term survival in human septic shock. *Intensive care medicine*, 22(1), 17–25. https://doi.org/10.1007/BF01728326

Beutler, B., Hoebe, K., Du, X., & Ulevitch, R. J. (2003). How we detect microbes and respond to them: the Toll-like receptors and their transducers. *Journal of leukocyte biology*, 74(4), 479–485. https://doi.org/10.1189/jlb.0203082

Blander, J. M., & Sander, L. E. (2012). Beyond pattern recognition: five immune checkpoints for scaling the microbial threat. Nature reviews. *Immunology*, 12(3), 215–225. https://doi.org/10.1038/nri3167

Bondurant R. H. (1999). Inflammation in the bovine female reproductive tract. *Journal of animal science*, 77 Suppl 2, 101–110.

https://doi.org/10.2527/1999.77suppl_2101x
Boulay, G., Francoz, D., Doré, E., Dufour, S., Veillette, M., Badillo, … Buczinski, S. (2014). Preoperative cow-side lactatemia measurement predicts negative outcome in Holstein dairy cattle with right abomasal disorders. *Journal of dairy science*, 97(1), 212–221. https://doi.org/10.3168/jds.2013-6898
Brodzki, P., Kostro, K., Brodzki, A., & Ziętek, J. (2015). The concentrations of inflammatory cytokines and acute-phase proteins in the peripheral blood and uterine washings in cows with pyometra. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 50(3), 417–422. https://doi.org/10.1111/rda.12507
Brodzki, P., Kostro, K., Brodzki, A., Wawron, W., Marczuk, J., & Kurek, Ł. (2015). Inflammatory cytokines and acute-phase proteins concentrations in the peripheral blood and uterus of cows that developed endometritis during early postpartum. *Theriogenology*, 84(1), 11–18. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2015.02.006
Bromfield, J. J., Santos, J. E., Block, J., Williams, R. S., & Sheldon, I. M. (2015). Physıology And Endocrınology Symposıum: Uterine infection: linking infection and innate immunity with infertility in the high-producing dairy cow. *Journal of animal science*, 93(5), 2021–2033. https://doi.org/10.2527/jas.2014-8496
Bungum, L., Franssohn, F., Bungum, M., Humaidan, P., & Giwercman, A. (2013). The circadian variation in Anti-Müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome differs significantly from normally ovulating women. *PloS one*, 8(9), e68223. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068223
Butterfield, T. A., Best, T. M., & Merrick, M. A. (2006). The dual roles of neutrophils and macrophages in inflammation: a critical balance between tissue damage and repair. *Journal of athletic training*, 41(4), 457–465.
Cai, T. Q., Weston, P. G., Lund, L. A., Brodie, B., McKenna, D. J., & Wagner, W. C. (1994). Association between neutrophil functions and periparturient disorders in cows. *American journal of veterinary research*, 55(7), 934–943.
Caraviello, D. Z., Weigel, K. A., Shook, G. E., & Ruegg, P. L. (2005). Assessment of the impact of somatic cell count on functional longevity in Holstein and Jersey cattle using survival analysis methodology. *Journal of dairy science*, 88(2), 804–811. https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(05)72745-4
Carneiro, L. C., Cronin, J. G., & Sheldon, I. M. (2016). Mechanisms linking bacterial infections of the bovine endometrium to disease and infertility. *Reproductive biology*, 16(1), 1–7. https://doi.org/10.1016/j.repbio.2015.12.002
Carrarelli, P., Rocha, A. L., Belmonte, G., Zupi, E., Abrão, M. S., Arcuri, F., … Petraglia, F. (2014). Increased expression of antimüllerian hormone and its receptor in endometriosis. *Fertility and sterility*, 101(5), 1353–1358. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.052
Casaro, S., Prim, J. G., Gonzalez, T. D., Bisinotto, R. S., Chebel, R. C., Marrero, … Galvão, K. N. (2023). Unraveling the immune and metabolic changes associated with metritis in dairy cows. *Journal of dairy science*, 106(12), 9244–9259. https://doi.org/10.3168/jds.2023-23289
Castro, N., Kawashima, C., van Dorland, H. A., Morel, I., Miyamoto, A., & Bruckmaier, R. M. (2012). Metabolic and energy status during the dry period is crucial for the resumption of ovarian activity postpartum in dairy cows. *Journal of dairy science*, 95(10), 5804–5812. https://doi.org/10.3168/jds.2012-5666
Ceciliani, F., Ceron, J. J., Eckersall, P. D., & Sauerwein, H. (2012). Acute phase

proteins in ruminants. *Journal of proteomics*, 75(14), 4207–4231. https://doi.org/10.1016/j.jprot.2012.04.004

Cengic, B., Varatanovic, N., Mutevelic, T., Katica, A., Mlaco, N., & Ćutuk, A. (2012). Normal and abnormal uterine involution in cows monitored by ultrasound. *Biotechnology in Animal Husbandry*, 28, 205-217. https://doi.org/10.2298/BAH1202205C

Ceron, J. J., Eckersall, P. D., & Martýnez-Subiela, S. (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary clinical pathology*, 34(2), 85–99. https://doi.org/10.1111/j.1939-165x.2005.tb00019.x

Chan, J. P., Chang, C. C., Hsu, W. L., Liu, W. B., & Chen, T. H. (2010). Association of increased serum acute-phase protein concentrations with reproductive performance in dairy cows with postpartum metritis. *Veterinary clinical pathology*, 39(1), 72–78. https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2009.00182.x

Chan, J. P., Chu, C. C., Fung, H. P., Chuang, S. T., Lin, Y. C., Chu, R. M., & Lee, S. L. (2004). Serum haptoglobin concentration in cattle. *The Journal of veterinary medical science*, 66(1), 43–46. https://doi.org/10.1292/jvms.66.43

Chandler, T. L., Westhoff, T. A., Sipka, A. S., Overton, T. R., & Mann, S. (2022). Lipopolysaccharide challenge following intravenous amino acid infusion in postpartum dairy cows: II. Clinical and inflammatory responses. *Journal of dairy science*, 105(5), 4611–4623. https://doi.org/10.3168/jds.2021-21227

Chapwanya, A. (2008). Uterine disease in dairy cows: Classification, diagnosis and key roles for veterinarians (Vol. 61).

Chapwanya, A., Meade, K. G., Doherty, M. L., Callanan, J. J., Mee, J. F., & O'Farrelly, C. (2009). Histopathological and molecular evaluation of Holstein-Friesian cows postpartum: toward an improved understanding of uterine innate immunity. *Theriogenology*, 71(9), 1396–1407. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2009.01.006

Chassagne, M., Barnouin, J., & Chacornac, J. P. (1998). Biological predictors for early clinical mastitis occurrence in Holstein cows under field conditions in France. *Preventive veterinary medicine*, 35(1), 29–38. https://doi.org/10.1016/s0167-5877(97)00092-5

Chen, G. Y., & Nuñez, G. (2010). Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. Nature reviews. *Immunology*, 10(12), 826–837. https://doi.org/10.1038/nri2873

Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., … Zhao, L. (2017). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204–7218. https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208

Chen, R., Wang, H., Zhao, Y., Nan, X., Wei, W., Du, C., … Xiong, B. (2022). Quantitative Detection of Mastitis Factor IL-6 in Dairy Cow Using the SERS Improved Immunofiltration Assay. *Nanomaterials* (Basel, Switzerland), 12(7), 1091. https://doi.org/10.3390/nano12071091

Chrusch, C., Bands, C., Bose, D., Li, X., Jacobs, H., Duke, … Mink, S. N. (2000). Impaired hepatic extraction and increased splanchnic production contribute to lactic acidosis in canine sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 161(2 Pt 1), 517–526. https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.2.9902403

Coghe, J., Uystepruyst, C. H., Bureau, F., Detilleux, J., Art, T., & Lekeux, P. (2000). Validation and prognostic value of plasma lactate measurement in bovine respiratory disease. *Veterinary journal* (London, England : 1997), 160(2), 139–

146. https://doi.org/10.1053/tvjl.2000.0487
Conforti, A., Alviggi, C., Mollo, A., De Placido, G., & Magos, A. (2013). The management of Asherman syndrome: a review of literature. *Reproductive biology and endocrinology* : RB&E, 11, 118. https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-118
Couper, K. N., Blount, D. G., & Riley, E. M. (2008). IL-10: the master regulator of immunity to infection. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 180(9), 5771–5777. https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.9.5771
Cray, C. (2008). Evaluation of the acute phase response to inflammation in mammals. *Proceedings Georgia on My Mind*, Georgia, USA, 89-92.
Cray, C., Zaias, J., & Altman, N. H. (2009). Acute phase response in animals: a review. *Comparative medicine*, 59(6), 517–526.
Credille, B. C., Woolums, A. R., Overton, M. W., Hurley, D. J., & Giguère, S. (2015). Expression of inflammation-associated genes in circulating leukocytes and activity of indoleamine-2,3-dioxygenase in dairy cattle with acute puerperal metritis and bacteremia. *Research in veterinary science*, 101, 6–10. https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2015.05.013
Cronin, J. G., Turner, M. L., Goetze, L., Bryant, C. E., & Sheldon, I. M. (2012). Toll-like receptor 4 and MYD88-dependent signaling mechanisms of the innate immune system are essential for the response to lipopolysaccharide by epithelial and stromal cells of the bovine endometrium. *Biology of reproduction*, 86(2), 51. https://doi.org/10.1095/biolreprod.111.092718
Crowe M. A. (2008). Resumption of ovarian cyclicity in post-partum beef and dairy cows. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 43 Suppl 5, 20–28. https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2008.01210.x
Crowe, M. A., Diskin, M. G., & Williams, E. J. (2014). Parturition to resumption of ovarian cyclicity: comparative aspects of beef and dairy cows. *Animal : an international journal of animal bioscience*, 8 Suppl 1, 40–53. https://doi.org/10.1017/S1751731114000251
Csilla, T., Oskar, N., & Kovac, G. (2014). Acute phase proteins and their use in the diagnosis of diseases in ruminants: A review. *Veterinární Medicína*, *59*, 163-180. https://doi.org/10.17221/7478-VETMED
Cui, L., Wang, H., Ding, Y., Li, J., & Li, J. (2019). Changes in the blood routine, biochemical indexes and the pro-inflammatory cytokine expressions of peripheral leukocytes in postpartum dairy cows with metritis. *BMC veterinary research*, 15(1), 157. https://doi.org/10.1186/s12917-019-1912-y
Dadarwal, D., Palmer, C., & Griebel, P. (2017). Mucosal immunity of the postpartum bovine genital tract. *Theriogenology*, 104, 62–71. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.08.010
Dantzer, R., & Kelley, K. W. (2007). Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain, behavior, and immunity*, 21(2), 153–160. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.09.006
Davies, D., Meade, K. G., Herath, S., Eckersall, P. D., Gonzalez, D., White, J. O, … Sheldon, I. M. (2008). Toll-like receptor and antimicrobial peptide expression in the bovine endometrium. *Reproductive biology and endocrinology* : RB&E, 6, 53. https://doi.org/10.1186/1477-7827-6-53
de Beer, M. C., Yuan, T., Kindy, M. S., Asztalos, B. F., Roheim, P. S., & de Beer, F. C. (1995). Characterization of constitutive human serum amyloid A protein (SAA4) as an apolipoprotein. *Journal of lipid research*, 36(3), 526–534.

de Lima F. S. (2020). Recent advances and future directions for uterine diseases diagnosis, pathogenesis, and management in dairy cows. *Animal reproduction*, 17(3), e20200063. https://doi.org/10.1590/1984-3143-AR2020-0063

de Papp, E., Drobatz, K. J., & Hughes, D. (1999). Plasma lactate concentration as a predictor of gastric necrosis and survival among dogs with gastric dilatation-volvulus: 102 cases (1995-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215(1), 49–52.

Delesalle, C., Dewulf, J., Lefebvre, R. A., Schuurkes, J. A., Proot, J., Lefere, L., & Deprez, P. (2007). Determination of lactate concentrations in blood plasma and peritoneal fluid in horses with colic by an Accusport analyzer. *Journal of veterinary internal medicine*, 21(2), 293–301. https://doi.org/10.1892/0891-6640(2007)21[293:dolcib]2.0.co;2

Deng, Y., Liu, B., Fu, C., Gao, L., Shen, Y., Liu, K., … Mao, W. (2021). Lipopolysaccharide stimulates bovine endometrium explants through toll-like receptor 4 signaling and PGE2 synthesis. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 168, 102272. https://doi.org/10.1016/j.plefa.2021.102272

Dervishi, E., Zhang, G., Hailemariam, D., Dunn, S. M., & Ametaj, B. N. (2016). Occurrence of retained placenta is preceded by an inflammatory state and alterations of energy metabolism in transition dairy cows. *Journal of animal science and biotechnology*, 7, 26. https://doi.org/10.1186/s40104-016-0085-9

Dervishi, E., Zhang, G., Hailemariam, D., Goldansaz, S. A., Deng, Q., Dunn, S. M., & Ametaj, B. N. (2016). Alterations in innate immunity reactants and carbohydrate and lipid metabolism precede occurrence of metritis in transition dairy cows. *Research in veterinary science*, 104, 30–39. https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2015.11.004

Dervishi, E., Zhang, G., Hailemariam, D., Mandal, R., Wishart, D. S., & Ametaj, B. N. (2018). Urine metabolic fingerprinting can be used to predict the risk of metritis and highlight the pathobiology of the disease in dairy cows. *Metabolomics : Official journal of the Metabolomic Society*, 14(6), 83. https://doi.org/10.1007/s11306-018-1379-z

Díaz, P.U., Rey, F., Gareis, N.C., Notaro, U.S., Matiller, V., Belotti, E.M., … Ortega, H.H. (2018). Altered expression of anti-Müllerian hormone during the early stage of bovine persistent ovarian follicles. *J. Comp. Pathol.*, 158, 22–31. https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2017.10.175

Diker KS. (2005) Sitokinler. In: Diker KS (ed), Ġmmunoloji. 2.Baskı. Ankara, Medisan Yayınevi, s 85-93.

Dinarello C. A. (1989). Interleukin-1 and its biologically related cytokines. *Advances in immunology*, 44, 153–205. https://doi.org/10.1016/s0065-2776(08)60642-2

Dogan, N. U., Kerimoglu, O. S., Karabagli, P., Pekin, A., Yilmaz, S. A., Incesu, F., & Celik, C. (2015). Anti-Müllerian hormone is associated with extrauterine involvement and stage of disease in patients with endometrial cancer. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 35(2), 178–182. https://doi.org/10.3109/01443615.2014.941343

Dohmen, M. J. W., Lohuis, J. A. C. M., Huszenicza, G., Nagy, P., & Gacs, M. (1995). The relationship between bacteriological and clinical findings in cows with subacute/chronic endometritis. *Theriogenology*, *43*(8), 1379-1388. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0093-691X(95)00123-P

Doležel, R. and Kudláč, E. (1992), Chemical and Biochemical Changes in the Uterine

Wall During the Postpartum Period in Cows. *Reproduction in Domestic Animals*, 27: 136-140. https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.1992.tb00717.x

Dong, J., Ji1, B., Jiang, Y., Liu1, K., Guo1, L., Cui1, L., … Li1, J.(2024). Autophagy activation alleviates the LPS-induced inflammatoryresponse in endometrial epithelial cells in dairy cows. *Am J Reprod Immunol*., 91:e13820. https://doi.org/10.1111/aji.13820

Drillich, M., & Wagener, K. (2018). Pathogenesis of uterine diseases in dairy cattle and implications for fertility. *Animal reproduction*, 15(Suppl 1), 879–885. https://doi.org/10.21451/1984-3143-AR2018-0023

Dubuc, J., Duffield, T. F., Leslie, K. E., Walton, J. S., & LeBlanc, S. J. (2010). Definitions and diagnosis of postpartum endometritis in dairy cows. *Journal of dairy science*, 93(11), 5225–5233. https://doi.org/10.3168/jds.2010-3428

Ebersole, J. L., & Cappelli, D. (2000). Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontology* 2000, 23, 19–49. https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2230103.x

Eckersall, D. (2000). Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals. *Revue de Medecine Veterinaire*, *151*, 577-584.

Eckersall, P. D., & Bell, R. (2010). Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Veterinary journal* (London, England : 1997), 185(1), 23–27. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.009

Eckersall, P. D., & Conner, J. G. (1988). Bovine and canine acute phase proteins. *Veterinary research communications*, 12(2-3), 169–178. https://doi.org/10.1007/BF00362798

El-Sheikh Ali, H., Kitahara, G., Nibe, K., & Osawa, T. (2019). Endocrinological characterization of an ovarian sex cord-stromal tumor with a Sertoli cell pattern in a Japanese Black cow. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 54(11), 1501–1504. https://doi.org/10.1111/rda.13556

El-Sheikh Ali, H., Kitahara, G., Nibe, K., Yamaguchi, R., Horii, Y., Zaabel, S., & Osawa, T. (2013). Plasma anti-Müllerian hormone as a biomarker for bovine granulosa-theca cell tumors: comparison with immunoreactive inhibin and ovarian steroid concentrations. *Theriogenology*, 80(8), 940–949. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2013.07.022

El-Sheikh Ali, H., Kitahara, G., Torisu, S., Nibe, K., Kaneko, Y., Hidaka, Y., & Osawa, T. (2015). Evidence of Spontaneous Recovery of Granulosa-Theca Cell Tumour in a Heifer: A Retrospective Report. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 50(4), 696–703. https://doi.org/10.1111/rda.12555

Etherington WG (1984). The postpartum cow: Physiology, uterine involution, and hormonal therapy. *Reproductive Management in Food Animals*, Special Issue,16-21.

Fall, P. J., & Szerlip, H. M. (2005). Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *Journal of intensive care medicine*, 20(5), 255–271. https://doi.org/10.1177/0885066605278644

Feghali, C. A., & Wright, T. M. (1997). Cytokines in acute and chronic inflammation. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, 2, d12–d26. https://doi.org/10.2741/a171

Figueiredo, C. C., Merenda, V. R., de Oliveira, E. B., Lima, F. S., Chebel, R. C., Galvão, K. N., … Bisinotto, R. S. (2021). Failure of clinical cure in dairy cows

treated for metritis is associated with reduced productive and reproductive performance. *Journal of dairy science*, 104(6), 7056–7070. https://doi.org/10.3168/jds.2020-19661

Figueiredo, M. D., Nydam, D. V., Perkins, G. A., Mitchell, H. M., & Divers, T. J. (2006). Prognostic value of plasma L-lactate concentration measured cow-side with a portable clinical analyzer in Holstein dairy cattle with abomasal disorders. *Journal of veterinary internal medicine*, 20(6), 1463–1470. https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[1463:pvoplc]2.0.co;2

Filippi, C. M., & von Herrath, M. G. (2008). IL-10 and the resolution of infections. *The Journal of pathology*, 214(2), 224–230. https://doi.org/10.1002/path.2272

Fischer, C., Drillich, M., Odau, S., Heuwieser, W., Einspanier, R., & Gabler, C. (2010). Selected pro-inflammatory factor transcripts in bovine endometrial epithelial cells are regulated during the oestrous cycle and elevated in case of subclinical or clinical endometritis. *Reproduction, fertility, and development*, 22(5), 818–829. https://doi.org/10.1071/RD09120

Fischer, S., Bauerfeind, R., Czerny, C. P., & Neumann, S. (2016). Serum interleukin-6 as a prognostic marker in neonatal calf diarrhea. *Journal of dairy science*, 99(8), 6563–6571. https://doi.org/10.3168/jds.2015-10740

Foley, C., Chapwanya, A., Callanan, J. J., Whiston, R., Miranda-CasoLuengo, R., Lu, J., … Meade, K. G. (2015). Integrated analysis of the local and systemic changes preceding the development of post-partum cytological endometritis. *BMC genomics*, 16, 811. https://doi.org/10.1186/s12864-015-1967-5

Fournier, T., Medjoubi-N, N., & Porquet, D. (2000). Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochimica et biophysica acta*, 1482(1-2), 157–171. https://doi.org/10.1016/s0167-4838(00)00153-9

Földi, J., Kulcsár, M., Pécsi, A., Huyghe, B., de Sa, C., Lohuis, J. A., … Huszenicza, G. (2006). Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. *Animal reproduction science*, 96(3-4), 265–281. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2006.08.006

Galvao, K. N., & Santos, J. E. P. (2014). Recent advances in the immunology and uterine microbiology of healthy cows and cows that develop uterine disease. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 38(6), 577-588.

Galvão, K. N., Bicalho, R. C., & Jeon, S. J. (2019). Symposium review: The uterine microbiome associated with the development of uterine disease in dairy cows. *Journal of dairy science*, 102(12), 11786–11797. https://doi.org/10.3168/jds.2019-17106

Galvão, K. N., Santos, N. R., Galvão, J. S., & Gilbert, R. O. (2011). Association between endometritis and endometrial cytokine expression in postpartum Holstein cows. *Theriogenology*, 76(2), 290–299. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2011.02.006

Garcia M. (1982). Reproductive functions during the post partum period in the cow. A review of the literature. *Nordisk veterinaermedicin*, 34(7-9), 264–275.

Gard, J. (2016) Bovine Genital Campylobacteriosis - A Review. *Int J Vet Sci Res*., 2(1), 029-031. http://dx.doi.org/10.17352/ijvsr.000011

Ghasemi, F., Gonzalez-Cano, P., Griebel, P. J., & Palmer, C. (2012). Proinflammatory cytokine gene expression in endometrial cytobrush samples harvested from cows with and without subclinical endometritis. *Theriogenology*, 78(7), 1538–1547. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2012.06.022

Gier, H. T., & Marion, G. B. (1968). Uterus of the cow after parturition: involutional changes. *American journal of veterinary research*, 29(1), 83–96.

Gilbert RO**.** (2013). Immune response of the reproductive tract to infectious agents. *Revista Brasileira de Reproduçao Animal, Belo Horizontale* , 37(2), 196-197.

Gilbert, R., Santos, N., Galvão, K., Brittin, S., & Roman, H. (2007). The relationship between postpartum uterine bacterial infection (BI) and subclinical endometritis (SE). *Journal of Dairy Science*, *90*, 469-470.

Godson, D. L., Campos, M., Attah-Poku, S. K., Redmond, M. J., Cordeiro, D. M., Sethi, M. S., Harland, R. J., & Babiuk, L. A. (1996). Serum haptoglobin as an indicator of the acute phase response in bovine respiratory disease. *Veterinary immunology and immunopathology*, 51(3-4), 277–292. https://doi.org/10.1016/0165-2427(95)05520-7

Gomme, P. T., McCann, K. B., & Bertolini, J. (2005). Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions. *Drug discovery today*, 10(4), 267–273. https://doi.org/10.1016/S1359-6446(04)03333-1

Gökce, H. İ., & Bozukluhan, K. (2009). Çiftlik Hayvanlarında Önemli Akut Faz Proteinleri ve Bunların Veteriner Hekimlik Alanındaki Kullanımı. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*(1), 1-14.

Griffin, J. F., Hartigan, P. J., & Nunn, W. R. (1974). Non-specific uterine infection and bovine fertility. I. Infection patterns and endometritis during the first seven weeks post-partum. *Theriogenology*, 1(3), 91–106. https://doi.org/10.1016/0093-691x(74)90052-1

Grooms D. L. (2004). Reproductive consequences of infection with bovine viral diarrhea virus. The Veterinary clinics of North America. *Food animal practice*, 20(1), 5–19. https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2003.11.006

Gruys, E., Obwolo, M.J., & Toussaint, M.J. (1994). Diagnostic significance of the major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry: a review.

Gurcel, L., Abrami, L., Girardin, S., Tschopp, J., & van der Goot, F. G. (2006). Caspase-1 activation of lipid metabolic pathways in response to bacterial pore-forming toxins promotes cell survival. *Cell*, 126(6), 1135–1145. https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.033

Güner İ, Özmen D, Bayındır O. (1997). Sitokinler. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, , 17, 65-74.

Hafez, E.S.E. and Hafez, B. (2000). Folliculogenesis, Egg Maturation, and Ovulation. *In Reproduction in Farm Animals* (eds B. Hafez and E.S.E. Hafez). https://doi.org/10.1002/9781119265306.ch5

Heaps, L. A., Scudder, C. J., Lipscomb, V. J., Steinbach, S. M., Priestnall, S. L., Martineau, … Garden, O. A. (2017). Serum anti-Müllerian hormone concentrations before and after treatment of an ovarian granulosa cell tumour in a cat. *JFMS open reports*, 3(2), 2055116917722701. https://doi.org/10.1177/2055116917722701

Herath, S., Fischer, D. P., Werling, D., Williams, E. J., Lilly, S. T., Dobson, H., … Sheldon, I. M. (2006). Expression and function of Toll-like receptor 4 in the endometrial cells of the uterus. *Endocrinology*, 147(1), 562–570. https://doi.org/10.1210/en.2005-1113

Herath, S., Lilly, S. T., Fischer, D. P., Williams, E. J., Dobson, H., Bryant, C. E., & Sheldon, I. M. (2009). Bacterial lipopolysaccharide induces an endocrine switch from prostaglandin F2alpha to prostaglandin E2 in bovine endometrium.

*Endocrinology*, 150(4), 1912–1920. https://doi.org/10.1210/en.2008-1379

Hirayama, H., Naito, A., Fukuda, S., Fujii, T., Asada, M., Inaba, Y., … Kageyama, S. (2017). Long-term changes in plasma anti-Müllerian hormone concentration and the relationship with superovulatory response in Japanese Black cattle. The *Journal of reproduction and development*, 63(1), 95–100. https://doi.org/10.1262/jrd.2016-019

Hirvonen J. (2000). Acute phase response in dairy cattle. PhD Thesis. University of Helsinki.

Holst, O., Ulmer, A. J., Brade, H., Flad, H. D., & Rietschel, E. T. (1996). Biochemistry and cell biology of bacterial endotoxins. *FEMS immunology and medical microbiology*, 16(2), 83–104. https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.1996.tb00126.x

Hoque, N., Islam, S. S., Saddam, M. J. I., Rafikuzzaman, M., Sikder, M. H., Castellan, D. M., & Kabir, S. M. L. (2023). Investigation of Campylobacter fetus in breeding bulls of private farms in Bangladesh. *Veterinary medicine and science*, 9(1), 417–428. https://doi.org/10.1002/vms3.831

Horadagoda, N. U., Knox, K. M., Gibbs, H. A., Reid, S. W., Horadagoda, A., Edwards, S. E., & Eckersall, P. D. (1999). Acute phase proteins in cattle: discrimination between acute and chronic inflammation. *The Veterinary record*, 144(16), 437–441. https://doi.org/10.1136/vr.144.16.437

Huebers, H. A., & Finch, C. A. (1987). The physiology of transferrin and transferrin receptors. *Physiological reviews*, 67(2), 520–582. https://doi.org/10.1152/physrev.1987.67.2.520

Hussain A. M. (1989). Bovine uterine defense mechanisms: a review. Zentralblatt fur Veterinarmedizin. Reihe B. *Journal of veterinary medicine*. Series B, 36(9), 641–651. https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.1989.tb00657.x

Hussain, A. M., & Daniel, R. C. (1992). Effects of intrauterine infusion of Escherichia coli endotoxin in normal cows and in cows with endometritis induced by experimental infection with Streptococcus agalactiae. *Theriogenology*, 37(4), 791–810. https://doi.org/10.1016/0093-691x(92)90042-p

Huzzey, J. M., Duffield, T. F., LeBlanc, S. J., Veira, D. M., Weary, D. M., & von Keyserlingk, M. A. (2009). Short communication: Haptoglobin as an early indicator of metritis. *Journal of dairy science*, 92(2), 621–625. https://doi.org/10.3168/jds.2008-1526

Huzzey, J. M., Veira, D. M., Weary, D. M., & von Keyserlingk, M. A. (2007). Prepartum behavior and dry matter intake identify dairy cows at risk for metritis. *Journal of dairy science*, 90(7), 3220–3233. https://doi.org/10.3168/jds.2006-807

Ilha, G. F., Rovani, M. T., Gasperin, B. G., Ferreira, R., de Macedo, M. P., Neto, O. A., Duggavathi, R., Bordignon, V., & Gonçalves, P. B. (2016). Regulation of Anti-Müllerian Hormone and Its Receptor Expression around Follicle Deviation in Cattle. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 51(2), 188–194. https://doi.org/10.1111/rda.12662

Ireland, J. J., Smith, G. W., Scheetz, D., Jimenez-Krassel, F., Folger, J. K., Ireland, J., … Evans, A. C. (2011). Does size matter in females? An overview of the impact of the high variation in the ovarian reserve on ovarian function and fertility, utility of anti-Müllerian hormone as a diagnostic marker for fertility and causes of variation in the ovarian reserve in cattle. *Reproduction, fertility, and development*, 23(1), 1–14. https://doi.org/10.1071/RD10226

Ireland, J. L., Scheetz, D., Jimenez-Krassel, F., Themmen, A. P., Ward, F., Lonergan, P., … Ireland, J. J. (2008). Antral follicle count reliably predicts number of morphologically healthy oocytes and follicles in ovaries of young adult cattle. *Biology of reproduction*, 79(6), 1219–1225. https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.071670

Ishikawa, Y., Nakada, K., Hagiwara, K., Kirisawa, R., Iwai, H., Moriyoshi, M., & Sawamukai, Y. (2004). Changes in interleukin-6 concentration in peripheral blood of pre- and post-partum dairy cattle and its relationship to postpartum reproductive diseases. *The Journal of veterinary medical science*, 66(11), 1403–1408. https://doi.org/10.1292/jvms.66.1403

Islam, R., Kumar, H., Nandi, S., & Rai, R. B. (2013). Determination of anti-inflammatory cytokine in periparturient cows for prediction of postpartum reproductive diseases. *Theriogenology*, 79(6), 974–979. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2013.01.018

Jensen, L. E., & Whitehead, A. S. (1998). Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. *The Biochemical journal*, 334 ( Pt 3)(Pt 3), 489–503. https://doi.org/10.1042/bj3340489

Jimenez-Krassel, F., Folger, J. K., Ireland, J. L., Smith, G. W., Hou, X., Davis, J. S., … Ireland, J. J. (2009). Evidence that high variation in ovarian reserves of healthy young adults has a negative impact on the corpus luteum and endometrium during estrous cycles in cattle. *Biology of reproduction*, 80(6), 1272–1281. https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.075093

Jimenez-Krassel, F., Scheetz, D. M., Neuder, L. M., Ireland, J. L., Pursley, J. R., Smith, G. W., … Ireland, J. J. (2015). Concentration of anti-Müllerian hormone in dairy heifers is positively associated with productive herd life. *Journal of dairy science*, 98(5), 3036–3045. https://doi.org/10.3168/jds.2014-8130

Johnston, K., Holcombe, S. J., & Hauptman, J. G. (2007). Plasma lactate as a predictor of colonic viability and survival after 360 degrees volvulus of the ascending colon in horses. *Veterinary surgery* : VS, 36(6), 563–567. https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2007.00305.x

Jones, G. J., Pirson, C., Hewinson, R. G., & Vordermeier, H. M. (2010). Simultaneous measurement of antigen-stimulated interleukin-1 beta and gamma interferon production enhances test sensitivity for the detection of Mycobacterium bovis infection in cattle. *Clinical and vaccine immunology* : CVI, 17(12), 1946–1951. https://doi.org/10.1128/CVI.00377-10

Kamiyama, S., Teruya, Y., Nohara, M., & Kanazawa, K. (2004). Bacterial endotoxin in the endometrium and its clinical significance in reproduction. *Fertility and sterility*, 82(4), 805. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.06.030

Kann, R. K., Seddon, J. M., Henning, J., & Meers, J. (2012). Acute phase proteins in healthy and sick cats. *Research in veterinary science*, 93(2), 649–654. https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2011.11.007

Kaplan, J., Jordan, I., & Sturrock, A. (1991). Regulation of the transferrin-independent iron transport system in cultured cells. *The Journal of biological chemistry*, 266(5), 2997–3004.

Karstrup, C. C., Agerholm, J. S., Jensen, T. K., Swaro, L. R. V., Klitgaard, K., Rasmussen, E. L., … Pedersen, H. G. (2017). Presence and localization of bacteria in the bovine endometrium postpartum using fluorescence in situ hybridization. *Theriogenology*, 92, 167–175.

https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.01.026
Kasimanickam, R. K., Kasimanickam, V. R., Olsen, J. R., Jeffress, E. J., Moore, D. A., & Kastelic, J. P. (2013). Associations among serum pro- and anti-inflammatory cytokines, metabolic mediators, body condition, and uterine disease in postpartum dairy cows. *Reproductive biology and endocrinology* : RB&E, 11, 103. https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-103
Kasimanickam, R., Duffield, T. F., Foster, R. A., Gartley, C. J., Leslie, K. E., Walton, J. S., & Johnson, W. H. (2004). Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, 62(1-2), 9–23. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2003.03.001
Kauma S. W. (2000). Cytokines in implantation. *Journal of reproduction and fertility*. Supplement, 55, 31–42.
Kawashima, C., Kaneko, E., Amaya Montoya, C., Matsui, M., Yamagishi, N., Matsunaga, N., … Miyamoto, A. (2006). Relationship between the first ovulation within three weeks postpartum and subsequent ovarian cycles and fertility in high producing dairy cows. *The Journal of reproduction and development*, 52(4), 479–486. https://doi.org/10.1262/jrd.18003
Kaya D. (2014) İneklerde Kronik Endometritis Olgularında Lotagen®, Eucacomp® ve PGF2a Uygulamalarının Fertilite Parametreleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2008, 121.
Kim, I. H., Kang, H. G., Jeong, J. K., Hur, T. Y., & Jung, Y. H. Inflammatory cytokine concentrations in uterine flush and serum samples from dairy cows with clinical or subclinical endometritis. *Theriogenology*, 82(3), 427–432. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2014.04.022
Kim, I. H., Na, K. J., & Yang, M. P. (2005). Immune responses during the peripartum period in dairy cows with postpartum endometritis. *The Journal of reproduction and development*, 51(6), 757–764. https://doi.org/10.1262/jrd.17036
Kim, S. M., Kim, Y. O., Lee, M. K., Chung, Y. J., Jeung, I. C., Kim, M. R., & Kim, J. H. (2019). Müllerian inhibiting substance/anti-Müllerian hormone type II receptor protein and mRNA expression in the healthy and cancerous endometria. *Oncology letters*, 17(1), 532–538. https://doi.org/10.3892/ol.2018.9565
Kitahara, G., Nambo, Y., El-Sheikh Ali, H., Kajisa, M., Tani, M., Nibe, K., & Kamimura, S. (2012). Anti-Müllerian hormone profiles as a novel biomarker to diagnose granulosa-theca cell tumors in cattle. *The Journal of reproduction and development*, 58(1), 98–104. https://doi.org/10.1262/jrd.11-101t
Knickerbocker, J.J., Drost, M., Thatcher, W.W. (1986). Endocrin patterns during the initiation of puberty, the estrous cycle, pregnancy and parturition in cattle. *In: Current Theraphy ın Large Animal Theriogenology*. Ed.: David A. Morrow, W.B. Saunders Company: Philadelphia, p.:117-125.
Koca, D., Nak, Y., Sendag, S., Nak, D., Turgut, A. O., Avcılar, T., … Wehrend, A. (2024). Anti-Müllerian hormone: A novel biomarker for detecting bovine freemartinism. *Reproduction in Domestic Animals*, 59, e14542. https://doi.org/10.1111/rda.14542
Kutzer, P., Schulze, C., Engelhardt, A., Wieler, L. H., & Nordhoff, M. (2008). Helcococcus ovis, an emerging pathogen in bovine valvular endocarditis. *Journal of clinical microbiology*, 46(10), 3291–3295. https://doi.org/10.1128/JCM.00867-08

Kvidera, S. K., Horst, E. A., Abuajamieh, M., Mayorga, E. J., Fernandez, M. V., & Baumgard, L. H. (2017). Glucose requirements of an activated immune system in lactating Holstein cows. *Journal of dairy science*, 100(3), 2360–2374. https://doi.org/10.3168/jds.2016-12001

La Marca, A., Sighinolfi, G., Radi, D., Argento, C., Baraldi, E., Artenisio, A. C., … Volpe, A. (2010). Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human reproduction update*, 16(2), 113–130. https://doi.org/10.1093/humupd/dmp036

Laguardia-Nascimento, M., Branco, K. M., Gasparini, M. R., Giannattasio-Ferraz, S., Leite, L. R., Araujo, F. M., … Barbosa-Stancioli, E. F. (2015). Vaginal Microbiome Characterization of Nellore Cattle Using Metagenomic Analysis. *PloS one*, 10(11), e0143294. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143294

LeBlanc S. J. (2023). Relationship of peripartum inflammation with reproductive health in dairy cows. *JDS communications*, 4(3), 230–234. https://doi.org/10.3168/jdsc.2022-0328

LeBlanc S. J. (2023). Review: Postpartum reproductive disease and fertility in dairy cows. *Animal : an international journal of animal bioscience*, 17 Suppl 1, 100781. https://doi.org/10.1016/j.animal.2023.100781

LeBlanc, S. J., Duffield, T. F., Leslie, K. E., Bateman, K. G., Keefe, G. P., Walton, J. S., & Johnson, W. H. (2002). Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. *Journal of dairy science*, 85(9), 2223–2236. https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74302-6

LeBlanc, S. J., Osawa, T., & Dubuc, J. (2011). Reproductive tract defense and disease in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, 76(9), 1610–1618. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2011.07.017

Lecchi, C., Dilda, F., Sartorelli, P., & Ceciliani, F. (2012). Widespread expression of SAA and Hp RNA in bovine tissues after evaluation of suitable reference genes. *Veterinary immunology and immunopathology*, 145(1-2), 556–562. https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.12.017

Ledgard, A. M., Smolenski, G. A., Henderson, H., & Lee, R. S. (2015). Influence of pathogenic bacteria species present in the postpartum bovine uterus on proteome profiles. *Reproduction, fertility, and development*, 27(2), 395–406. https://doi.org/10.1071/RD13144

Lee, W. C., Hsiao, H. C., Wu, Y. L., Lin, J. H., Lee, Y. P., Fung, H. P., … Chu, R. M. (2003). Serum C-reactive protein in dairy herds. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire*, 67(2), 102–107.

Leslie K. E. (1983). The events of normal and abnormal postpartum reproductive endocrinology and uterine involution in dairy cows: a review. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 24(3), 67–71.

Lewis GS. (1997). Symposium: Health problems of postpartum cows. *Journals Dairy Science*.; 80: 984-994.

Liao, X. P., She, Y. X., Shi, C. R., & Li, M. (1995). Changes in body fluid markers in intestinal ischemia. *Journal of pediatric surgery*, 30(10), 1412–1415. https://doi.org/10.1016/0022-3468(95)90394-1

Lin, Y., Yang, H., Ahmad, M. J., Yang, Y., Yang, W., Riaz, H., … Hua, G. (2021). Postpartum Uterine Involution and Embryonic Development Pattern in Chinese Holstein Dairy Cows. *Frontiers in veterinary science*, 7, 604729.

https://doi.org/10.3389/fvets.2020.604729
Llewellyn, S., Fitzpatrick, R., Kenny, D. A., Patton, J., & Wathes, D. C. (2008). Endometrial expression of the insulin-like growth factor system during uterine involution in the postpartum dairy cow. *Domestic animal endocrinology*, 34(4), 391–402. https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2007.11.003
Løvstad R. A. (2006). A kinetic study on the phenothiazine dependent oxidation of NADH by bovine ceruloplasmin. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*, 19(1), 1–5. https://doi.org/10.1007/s10534-005-2627-z
Mack, D. R., McDonald, T. L., Larson, M. A., Wei, S., & Weber, A. (2003). The conserved TFLK motif of mammary-associated serum amyloid A3 is responsible for up-regulation of intestinal MUC3 mucin expression in vitro. *Pediatric research*, 53(1), 137–142. https://doi.org/10.1203/00006450-200301000-00023
Manimaran, A., Kumaresan, A., Jeyakumar, S., Mohanty, T. K., Sejian, V., Kumar, N., … Das, D. N. (2016). Potential of acute phase proteins as predictor of postpartum uterine infections during transition period and its regulatory mechanism in dairy cattle. *Veterinary world*, 9(1), 91–100. https://doi.org/10.14202/vetworld.2016.91-100
Martin K.A., Henderson J., & Brewer M.T. (2021). Bovine Trichomonosis Cases in the United States 2015–2019. *Frontiers in Veterinary Science*, 8: 1-9. https://doi.org/10.3389/fvets.2021.692199
Matzinger P. (2002). The danger model: a renewed sense of self. *Science* (New York, N.Y.), 296(5566), 301–305. https://doi.org/10.1126/science.1071059
McGee, E. A., & Hsueh, A. J. (2000). Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocrine reviews*, 21(2), 200–214. https://doi.org/10.1210/edrv.21.2.0394
McNeela, E. A., Burke, A., Neill, D. R., Baxter, C., Fernandes, V. E., Ferreira, D., … Lavelle, E. C. (2010). Pneumolysin activates the NLRP3 inflammasome and promotes proinflammatory cytokines independently of TLR4. *PLoS pathogens*, 6(11), e1001191. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001191
Miller, A. N., Williams, E. J., Sibley, K., Herath, S., Lane, E. A., Fishwick, J., … Sheldon, I. M. (2007). The effects of Arcanobacterium pyogenes on endometrial function in vitro, and on uterine and ovarian function in vivo. *Theriogenology*, 68(7), 972–980. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2007.07.013
Mitchell, G. B., Albright, B. N., & Caswell, J. L. (2003). Effect of interleukin-8 and granulocyte colony-stimulating factor on priming and activation of bovine neutrophils. *Infection and immunity*, 71(4), 1643–1649. https://doi.org/10.1128/IAI.71.4.1643-1649.2003
Mohammed Ahmed Elmetwally (2018) Uterine Involution and Ovarian Activity in Postpartum Holstein Dairy Cows. A Review . *Journal of Veterinary Healthcare* - 1(4):29-40. https://doi.org/10.14302/issn.2575-1212.jvhc-18-2447
Mold, C., Rodriguez, W., Rodic-Polic, B., & Du Clos, T. W. (2002). C-reactive protein mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with Fc gamma R. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 169(12), 7019–7025. https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.12.7019
Molinari,P.C.C., Davidson, B.D., Laporta, J., Dahl, G.E., Sheldon, I.M., Bromfield, J.J . (2022). Prepartum heat stress in dairy cows increases postpartum inflammatory responses in blood of lactating dairy cows. *J. Dairy Sci*., 106,1464 - 147. https://doi.org/10.3168/jds.2022-22405

Momcilovic, D., Archbald, L. F., Walters, A., Tran, T., Kelbert, D., Risco, C., & Thatcher, W. W. (1998). Reproductive performance of lactating dairy cows treated with gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and/or prostaglandin F2a (PGF2a) for synchronization of estrus and ovulation. *Theriogenology*, 50(7), 1131–1139. https://doi.org/10.1016/s0093-691x(98)00214-3

Monge, A., Elvira, L., Gonzalez, J. V., Astiz, S., & Wellenberg, G. J. (2006). Bovine herpesvirus 4-associated postpartum metritis in a Spanish dairy herd. *Research in veterinary science*, 80(1), 120–125. https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2005.04.001

Monniaux D, Clemente, N, Touze, J.L., Belville, C., Rico, C., Bontoux, M., … Fabre, S. (2008). Intrafolicular steroids and anti-müllerian hormone during normal and cystic ovarian follicular development in the cow. *Biology of reproduction*, 79, 387-396. https://doi.org/10.1095/biolreprod.107.065847

Monniaux, D., Drouilhet, L., Rico, C., Estienne, A., Jarrier, P., Touzé, J. L., … Fabre, S. (2012). Regulation of anti-Müllerian hormone production in domestic animals. *Reproduction, fertility, and development*, 25(1), 1–16. https://doi.org/10.1071/RD12270

Moore, D. F., Rosenfeld, M. R., Gribbon, P. M., Winlove, C. P., & Tsai, C. M. (1997). Alpha-1-acid (AAG, orosomucoid) glycoprotein: interaction with bacterial lipopolysaccharide and protection from sepsis. *Inflammation*, 21(1), 69–82. https://doi.org/10.1023/a:1027342909423

Moore, J. N., Owen, R. R., & Lumsden, J. H. (1976). Clinical evaluation of blood lactate levels in equine colic. *Equine veterinary journal*, 8(2), 49–54. https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1976.tb03289.x

Moresco, E. M., LaVine, D., & Beutler, B. (2011). Toll-like receptors. *Current biology* : CB, 21(13), R488–R493. https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.05.039

Morimatsu, M., Syuto, B., Shimada, N., Fujinaga, T., Yamamoto, S., Saito, M., & Naiki, M. (1991). Isolation and characterization of bovine haptoglobin from acute phase sera. *The Journal of biological chemistry*, 266(18), 11833–11837.

Moser, M., Pfister, H., Bruckmaier, R. M., Rehage, J., & Blum, J. W. (1994). Blood serum transferrin concentration in cattle in various physiological states, in veal calves fed different amounts of iron, and in cattle affected by infectious and non-infectious diseases. *Zentralblatt fur Veterinarmedizin. Reihe* A, 41(6), 413–420. https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.1994.tb00108.x

Mossa, F., & Ireland, J. J. (2019). Physiology and endocrinology symposium: Anti-Müllerian hormone: a biomarker for the ovarian reserve, ovarian function, and fertility in dairy cows. *Journal of animal science*, 97(4), 1446–1455. https://doi.org/10.1093/jas/skz022

Mossa, F., Carter, F., Walsh, S. W., Kenny, D. A., Smith, G. W., Ireland, J. L., … Evans, A. C. (2013). Maternal undernutrition in cows impairs ovarian and cardiovascular systems in their offspring. *Biology of reproduction*, 88(4), 92. https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.107235

Mossa, F., Jimenez-Krassel, F., Scheetz, D., Weber-Nielsen, M., Evans, A. C. O., & Ireland, J. J. (2017). Anti-Müllerian Hormone (AMH) and fertility management in agricultural species. *Reproduction* (Cambridge, England), 154(1), R1–R11. https://doi.org/10.1530/REP-17-0104

Mshelia, G. D., Amin, J. D., Woldehiwet, Z., Murray, R. D., & Egwu, G. O. (2010). Epidemiology of bovine venereal campylobacteriosis: geographic distribution and recent advances in molecular diagnostic techniques. *Reproduction in domestic*

*animals = Zuchthygiene*, 45(5), e221–e230. https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2009.01546.x

Murata, H., Shimada, N., & Yoshioka, M. (2004). Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Veterinary journal* (London, England : 1997), 168(1), 28–40. https://doi.org/10.1016/S1090-0233(03)00119-9

Murtaugh, M. P., Baarsch, M. J., Zhou, Y., Scamurra, R. W., & Lin, G. (1996). Inflammatory cytokines in animal health and disease. *Veterinary immunology and immunopathology*, 54(1-4), 45–55. https://doi.org/10.1016/s0165-2427(96)05698-x

Nagaraja, T. G., & Lechtenberg, K. F. (2007). Liver abscesses in feedlot cattle. The Veterinary clinics of North America. *Food animal practice*, 23(2), 351–ix. https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2007.05.002

Nasrin Ferdousy, R., Kereilwe, O., & Kadokawa, H. (2020). Anti-Müllerian hormone is expressed and secreted by bovine oviductal and endometrial epithelial cells. *Animal science journal = Nihon chikusan Gakkaiho*, 91(1), e13456. https://doi.org/10.1111/asj.13456

Niewold TA., Tousaint MJM., & Gruys E. (2003). Monitoring health by acute phase proteins Fourth Europan Colloquim on acute phase proteins; 57-67, *Segova*, İspanya

Noakes D. (2009). The puerperium. In: Noakes DE Parkinson TJ, England GCW. (Eds.). *Veterinary Reproduction & Obstetrics*. (pp 194-205). 9. Edition, USA: Saunders, Elsevier.

Noakes DE (2001). The Puerperium And The Care Of The Newborn In: Noakes DE Parkinson TJ, England GCW (Eds). *Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics* (pp 189-204) 8th ed., Londan, W. B. Saunders Company.

Nukina, H., Sudo, N., Aiba, Y., Oyama, N., Koga, Y., & Kubo, C. (2001). Restraint stress elevates the plasma interleukin-6 levels in germ-free mice. *Journal of neuroimmunology*, 115(1-2), 46–52. https://doi.org/10.1016/s0165-5728(01)00260-0

Okano, A., & Tomizuka, T. (1987). Ultrasonic observation of postpartum uterine involution in the cow. *Theriogenology*, 27(2), 369–376. https://doi.org/10.1016/0093-691x(87)90225-1

Okawa, H., Monniaux, D., Mizokami, C., Fujikura, A., Takano, T., Sato, S., … Takagi, M. (2021). Association between Anti-Müllerian Hormone Concentration and Inflammation Markers in Serum during the Peripartum Period in Dairy Cows. *Animals: an open access journal from MDPI*, 11(5), 1241. https://doi.org/10.3390/ani11051241

Olson, J. D., Ball, L., Mortimer, R. G., Farin, P. W., Adney, W. S., & Huffman, E. M. (1984). Aspects of bacteriology and endocrinology of cows with pyometra and retained fetal membranes. *American journal of veterinary research*, 45(11), 2251–2255.

Olson, N. C., Hellyer, P. W., & Dodam, J. R. (1995). Mediators and vascular effects in response to endotoxin. *The British veterinary journal*, 151(5), 489–522. https://doi.org/10.1016/s0007-1935(05)80023-5

Ordell, A., Unnerstad, H., Nyman, A.-K., Gustafsson, H., & Båge, R. (2016). A longitudinal cohort study of acute puerperal metritis cases in Swedish dairy cows. *Acta Veterinaria Scandinavica*, *58*. https://doi.org/10.1186/s13028-016-0257-9

Öcal H & Kalkan C. (2012). Puerperal dönem fizyolojisi. In: Semecan A, Kaymaz M,

Fındık M, Rişvanlı A, Köker A (Eds). *Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji*. 1. Baskı.(s. 313-343) Malatya, Medipres Yayınevi,

Öcal H. (2007). Puerperal dönem ve sorunları, In: Alacam E. (Editör), *Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilte*, 6. Baskı, (s. 213-218) Ankara, Medisan Yayınevi.

Paiano, R. B., Moreno, L. Z., Gomes, V. T. M., Parra, B. M., Barbosa, M. R., Sato, M. I. Z., … Moreno, A. M. (2022). Assessment of the main pathogens associated with clinical and subclinical endometritis in cows by culture and MALDI-TOF mass spectrometry identification. *Journal of Dairy Science*, *105*(4), 3367-3376. https://doi.org/https://doi.org/10.3168/jds.2021-20642

Paisley, L. G., Mickelsen, W. D., & Anderson, P. B. (1986). Mechanisms and therapy for retained fetal membranes and uterine infections of cows: A review. *Theriogenology*, 25(3), 353–381. https://doi.org/10.1016/0093-691x(86)90045-2

Palmer, C. (2003). Postpartum metritis in cattle: a review of the condition and the treatment.

Parkison T. (2001). Specific infectious disease causing infertility in cattle. In: Noakes DE, Parkinson TJ, England GCV. (Editors). *Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics* 8th Edition, (pp. 473-509), London: W.B. Saunders:

Pascottini, O. B., Leroy, J. L. M. R., & Opsomer, G. (2020). Metabolic Stress in the Transition Period of Dairy Cows: Focusing on the Prepartum Period. *Animals: an open access journal from MDPI*, 10(8), 1419. https://doi.org/10.3390/ani10081419

Pellatt, L., Rice, S., Dilaver, N., Heshri, A., Galea, R., Brincat, M., … Mason, H. D. (2011). Anti-Müllerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone in human granulosa cells. *Fertility and sterility*, 96(5), 1246–51.e1. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.08.015

Peter, S., Michel, G., Hahn, A., Ibrahim, M., Lubke-Becker, A., Jung, M., … Gabler, C. (2015). Puerperal influence of bovine uterine health status on the mRNA expression of pro-inflammatory factors. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*, 66(3), 449–462.

Petersen, H. H., Nielsen, J. P., & Heegaard, P. M. (2004). Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Veterinary research*, 35(2), 163–187. https://doi.org/10.1051/vetres:2004002

Pfeiffer, K. E., Jury, L. J., & Larson, J. E. (2014). Determination of anti-Müllerian hormone at estrus during a synchronized and a natural bovine estrous cycle. *Domestic animal endocrinology*, 46, 58–64. https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2013.05.004

Piersanti, R. L., & Bromfield, J. J. (2019). The Consequence of Postpartum Uterine Disease on Dairy Cow Fertility: AN354, 3/2019. EDIS, 2019(2).

Pomeroy, B., Sipka, A., Hussen, J., Eger, M., Schukken, Y., & Schuberth, H. J. (2017). Counts of bovine monocyte subsets prior to calving are predictive for postpartum occurrence of mastitis and metritis. *Veterinary research*, 48(1), 13. https://doi.org/10.1186/s13567-017-0415-8

Poole, D. H., Ocón-Grove, O. M., & Johnson, A. L. (2016). Anti-Müllerian hormone (AMH) receptor type II expression and AMH activity in bovine granulosa cells. *Theriogenology*, 86(5), 1353–1360. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.04.078

Promberger, R., & Ott, J. (2017). Anti-Mullerian hormone as a parameter for

endometrial trauma in Asherman syndrome: A retrospective data analysis. *Reproductive biology*, 17(2), 151–153. https://doi.org/10.1016/j.repbio.2017.03.005

Pyörälä S. (2003). Indicators of inflammation in the diagnosis of mastitis. *Veterinary research*, 34(5), 565–578. https://doi.org/10.1051/vetres:2003026

Qi, M., Jiang, Q., Yang, S., Zhang, C., Liu, J., Liu, W., … Jin, Y. (2022). The endoplasmic reticulum stress-mediated unfolded protein response protects against infection of goat endometrial epithelial cells by Trueperella pyogenes via autophagy. *Virulence*, 13(1), 122–136. https://doi.org/10.1080/21505594.2021.2021630

Qi1 M., Liu J., Jiang Q., Niu H., Wang X., Zhou D., Lin P.,… Jin Y. (2021). Trueperella pyogenes pyolysin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response in endometrium stromal cells via autophagyand ATF6-dependent mechanism. *Sociedade Brasileira de Microbiologia*, 52:939–952. https://doi.org/10.1007/s42770-021-00422-5

Revelly, J. P., Tappy, L., Martinez, A., Bollmann, M., Cayeux, M. C., Berger, M. M., & Chioléro, R. L. (2005). Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Critical care medicine*, 33(10), 2235–2240. https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000181525.99295.8f

Rial, C., Laplacette, A., Caixeta, L., Florentino, C., Peña-Mosca, F., & Giordano, J. O. (2023). Metritis and clinical mastitis events in lactating dairy cows were associated with altered patterns of rumination, physical activity, and lying behavior monitored by an ear-attached sensor. *Journal of dairy science*, 106(12), 9345–9365. https://doi.org/10.3168/jds.2022-23157

Ribeiro, E. S., Bisinotto, R. S., Lima, F. S., Greco, L. F., Morrison, A., Kumar, A., … Santos, J. E. (2014). Plasma anti-Müllerian hormone in adult dairy cows and associations with fertility. *Journal of dairy science*, 97(11), 6888–6900. https://doi.org/10.3168/jds.2014-7908

Rico, C., Fabre, S., Médigue, C., Di Clemente, N., Clément, F., Bontoux, M., … Monniaux D. (2009). Anti-müllerian hormone is an endocrine marker of ovarian gonadotropin responsive follicles and can help to predict superovulatory responses in the cow. *Biology of Reproduction*, 80, 50-59. https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.072157

Rico, C., Medigue, C., Fabre, S., Jarrier, M., Bontoux, M., Clément, F., Monniaux, D. (2011). Regulation of anti-müllerian hormone production in the cow: a multiscale study at endocrine, ovarian, follicular and granüloza cell levels. *Biology of Reproduction*. 84(3): 560–571. https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.088187

Risalde, M. A., Molina, V., Sánchez-Cordón, P. J., Pedrera, M., Panadero, R., Romero-Palomo, F., & Gómez-Villamandos, J. C. (2011). Response of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in calves with subclinical bovine viral diarrhea challenged with bovine herpesvirus-1. *Veterinary immunology and immunopathology*, 144(1-2), 135–143. https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.07.022

Risco, C. A., Drost, M., Thatcher, W. W., Savio, J., & Thatcher, M. J. (1994). Effects of calving-related disorders on prostaglandin, calcium, ovarian activity and uterine involution in postrartum dairy cows. *Theriogenology*, 42(1), 183–203. https://doi.org/10.1016/0093-691x(94)90675-9

Rizzo, A., Gazza, C., Silvestre, A., Maresca, L., & Sciorsci, R. L. (2018). Scopolamine

for uterine involution of dairy cows. *Theriogenology*, 122, 35–40. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2018.08.025

Roach, D. R., Bean, A. G., Demangel, C., France, M. P., Briscoe, H., & Britton, W. J. (2002). TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 168(9), 4620–4627. https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.9.4620

Roberts SJ. (1986). Veterinary obstetrics and genital diseases. In: S.J. Roberts editor, 3rd Ed, (pp. 381-359) NY, Woodstock.

Roche J. F. (2006). The effect of nutritional management of the dairy cow on reproductive efficiency. *Animal reproduction science*, 96(3-4), 282–296. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2006.08.007

Rubel, C., Fernández, G. C., Dran, G., Bompadre, M. B., Isturiz, M. A., & Palermo, M. S. (2001). Fibrinogen promotes neutrophil activation and delays apoptosis. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 166(3), 2002–2010. https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.3.2002

Ruder, C. A., Sasser, R. G., Williams, R. J., Ely, J. K., Bull, R. C., & Butler, J. E. (1981). Uterine infections in the postpartum cow: II. Possible synergistic effect of Fusobacteriumnecrophorum and Corynebacteriumpyogenes. *Theriogenology*, *15*(6), 573-580. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0093-691X(81)90060-1

Sabuncu, A., Evkuran Dal, G., Enginler, S., Kocak, O., & Arıcı, R. (2019). Association of Anti-Müllerian Hormone concentrations between the pregnancy rates and pregnancy continuity of cows in different age groups. *Veterinární Medicína*, *64*, 302-308. https://doi.org/10.17221/168/2018-VETMED

Saco, Y., & Bassols, A. (2023). Acute phase proteins in cattle and swine: A review. *Veterinary clinical pathology*, 52 Suppl 1, 50–63. https://doi.org/10.1111/vcp.13220

Samanta, A. K., Oppenheim, J. J., & Matsushima, K. (1990). Interleukin 8 (monocyte-derived neutrophil chemotactic factor) dynamically regulates its own receptor expression on human neutrophils. *The Journal of biological chemistry*, 265(1), 183–189.

Sato, R., Koyama, S., Yasukawa, M., Inoue, T., Matsumura, T., Kanazawa, A., … Miura, R. (2022). Evaluation of Prolonged Endometrial Inflammation Associated with the Periparturient Metabolic State in Dairy Cows. *Animals : an open access journal from MDPI*, 12(23), 3401. https://doi.org/10.3390/ani12233401.

Schmidt, E. M. S., & Eckersall, D. (2015). Acute phase proteins as markers of infectious diseases in small animals. *Acta Veterinaria*, *65*, 149-161. https://doi.org/10.1515/acve-2015-0013

Schmitt, R., Pieper, L., Gonzalez-Grajales, L. A., Swinkels, J., Gelfert, C. C., & Staufenbiel, R. (2021). Evaluation of different acute-phase proteins for herd health diagnostics in early postpartum Holstein Friesian dairy cows. *The Journal of dairy research*, 88(1), 33–37. https://doi.org/10.1017/S0022029921000078

Schroder, K., & Tschopp, J. (2010). The inflammasomes. Cell, 140(6), 821–832. https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.040

Schwarzmann, L., Marchand, A., Knutti, B., Bruckmaier, R., Bollwein, H., & Scarlet, D. (2023). Effects of postpartum diseases on antral follicle count and serum concentration of Anti-Müllerian hormone in dairy cows. *Animal reproduction science*, 255, 107291. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2023.107291

Seals, R. C., Matamoros, I., & Lewis, G. S. (2002). Relationship between postpartum changes in 13, 14-dihydro-15-keto-PGF2alpha concentrations in Holstein cows and their susceptibility to endometritis. *Journal of animal science*, 80(4), 1068–1073. https://doi.org/10.2527/2002.8041068x

Sendag, S., Alan, M., Eski, F., Uslu, S., Uslu, B. A., & Wehrend, A. (2016). Postpartum uterus involution observed by real-time ultrasound scanning and vaginal cytology in Van cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 18(12), 954–958. https://doi.org/10.1177/1098612X15598546

Sewell WA. (1992). Basic principles and clinical applications interferons and cytokines. 2nd. International congress on cytokines; 21:38-4.

Sharma, A., Singh, M., Sharma, A., & Kumar, P. (2018). Effect of BCS and parity on uterine involution, ovarian rebound and various fertility parameters in postpartum dairy cows. *The Indian journal of animal sciences*, *88*, 526-529. https://doi.org/10.56093/ijans.v88i5.79936

Sheldon I. M. (2004). The postpartum uterus. The Veterinary clinics of North America. *Food animal practice*, 20(3), 569–591. https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2004.06.008

Sheldon IM & Owens SE., (2017). Postpartum uterine infection and endometritis in dairy cattle, *Anim. Reprod.*, 14(3), 622-629 (Proceedings of the 33rd Annual Scientific Meeting of the European Embryo Transfer Association (AETE); Bath, United Kingdom, September 8th and 9th, 2017. https://doi.org/10.21451/1984-3143-AR1006

Sheldon, I. M. (2020). Diagnosing postpartum endometritis in dairy cattle. *The Veterinary Record*, 186(3), 88.

Sheldon, I. M., & Dobson, H. (2004). Postpartum uterine health in cattle. *Animal reproduction science*, 82-83, 295–306. https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2004.04.006

Sheldon, I. M., Cronin, J. G., & Bromfield, J. J. (2019). Tolerance and Innate Immunity Shape the Development of Postpartum Uterine Disease and the Impact of Endometritis in Dairy Cattle. *Annual review of animal biosciences*, 7, 361–384. https://doi.org/10.1146/annurev-animal-020518-115227

Sheldon, I. M., Cronin, J. G., Healey, G. D., Gabler, C., Heuwieser, W., Streyl, D., … Dobson, H. (2014). Innate immunity and inflammation of the bovine female reproductive tract in health and disease. *Reproduction* (Cambridge, England), 148(3), R41–R51. https://doi.org/10.1530/REP-14-0163

Sheldon, I. M., Cronin, J. G., Pospiech, M., & Turner, M. L. (2018). Symposium review: Mechanisms linking metabolic stress with innate immunity in the endometrium. *Journal of dairy science*, 101(4), 3655-3664.

Sheldon, I. M., Cronin, J., Goetze, L., Donofrio, G., & Schuberth, H. J. (2009). Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. *Biology of reproduction*, 81(6), 1025–1032. https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.077370

Sheldon, I. M., Lewis, G. S., LeBlanc, S., & Gilbert, R. O. (2006). Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*, 65(8), 1516–1530. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2005.08.021

Sheldon, I. M., Molinari, P. C. C., Ormsby, T. J. R., & Bromfield, J. J. (2020). Preventing postpartum uterine disease in dairy cattle depends on avoiding, tolerating and resisting pathogenic bacteria. *Theriogenology*, 150, 158–165. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.01.017

Sheldon, I. M., Noakes, D. E., & Dobson, H. (2000). The influence of ovarian activity and uterine involution determined by ultrasonography on subsequent reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology*, 54(3), 409–419. https://doi.org/10.1016/s0093-691x(00)00358-7

Sheldon, I. M., Noakes, D. E., Rycroft, A. N., & Dobson, H. (2002). Effect of postpartum manual examination of the vagina on uterine bacterial contamination in cows. *The Veterinary record*, 151(18), 531–534. https://doi.org/10.1136/vr.151.18.531

Sheldon, I. M., Noakes, D. E., Rycroft, A., & Dobson, H. (2001). Acute phase protein responses to uterine bacterial contamination in cattle after calving. *The Veterinary record*, 148(6), 172–175. https://doi.org/10.1136/vr.148.6.172

Sheldon, I. M., Williams, E. J., Miller, A. N., Nash, D. M., & Herath, S. (2008). Uterine diseases in cattle after parturition. *Veterinary journal* (London, England : 1997), 176(1), 115–121. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.12.031

Sica, A., Matsushima, K., Van Damme, J., Wang, J. M., Polentarutti, N., Dejana, E., Colotta, F., & Mantovani, A. (1990). IL-1 transcriptionally activates the neutrophil chemotactic factor/IL-8 gene in endothelial cells. *Immunology*, 69(4), 548–553.

Signorile, P. G., Petraglia, F., & Baldi, A. (2014). Anti-mullerian hormone is expressed by endometriosis tissues and induces cell cycle arrest and apoptosis in endometriosis cells. *Journal of experimental & clinical cancer research* : CR, 33(1), 46. https://doi.org/10.1186/1756-9966-33-46

Silverman LM & Christenson RH., (1994). Aminoacid and proteins. Tietz Textbook of Clinical Chemistry (second edition), Edited by Burtis CA, Ashwood ER, Saunders Company, Philedelphia.

Singh, J., Murray, R. D., Mshelia, G., & Woldehiwet, Z. (2008). The immune status of the bovine uterus during the peripartum period. *Veterinary journal* (London, England : 1997), 175(3), 301–309. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.02.003

Skinner, J. G., Brown, R. A., & Roberts, L. (1991). Bovine haptoglobin response in clinically defined field conditions. *The Veterinary record*, 128(7), 147–149. https://doi.org/10.1136/vr.128.7.147

Slama, H., Vaillancourt, D., & Goff, A. K. (1991). Pathophysiology of the puerperal period: Relationship between prostaglandin E2 (PGE2) and uterine involution in the cow. *Theriogenology*, *36*(6), 1071-1090. https://doi.org/10.1016/0093-691X(91)90332-8

Smith, B. I., Donovan, G. A., Risco, C. A., Young, C. R., & Stanker, L. H. (1998). Serum haptoglobin concentrations in Holstein dairy cattle with toxic puerperal metritis. *The Veterinary record*, 142(4), 83–85. https://doi.org/10.1136/vr.142.4.83

Sonam, K., Promod, K., Chacko, L., Bipin, K. C., & John, L. (2020). A study on the factors influencing resumption of postpartum ovarian activity in crossbred cows.

Souza, A. H., Carvalho, P. D., Rozner, A. E., Vieira, L. M., Hackbart, K. S., Bender, R. W., … Wiltbank, M. C. (2015). Relationship between circulating anti-Müllerian hormone (AMH) and superovulatory response of high-producing dairy cows. *Journal of dairy science*, 98(1), 169–178. https://doi.org/10.3168/jds.2014-8182

Stossel, T. P. (1977). Phagocytosis. Clinical disorders of recognition and ingestion. *The American Journal of Pathology*, 88(3), 741.

Succu, S., Sale, S., Ghirello, G., Ireland, J. J., Evans, A. C. O., Atzori, A. S., & Mossa, F. (2020). Exposure of dairy cows to high environmental temperatures and their lactation status impairs establishment of the ovarian reserve in their offspring. *Journal of dairy science*, 103(12), 11957–11969. https://doi.org/10.3168/jds.2020-18678

Swangchan-Uthai, T., Chen, Q., Kirton, S. E., Fenwick, M. A., Cheng, Z., Patton, J., … Wathes, D. C. (2013). Influence of energy balance on the antimicrobial peptides S100A8 and S100A9 in the endometrium of the post-partum dairy cow. *Reproduction* (Cambridge, England), 145(5), 527–539. https://doi.org/10.1530/REP-12-0513

Şaker D, Polat S. NLRP3 İnflamazom Aktivasyon ve Düzenleme Mekanizmalarına Genel Bir Bakış (2022). Mart;31(1):52-59. http://dx.doi.org/10.17827/aktd.1008686

Şenünver, A., Nak, Y. (2019). İnfetilite. Kaymaz, M., Fındık, M., Rişvanlı, A., Köker, A.(Editörler). *Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekolji*. Üçüncü Baskı. Malatya: Medipres Yayınları, (s. 321-367).

Takeuchi, O., & Akira, S. (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 140(6), 805–820. https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022

Thiry, E., Bublot, M., Dubuisson, J., Van Bressem, M. F., Lequarre, A. S., Lomonte, P., Vanderplasschen, A., & Pastoret, P. P. (1992). Molecular biology of bovine herpesvirus type 4. *Veterinary microbiology*, 33(1-4), 79–92. https://doi.org/10.1016/0378-1135(92)90037-t

Thomas JS (2000): Overview of plasma proteins. In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC (eds.): *Schalm's Veterinary Hematology*, (pp. 891–898). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Tian, W., & Noakes, D. E. (1991). A radiographic method for measuring the effect of exogenous hormone therapy on uterine involution in ewes. *The Veterinary record*, 129(21), 463–466. https://doi.org/10.1136/vr.129.21.463

Tizard I., (2009). How inflammation is triggered. In: Tizard I (Ed), *Veterinary Immunology an Introduction*. 8th ed., (pp. 11-27).WD Saunders, Philedelphia.

Tothova, C., Oskar, N., Seidel, Konvičná, J., Farkašová, Z., & Kovac, G. (2008). Acute Phase Proteins and Variables of Protein Metabolism in Dairy Cows during the Pre- and Postpartal Period. *Acta Veterinaria Brno*, *77*, 51-57. https://doi.org/10.2754/avb200877010051

Tóthová, C., Oskar, N., & Kovac, G. (2014). Relationship between some variables of protein profile and indicators of lipomobilization in dairy cows after calving. Archiv fur Tierzucht. 57. 1-9. https://doi.org/10.7482/0003-9438-57-019

Trela, M., Domańska, D., & Witkowska-Piłaszewicz, O. (2022). Diagnostic Use of Serum Amyloid A in Dairy Cattle. *Agriculture*, *12*, 459. https://doi.org/10.3390/agriculture12040459

Turgut K., (2000). Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis, Bahçıvanlar Basımsanayi.; (s. 489- 505).

Turner, M. L., Cronin, J. G., Healey, G. D., & Sheldon, I. M. (2014). Epithelial and stromal cells of bovine endometrium have roles in innate immunity and initiate inflammatory responses to bacterial lipopeptides in vitro via Toll-like receptors TLR2, TLR1, and TLR6. *Endocrinology*, 155(4), 1453–1465. https://doi.org/10.1210/en.2013-1822

Turner, M. L., Cronin, J. G., Noleto, P. G., & Sheldon, I. M. (2016). Glucose

Availability and AMP-Activated Protein Kinase Link Energy Metabolism and Innate Immunity in the Bovine Endometrium. *PloS one*, 11(3), e0151416. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151416

Turner, M. L., Healey, G. D., & Sheldon, I. M. (2012). Immunity and inflammation in the uterus. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 47 Suppl 4, 402–409. https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2012.02104.x

Uchida, E., Katoh, N., & Takahashi, K. (1993). Appearance of haptoglobin in serum from cows at parturition. *The Journal of veterinary medical science*, 55(5), 893–894. https://doi.org/10.1292/jvms.55.893

Uhlar, C. M., Burgess, C. J., Sharp, P. M., & Whitehead, A. S. (1994). Evolution of the serum amyloid A (SAA) protein superfamily. *Genomics*, 19(2), 228–235. https://doi.org/10.1006/geno.1994.1052

Umer, S., Zhao, S. J., Sammad, A., Weldegebriall Sahlu, B., Yunwei, P., & Zhu, H. (2019). AMH: Could It Be Used as A Biomarker for Fertility and Superovulation in Domestic Animals. *Genes*, 10(12), 1009. https://doi.org/10.3390/genes10121009

van Miert A. S. (1995). Pro-inflammatory cytokines in a ruminant model: pathophysiological, pharmacological, and therapeutic aspects. *The veterinary quarterly*, 17(2), 41–50. https://doi.org/10.1080/01652176.1995.9694530

Van Snick J. (1990). Interleukin-6: an overview. *Annual review of immunology*, 8, 253–278. https://doi.org/10.1146/annurev.iy.08.040190.001345

Vieira-Neto, A., Lima, F. S., Santos, J. E. P., Mingoti, R. D., Vasconcellos, G. S., Risco, C. A., & Galvao, K. N. (2016). Vulvovaginal laceration as a risk factor for uterine disease in postpartum dairy cows. *Journal of dairy science*, 99(6), 4629–4637. https://doi.org/10.3168/jds.2016-10872

Visser, J. A., & Themmen, A. P. (2005). Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Molecular and cellular endocrinology*, 234(1-2), 81–86. https://doi.org/10.1016/j.mce.2004.09.008

Wagener, F. A., Eggert, A., Boerman, O. C., Oyen, W. J., Verhofstad, A., Abraham, N. G., … Figdor, C. G. (2001). Heme is a potent inducer of inflammation in mice and is counteracted by heme oxygenase. *Blood*, 98(6), 1802–1811. https://doi.org/10.1182/blood.v98.6.1802

Walter, B., Coelfen, A., Jäger, K., Reese, S., Meyer-Lindenberg, A., & Aupperle-Lellbach, H. (2018). Anti-Muellerian hormone concentration in bitches with histopathologically diagnosed ovarian tumours and cysts. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 53(3), 784–792. https://doi.org/10.1111/rda.13171

Wang, J., Dicken, C., Lustbader, J. W., & Tortoriello, D. V. (2009). Evidence for a Müllerian-inhibiting substance autocrine/paracrine system in adult human endometrium. *Fertility and sterility*, 91(4), 1195–1203. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.028

Wathes, D. C., Cheng, Z., Chowdhury, W., Fenwick, M. A., Fitzpatrick, R., Morris, D. G., … Murphy, J. J. (2009). Negative energy balance alters global gene expression and immune responses in the uterus of postpartum dairy cows. *Physiological genomics*, 39(1), 1–13. https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00064.2009

Weber, A., Weber, A. T., McDonald, T. L., & Larson, M. A. (2006). Staphylococcus aureus lipotechoic acid induces differential expression of bovine serum amyloid

A3 (SAA3) by mammary epithelial cells: Implications for early diagnosis of mastitis. *Veterinary immunology and immunopathology*, 109(1-2), 79–83. https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2005.07.023

Williams E. J. (2013). Drivers of post-partum uterine disease in dairy cattle. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 48 Suppl 1, 53–58. https://doi.org/10.1111/rda.12205

Wisnieski, L., Norby, B., Pierce, S. J., Becker, T., Gandy, J. C., & Sordillo, L. M. (2019). Predictive models for early lactation diseases in transition dairy cattle at dry-off. *Preventive Veterinary Medicine*, *163*, 68-78. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.12.014

Wittek, T., Constable, P. D., & Fürll, M. (2004). Comparison of abomasal luminal gas pressure and volume and perfusion of the abomasum in dairy cows with left displaced abomasum or abomasal volvulus. *American journal of veterinary research*, 65(5), 597–603. https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.597

Wittum, T. E., Young, C. R., Stanker, L. H., Griffin, D. D., Perino, L. J., & Littledike, E. T. (1996). Haptoglobin response to clinical respiratory tract disease in feedlot cattle. American journal of veterinary research, 57(5), 646–649.

Woodward, E. M., & Troedsson, M. H. (2015). Inflammatory mechanisms of endometritis. *Equine veterinary journal*, 47(4), 384–389. https://doi.org/10.1111/evj.12403

Yang, F., Haile, D. J., Berger, F. G., Herbert, D. C., Van Beveren, E., & Ghio, A. J. (2003). Haptoglobin reduces lung injury associated with exposure to blood. American journal of physiology. *Lung cellular and molecular physiology*, 284(2), L402–L409. https://doi.org/10.1152/ajplung.00115.2002

Yang, M. Y., Cushman, R. A., & Fortune, J. E. (2017). Anti-Müllerian hormone inhibits activation and growth of bovine ovarian follicles in vitro and is localized to growing follicles. *Molecular human reproduction*, 23(5), 282–291. https://doi.org/10.1093/molehr/gax010

Yazgan, H., Yazgan, Z., Uzun, L., Gürel, A., (2012). C-reaktif protein, prokalsitonin ve eritrosit sedimantasyon hızı'nın klinik pratikte kullanımı.

Yoshioka, M., Watanabe, A., Shimada, N., Murata, H., Yokomizo, Y., & Nakajima, Y. (2002). Regulation of haptoglobin secretion by recombinant bovine cytokines in primary cultured bovine hepatocytes. *Domestic animal endocrinology*, 23(3), 425–433. https://doi.org/10.1016/s0739-7240(02)00174-1

Young I. M. (1989). Responses to dinoprost in the bovine early post partum period. *The Veterinary record*, 124(19), 511–512. https://doi.org/10.1136/vr.124.19.511

Zacher, L. A., Berg, J., Shaw, S. P., & Kudej, R. K. (2010). Association between outcome and changes in plasma lactate concentration during presurgical treatment in dogs with gastric dilatation-volvulus: 64 cases (2002-2008). Journal of the American *Veterinary Medical Association*, 236(8), 892–897. https://doi.org/10.2460/javma.236.8.892

Zhang, J. M., & An, J. (2007). Cytokines, inflammation, and pain. *International anesthesiology clinics*, 45(2), 27–37. https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318034194e

Zheng, D., Liwinski, T., & Elinav, E. (2020). Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms. *Cell discovery*, 6, 36. https://doi.org/10.1038/s41421-020-0167-x

## 7. SİMGELER VE KISALTMALAR

**AFP**: Akut faz proteinleri
**AFY**: Akut faz yanıt
**AGP**: Alfa asit glikoprotein
**AMH**: Anti-Müllerin Hormon
**APM**: Akut puerperal Metrit
**ASM**: Akut Septik Metritis
**Cp**: Seruloplazmin
**CRP**: C Reaktif Protein
**DAMP**: Hasarla ilişkili moleküler model
**DÖ**: Doğum Öncesi
**DS**: Doğum Sonrası
**FSH**: Folikül Stimüle Edici Hormon
**GnRH**: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
**Hp**: Haptoglobulin
**Ig**: İmmunglobulin
**IGFBP**: IGF-I Bağlayan Proteinler
**IGF-I**: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
**IL-1**: İnterlökin-1
**IL-10**: İnterlökin-10
**IL-1β**: İnterlökin-1β
**IL-6**: İnterlökin-6
**IL-8**: İnterlökin-8
**KE**: Klinik Endometritis
**KM**: Klinik Metritis
**L**: Litre
**LH**: Lüteinleştirici Hormon
**LPS**: Lipopolisakkarit
**MAPK**: Mitojenle Etkinleşen Protein Kinaz
**ml**: Mililitre
**NCR**: National Research Council
**NEB**: Negatif enerji dengesi
**NF-κB**: Aktive edilmiş B hücrelerinin nükleer faktör kappa-hafif zincir arttırıcısı
**NK**: Natural Killer
**NLR**: Nod benzeri reseptör
**PAMPs**: Patojenle ilişkili moleküler model
**pg**: Pikogram
**$PGE_2$**: Prostaglandin E2
**PGN**: Peptidoglikan
**PMN**: Polimorfonükleer hücreler
**PMNL**: Polimorfonükleer lökositler
**Pp**: Postpartum
**SAA**: Serum Amiloid A
**SHS**: Somatik hücre sayısı
**SKE**: Subklinik Endometrit
**ST**: Suni tohumlama

**STAT**: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü
**T**: Tanı
**Th**: T Helper hücreleri
**TLR**: Toll benzeri reseptör
**TNF-α**: Tümör Nekrozis Faktör α

# 8. EKLER

**EK-1**

**T.C.**
**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**
**HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (HADYEK)**

---

Sayı: B.30.2.ULU.0.8Z.00.00/ 07 19.01.2021

Konu: Araştırma Projeniz

Sayın Prof. Dr. Yavuz NAK

Yürütücüsü olduğunuz "*Siyah Alaca Sütçü Düvelerde Serum Anti Müllerin Hormon (AMH), Serum Laktat, Akut Faz Proteinleri, Pro / Anti-Inflamatuar Sitokin Düzeyleri ile Akut Septik Metritis Oluşumu Arasındaki İlişkilerin Araştırılması*" isimli çalışmanız Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 19.01.2021 tarihli toplantısında görüşülmüş olup kurul kararı ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY
HADYEK Başkanı

**EK-2**

**T.C.**
**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**
**HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU**
**Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE**
**ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI**

| | | |
|---|---|---|
| **BAŞVURU BİLGİLERİ** | ARAŞTIRMANIN ADI | *Siyah Alaca Sütçü Düvelerde Serum Anti Müllerin Hormon (AMH), Serum Laktat, Akut Faz Proteinleri, Pro / Anti-Inflamatuar Sitokin Düzeyleri ile Akut Septik Metritis Oluşumu Arasındaki İlişkilerin Araştırılması* |
| | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU | Prof. Dr. Yavuz NAK<br>Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji AD |
| | YARDIMCI ARAŞTIRICILAR | Dokt. Öğr. Talha AVCILAR<br>Prof. Dr. M. Özgür OZYİĞİT |
| | ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ | Talha AVCILAR'ın Doktora Tez Projesi |
| | ARAŞTIRMANIN SÜRESİ | 25.01.2021 – 25.07.2022 |
| | KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI | 30 Adet Dişi Sığır |

| | Belge Adı | Tarihi |
|---|---|---|
| **DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER** | ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU | **06.01.2021** |

**KARAR BİLGİLERİ**

**Karar No : 2021 - 01 / 06** **Tarih : 19.01.2021**

Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırıcıya iletilmesine oy birliği/oy çokluğu ile karar verildi.

1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması,
2) Projede çalışacağı bildirilen araştırıcılarda değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması,
3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi,
4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması,
5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.

**ETİK KURUL BİLGİLERİ**

**ÜYELER**

| Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği | Uzmanlık Dalı | Kurumu | İlişki (*) | İmza | | Düşünceler |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Kabul | Ret | |
| Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY Başkan | Tıp- Farmakoloji | Tıp Fakültesi | ☐ E ■ H | | | |
| Prof. Dr. Erdoğan ŞENDEMİR Üye | Tıp- Anatomi | Tıp Fakültesi | ☐ E ■ H | | | |
| Dr.Öğr. Üyesi Sezer ERER KAFA Üye | Tıp - Tıp Tarihi ve Etik | Tıp Fakültesi | ☐ E ■ H | | | |
| Prof. Dr. Murat YALÇIN Üye | Veteriner-Fizyoloji | Veteriner Fakültesi | ☐ E ■ H | | | |
| Prof. Dr. Özgür ÖZYİĞİT Üye | Veteriner-Patoloji | Veteriner Fakültesi | ■ E ☐ H | | | |
| Prof. Dr. Aydın İPEK Üye | Ziraat- Zootekni | Ziraat Fakültesi | ☐ E ■ H | | | |
| Prof. Dr. Nilüfer ÇİNKILIÇ Üye | Fen Edebiyat - Biyoloji | Fen Edebiyat Fakültesi | ☐ E ■ H | | | |
| Asiye Işıl SEZER Üye | Sivil Toplum Kuruluş Üyesi | Diş Hekimi | ☐ E ■ H | | | |
| Filiz KUNLAR Üye | Sivil Üye | Emekli | ☐ E ■ H | | | |
| Faruk KÜÇÜKYILDIZ Üye | Veteriner Hekim | BUÜ-DEHYUAM | ☐ E ■ H | | | |

**EK-3**

11.12.2020

İLGİLİ MAKAMA

Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Yavuz NAK'ın proje yürütücüsü olduğu "Siyah Alaca Sütçü Düvelerde Serum Anti MüllerinHormon (AMH), Serum Laktat, Akut Faz Proteinleri, Pro / Anti-inflamatuar Sitokin Düzeyleri ile Akut Septik Metritis Oluşumu Arasındaki İlişkilerin Araştırılması" adlı TÜBİTAK 118O864 No'lu projenin çiftliğimizde yürütülmesi uygun görülmüştür.

FEYZ HAYVANCILIK TARIM GIDA SAN. VE TİC. A.Ş

Sorumlu Veteriner Hekim

**EK-4**

T.C.
BURSA VALİLİĞİ
İl Tarım ve Orman Müdürlüğü

Sayı : E-61352012-325.99-130103 15.01.2021
Konu : Proje Bazlı İzin

Sayın Prof Dr. Yavuz NAK
Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Görükle kampüsü NİLÜFER / BURSA

İlgi : Prof Dr. Yavuz Nak'ın 168219 sayı ve 15.01.2021 tarihli yazısı.

İlgide kayıtlı dilekçenizde, yürütücüsü olduğunuz "Siyah Alaca Sütçü Düvelerde Serum Anti Müllerin Hormon (AMH) Serum Laktat, Akut Faz Proteinleri, Pro / Anti-inflamatuar Sitokin Düzeyleri ile Akut Septik Metritis Oluşumu Arasındaki İlişkilerin Araştırılması" isimli projenin Bakanlığımız veri tabanında TR16-304458 nolu işletme numarası ile kayıtlı "FEYZ Hayvancılık Tarım Gıda San ve Tic. Aş" isimli işletmede yapılacağı, çalışmada 200 adet Holstein Siyah Alaca cinsi inek kullanılacağı, hayvan refahı, hayvan ve halk sağlığının korunmasından Veteriner Hekim Fatih DİNÇ'in sorumlu olacağı projeye izin verilmesi talep edilmektedir.

Konu 13.12.2011 tarih ve 28141 sayılı Resmi Gazete'de Yayımlanarak yürürlüğe giren "Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Hayvanların Refah ve Korunmasına Dair Yönetmelik" çerçevesinde incelenmiş olup, 15.01.2021-15.02.2022 tarihleri arasında yapılacak proje, İl Müdürlüğümüz 15.01.2021 tarih ve 04 sayılı komisyon kararınca uygun görülmüştür. İzin hayvan refahının sağlanması, uygulama yeri, ve proje çerçevesinde gerçekleştirilecek prosedurler için proje süresi içerisinde geçerli olmak üzere verilmiş olup; yerel etik kurul izni yerine geçmez. Projede kullanılan hayvanlara ait bilgilerin 2022 ve 2023 Ocak ayının 15'ine kadar proje yürütücüsü tarafından Yönetmeliğin Ek-11 ve Ek-13'üne doldurularak İl Müdürlüğümüze teslim edilmesi gerekmektedir.

Gereğini rica ederim.

Hamit AYGÜL
İl Müdürü

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu : RUORTBUG Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/tarim-ve-orman-bakanligi-ebys

Adalet Mah. 1.Hürriyet Cad No:98 Osmangazi Bursa
Tel: (0224) 246 42 30 Faks:(0224) 247 43 24
E-Posta: bursa@tarim.gov.tr Kep: tarimveormanbakanligi@hs01.kep.tr
Bilgi için:Gözde
COŞKUNSERÇE
Veteriner Hekim

# 9.TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca ve tez çalışmam süresince bilgisi ve tecrübesiyle bana rehber olan, ilgi ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Yavuz NAK'a teşekkür ederim. Doktora eğitimim boyunca klinik anlamda bilgi ve birikimlerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Deniz NAK'a, tezimin laboratuvar ölçümlerinde ve tezimin iyileştirilmesine katkı sağlayan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. M. Özgür ÖZYİĞİT'e ve Prof. Dr. R. Gözde ÖZALP'e, istatistik analizlerin yapılmasında ve değerlendirilmesinde büyük katkı sağlayan saygıdeğer hocam Prof. Dr. İlker ARICAN'a teşekkür ederim. Doktora eğitimim boyunca üzerimde emeği geçen Doğum ve Jinekoloji anabilim dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim. TÜBİTAK-TOVAG Araştırma grubu tarafından 1001 Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı kapsamında 118O864 nolu proje ile tezime finansal destek sağlayan TÜBİTAK'a, tezimin saha çalışmasına imkân sağlayan Feyz Hayvancılık yöneticisi Sencer SOLOKOĞLU'na ve işletmede çalışan Veteriner Hekimi Fatih DİNÇ ve Veteriner Teknikeri Bayram YAMAN'a, doktora hayatım boyunca yardımlarını esirgemeyen Dr. Davut KOCA'ya teşekkür ederim. Tezimin iyileştirilmesinde katkıda bulunan Dok. Öğr. Zeynep Merve EKİCİ'ye teşekkür ederim. Bugünlere gelebilmemde maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen babam Hicabi AVCILAR'a, annem Semra AVCILAR'a teşekkür ederim. Ve en büyük destekçim, hayat arkadaşım, canım eşim Büşra AVCILAR'a ve biricik oğlum Metehan AVCILAR'a şükranlarımı sunarım.