Siyah Alaca Sütçü Düvelerde Serum Anti Müllerian Hormon (AMH), Uterus Yıkantı ve Serum; Laktat, Akut Faz Proteinleri, Pro / Anti-İnflamatuar Sitokin Düzeyleri ile Metritis Oluşumu Arasındaki İlişkilerin Araştırılması

Program Kodu: 1001

Proje No: 118O864

Proje Yürütücüsü

Prof. Dr. Yavuz NAK

Araştırmacılar:

Prof.Dr. Deniz NAK
Prof.Dr. Musa Özgür ÖZYİĞİT
Doç.Dr. Selim ALÇAY
Dr. Uğur KARA
Dr. Serdal ÇOBAN
Dr. Erkan SAY

Bursiyer(ler):

Davut KOCA
Talha AVCILAR

ŞUBAT 2022

BURSA


TÜBİTAK

ÖNSÖZ

Bu çalışmada gebe olmayan siyah alaca düvelerin serumu AMH düzeyleri, doğum öncesi kan serumu, doğum sonrası ise hem uterus yıkantısı ve kan kan serumu; laktat, akut faz proteinler (SAA, Hp) , pro (IL-1, IL-6, IL-8, TNFα) /anti (IL-10)-inflamatuar sitokinler gibi biyokimysal parametrelerin düzeyleri ile metritis oluşumu arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek ve ayrıca bu parametrelerin infertilitenin önemli bir nedeni olan uterus enfeksiyonlarının önceden belirlenmesinde erken tarama biyobelirteçleri olarak kullanılıp kullanılmıyacağı araştırılmıştır.

Bu çalışma TÜRKİYE BİLİMSEL VE TEKNOLOJİK ARAŞTIRMA KURUMU (TÜBİTAK) tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ 1
2.LİTERATÜR ÖZETİ 3
2.1 SÜT VE ET SIĞIRCILIĞININ ÖNEMİ 3
2.2 Sütçü ve Et Sığırcılığının Önemi ile Uğraşan İşletmelerde Reprodüktif Etkinlik ve Verimlilik 3
2.3 Pubertas 3
2.4 Ovaryan Foliküler Gelişme 4
2.5 Foliküllerin Sınıflandırılması 5
2.6 Ovaryum Rezervi 6
2.7 Antral Folikül Sayısı (AFS) 6
2.8 Anti-Müllerian Hormon (AMH) 6
2.8.1 Senkronize ve doğal östruslarda AMH düzeylerinin karşılaştırılması 9
2.8.2 AMH' ın tekrarlanabilirliği 9
2.8.3 Sığırlarda AMH düzeyleri 9
2.8.4 Düvelerde sürü verim ömrü ve AMH konsantrasyonu arasındaki ilişki 10
2.9 İneklerde Puerperal Dönem 10
2.9.1. Uterusun involusyonu 11
2.9.2. Endometriyumun rejenerasyonu 11
2.9.3.Postpartum süreçte foliküler gelişim ve ovaryan siklik aktivitenin başlaması 12
2.9.4. Uterusun bakteriyel kontaminasyonun eliminasyonu 13
2.9.5.Uterusun savunma mekanizması 14
2.10. İneklerde Uterus Enfeksiyonları 16
2.10.1. Uterus enfeksiyonlarına neden olan etkenler 16
2.10.2. Akut puerperal metritis 18
2.10.3. Klinik metritis 18
2.10.4. Klinik endometritis 18
2.10.5. Subklinik endometritis 19
2.10.6. Pyometra 19
2.11. Akut Faz Yanıt 20
2.12. Akut Faz Proteinleri 20
2.12.1. Pozitif akut faz proteinleri 21
2.12.1.1. Haptoglobin 21
2.12.1.2. Serum amiloid A 21
2.12.1.2. Fibronojen 22
2.12.1.3. C-reaktif protein 22
2.12.1.4. Seruloplazmin 23
2.12.1.5. Alfa-1 asit glikoprotein (AGP) 23
2.12.2. Negatif akut faz proteinler 24
2.12.2.1. Albümin 24
2.12.2.2. Transferrin 24
2.13. Sitokinler 24
2.13.1. İnterlökin -1 (IL-1) 25
2.13.2. İnterlökin-6 (IL-6) 25
2.13.3. İnterlökin-8 (IL-8) 26
2.13.4. İnterlökin-10 (IL-10) 27
2.13.5. Tümör nekrozis faktör (TNF-α) 27
2.14. Karbonhidrat Metabolizması Metaboliti 27
2.14.1 Laktat 27
2.15. Peripartum Dönemde Akut faz proteinleri ve Sitokinler; Bu Biyokimyasal Parametlerin Metritisler İle İlişkilendirilmesi 28
3.GEREÇ VE TÖNTEM 31
3.1.Gereç 31
3.1.1. Hayvan materyali, barındırma ve besleme koşulları 31

3.1.2.Alet ve malzemeler 31
3.2.Yöntem 32
3.2.1. Çalışma gruplarının oluşturulması 32
3.2.1.1.Metritisli hayvan grubu 32
3.2.1.2.Kontrol grubu 33
3.2.2. Deneysel süreç 33
3.2.2.1.Düvelerden AMH ölçümleri için kan serumu toplanması 33
3.2.2.2. Düvelerin gebe bırakılması ve gebeliklerin tanısı 34
3.2.2.3. Doğum öncesi 8. (-8) ve 4. (-4) haftalarda kan serumu toplanması 34
3.2.2.4. Postpartum 2 -15. günlerde Akut septik metritisli (Grup ASM) ve sağlıklı hayvanların (Grup K.I) tanısı ve kan serumlarının toplanması 34
3.2.2.5. Postpartum 21 - 60. günlerde Subklinik endometritisli (Grup SKE) ve sağlıklı hayvanların (Grup K.II) tanısı ve kan serumlarının ile uterus yıkantı sıvılarının toplanması 34
3.2.2.6.Uterus yıkantı sıvılarının toplanması ve saklanması 35
3.2.2.7 Alınan kan serum ve uterus yıkantı örneklerde ölçümü yapılanan biyokimyasal parametreler 36
3.2.2.8.Kan serumu ve uterus yıkantısında biyokimyasal ölçümlerin yapılması 36
3.2.2.8.1.Kan serumu örneklerinde AMH düzeyinin ölçülmesi 36
3.2.2.8.2.Kan serum ve uterus yıkantı örneklerinde sitokin düzeylerini belirlenmesi 36
3.2.2.8.3.Kan serum ve uterus yıkantı örneklerinde AFP düzeylerinin belirlenmesi 37
3.2.2.8.4.Kan serum ve uterus yıkantı örneklerinde Laktat düzeylerinin belirlenmesi 37
3.2.3.Klinik ve histopatolojik muayeneler 37
3.2.3.1.Klinik muayeneler 37
3.2.3.2.Vajinoskopik muayene 37
3.2.3.3.Sitolojik muayene 38
3.2.4. Klinik Tanımlamalar ve Tanı Kriterleri 38
3.2.4.1.Uterus enfeksiyonu bulunmayan sağlıklı hayvanlar 38
3.2.4.2.Akut puerperal metritis 38
3.2.4.3.Subklinik endometritis 39
3.2.5. İstatistiksel analiz 39
4. BULGULAR 40
4.1 Akut Septik Metritisli (Grup ASM) ve Kontrol Grubundaki (Grup K1) Hayvanların AMH Düzeylerinin Karşılaştırılması 40
4.2. Akut Septik Metritisli ve Kontrol Grubundaki Hayvanların IL-1β Düzeylerinin Karşılaştırılması 42
4.3. Akut Septik Metritisli (Grup ASM) ve Kontrol Grubundaki (Grup K1) Hayvanların IL-6 Düzeylerinin Karşılaştırılması 44
4.4. Akut Septik Metritisli ve Kontrol Grubundaki Hayvanların IL-8 Düzeylerinin Karşılaştırılması 47
4.5. Akut Septik Metritisli ve Kontrol Grubundaki Hayvanların IL-10 Düzeylerinin Karşılaştırılması 49
4.6. Akut Septik Metritisli ve Kontrol Grubundaki Hayvanların TNF-α Düzeylerinin Karşılaştırılması 51
4.7. Akut Septik Metritisli ve Kontrol Grubundaki Hayvanların Hp Düzeylerinin Karşılaştırılması 54
4.8. Akut Septik Metritisli ve Kontrol Grubundaki Hayvanların SAA Düzeylerinin Karşılaştırılması 56
4.9. Akut Septik Metritisli ve Kontrol Grubundaki Hayvanların Laktat Düzeylerinin Karşılaştırılması 59
4.10. Subklinik Endometritisli (Grup SKE) ve Kontrol Grubundaki (Grup K2) Hayvanların AMH Düzeylerinin Karşılaştırılması 61
4.11. Subklinik Endometritisli ve Kontrol Grubundaki Hayvanların Serum ve Uterus Yıkantı Sıvısı IL-1β Düzeylerinin Karşılaştırılması 63

4.12. Subklinik Endometritisli ve Kontrol Grubundaki Hayvanların IL-6 Düzeylerinin Karşılaştırılması 65
4.13. Subklinik Endometritisli ve Kontrol Grubundaki Hayvanların IL-8 Düzeylerinin Karşılaştırılması 67
4.14. Subklinik Endometritisli ve Kontrol Grubundaki Hayvanların IL-10 Düzeylerinin Karşılaştırılması 70
4.15. Subklinik Endometritisli ve Kontrol Grubundaki Hayvanların TNF-α Düzeylerinin Karşılaştırılması 72
4.16. Subklinik Endometritisli ve Kontrol Grubundaki Hayvanların Hp Düzeylerinin Karşılaştırılması 75
4.17. Subklinik Endometritisli ve Kontrol Grubundaki Hayvanların SAA Düzeylerinin Karşılaştırılması 77
4.18. Subklinik Endometritisli ve Kontrol Grubundaki Hayvanların Laktat Düzeylerinin Karşılaştırılması 79
5.TARTIŞMA 82
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 96
7.KAYNAKLAR 98

TÜBİTAK

TABLOLAR VE ŞEKİLLER

Şekil 1. Akut septik metritisli hayvanlardaki AMH değerinin ROC analizi 41
Şekil 2. Akut septik metritisli hayvanların AMH değerinin gruplar arasında dağılımı ve Cutoff değeri 41
Şekil 3. Subklinik metritisli hayvanlardaki AMH değerinin ROC analizi 62
Şekil 4. Subklinik metritisli hayvanların AMH değerinin gruplar arasında dağılımı ve Cutoff değeri 62
Tablo 1. AMH değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması 40
Tablo 2. Doğum öncesi 8. haftadaki IL-1β düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 42
Tablo 3. Doğum öncesi 4. haftadaki IL-1β düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 42
Tablo 4. Tanı anındaki IL-1β düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 43
Tablo 5. IL-1β Düzeylerinin Grup ASM içerisinde doğum öncesi 8 ve 4. haftalar ile tanı anında karşılaştırılması 43
Tablo 6. IL-1β Düzeylerinin Grup K1 içerisinde doğum öncesi 8 ve 4. haftalar ile tanı anında karşılaştırılması 44
Tablo 7. Doğum öncesi 8. haftadaki IL-6 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 44
Tablo 8. Doğum öncesi 4. haftadaki IL-6 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 45
Tablo 9. Tanı anındaki IL-6 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 45
Tablo 10. IL-6 Düzeylerinin Grup ASM içerisinde, doğum öncesi 8 ve 4. haftalar ile tanı anında karşılaştırılması 46
Tablo 11. : IL-6 Düzeylerinin Grup K1 içerisinde doğum öncesi 8 ve 4. haftalar ile tanı karşılaştırılması 46
Tablo 12. Doğum öncesi 8. haftadaki IL-8düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 47
Tablo 13. Doğum öncesi 4. haftadaki IL-8 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 47
Tablo 14.: Tanı anındaki IL-8 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 48
Tablo 15: IL-8 Düzeylerinin Grup ASM içerisinde doğum öncesi 8 ve 4. haftalar ile tanı anında karşılaştırılması 48
Tablo 16. IL-8 Düzeylerinin Grup K1 içerisinde doğum öncesi 8 ve 4. haftalar ile tanı anında karşılaştırılması 49
Tablo 17. Doğum öncesi 8.haftadaki IL-10 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 49
Tablo 18. Doğum öncesi 4.haftadaki IL-10 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 50
Tablo 19. Tanı anındaki IL-10 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 50
Tablo 20.: IL-10 Düzeylerinin Grup ASM içerisinde karşılaştırılması 51
Tablo 21.: IL-10 Düzeylerinin Grup 2 içerisinde karşılaştırılması 51
Tablo 22. Doğum öncesi 8. haftadaki TNF-α düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 52
Tablo 23. Doğum öncesi 4. haftadaki TNF-α düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 52

Tablo 24.: Tanı anındaki TNF-α düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 52
Tablo 25. TNF-α Düzeylerinin Grup ASM içerisinde karşılaştırılması 53
Tablo 26. TNF-α Düzeylerinin Grup K1 içerisinde karşılaştırılması 54
Tablo 27. Doğum öncesi 8. haftadaki Hp düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 54
Tablo 28. Doğum öncesi 4. haftadaki Hp düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 55
Tablo 29. Tanı anındaki Hp düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 55
Tablo 30. Hp düzeylerinin Grup ASM içerisinde karşılaştırılması 56
Tablo 31. Hp düzeylerinin Grup K1 içerisinde karşılaştırılması 56
Tablo 32. Doğum öncesi 8. haftadaki SAA düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 57
Tablo 33. Doğum öncesi 4. haftadaki SAA düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 57
Tablo 34. Tanı anındaki SAA düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 57
Tablo 35. SAA düzeylerinin Grup ASM içerisindeki karşılaştırılması 58
Tablo 36. SAA düzeylerinin Grup 2 içerisindeki karşılaştırılması 58
Tablo 37. Doğum öncesi 8. haftadaki Laktat düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 59
Tablo 38. Doğum öncesi 4. haftadaki Laktat düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 59
Tablo 39. Tanı anındaki Laktat düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 60
Tablo 40. Laktat düzeylerinin Grup 1 içerisindeki karşılaştırılması 60
Tablo 41. Laktat düzeylerinin Grup 2 içerisindeki karşılaştırılması 61
Tablo 42. AMH değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması 61
Tablo 43. Doğum öncesi 8. haftadaki serum IL-1β değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması 63
Tablo 44. Doğum öncesi 4. haftadaki serum IL-1β değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması 63
Tablo 45. Tanı anındaki serum IL-1β değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması 63
Tablo 46. Tanı anındaki uterus yıkantısındaki IL-1β değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması 64
Tablo 47.Doğum sonrası 8. haftadaki serum IL-1β düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 64
Tablo 48. Doğum sonrası 8. haftadaki uterus yıkantısındaki IL-1β düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 65
Tablo 49. Doğum öncesi 8. Haftadaki serum IL-6 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 65
Tablo 50. Doğum öncesi 4. haftadaki serum IL-6 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 65
Tablo 51.Tanı anındaki serum IL-6 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 66
Tablo 52. Tanı anındaki uterus yıkantısındaki IL-6 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 66

Tablo 53. Doğum sonrası 8. haftadaki serum IL-6 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 67
Tablo 54. Doğum sonrası 8. haftadaki uterus yıkantısındaki IL-6 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 67
Tablo 55. Doğum öncesi 8. haftadaki serum IL-8 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 67
Tablo 56. Doğum öncesi 4. haftadaki serum IL-8 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 68
Tablo 57. Tanı anındaki serum IL-8 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 68
Tablo 58. Tanı anındaki uterus yıkantısındaki IL-8 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 69
Tablo 59. Doğum sonrası 8. haftadaki serum IL-8 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 69
Tablo 60. Doğum sonrası 8. haftadaki uterus yıkantısındaki IL-8 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 69
Tablo 61. Doğum öncesi 8. haftadaki serum IL-10 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 70
Tablo 62. Doğum öncesi 4. haftadaki serum IL-10 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 70
Tablo 63. Tanı zamanındaki serum IL-10 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 71
Tablo 64. Tanı zamanındaki uterus yıkantılarındaki IL-10 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 71
Tablo 65. Doğum sonrası 8. haftadaki serum IL-10 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 71
Tablo 66. Doğum sonrası 8.haftadaki uterus yıkantısındaki IL-10 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 72
Tablo 67. Doğum öncesi 8.haftada serum TNF-α düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 72
Tablo 68. Doğum öncesi 4. haftadaki serum TNF-α düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 73
Tablo 69. Tanı zamanındaki serum TNF-α düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 73
Tablo 70. Tanı zamanındaki uterus yıkantılarındaki TNF-α düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 73
Tablo 71. Doğum sonraki 8.haftadaki serum TNF-α düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 74
Tablo 72. Doğum sonrası 8. haftadaki uterus yıkantılarındaki TNF-α düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 74

Tablo 73. Doğum öncesi 8. haftadaki serum Hp düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 75
Tablo 74. Doğum öncesi 4. haftadaki serum Hp düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 75
Tablo 75. Tanı anındaki serum Hp düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 75
Tablo 76. Tanı anında uterus yıkantısındaki Hp düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 76
Tablo 77. Doğum sonrası 8.haftadaki serum Hp düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 76
Tablo 78. Doğum sonrası 8.haftada uterus yıkantısındaki Hp düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 77
Tablo 79. Doğum öncesi 8.haftadaki serum SAA düzeylerinin karşılaştırılması 77
Tablo 80. Doğum öncesi 4.haftadaki serum SAA düzeylerinin karşılaştırılması 77
Tablo 81.Tanı anındaki serum SAA düzeylerinin karşılaştırılması 78
Tablo 82. Tanı anında uterus yıkantısındaki SAA düzeylerinin karşılaştırılması 78
Tablo 83. Doğum sonrası 8.haftadaki serum SAA düzeylerinin karşılaştırılması 78
Tablo 84. Doğum sonrası 8.haftada uterus yıkantısındaki SAA düzeylerinin karşılaştırılması 79
Tablo 85. Doğum öncesi 8. haftadaki serum Laktat düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 79
Tablo 86. Doğum öncesi 4. haftadaki serum Laktat düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 80
Tablo 87. Tanı anındaki serum Laktat düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 80
Tablo 88. Tanı anındaki uterus yıkantısındaki Laktat düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 80
Tablo 89. Doğum sonrası 8. haftadaki serum Laktat düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 81
Tablo 90. Doğum sonrası 8. haftada uterus yıkantısındaki Laktat düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması 81

ÖZET

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

Sığırlarda Anti-Müllerian Hormon (AMH); ovaryum rezervinin, pubertas yaşının, süt veriminin, gebelik oranının, sürü verim ömrünün, süperovulasyon yanıtının, fötal cinsiyetin belirlenmesinde fenotipik bir biyobelirteç olarak kullanılmıştır. Ancak 11-13 aylık yaştaki sütçü düvelerin kan serumu AMH düzeylerine bakarak postpartum metritisli ve sağlıklı hayvanların belirlenmesine yönelik bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışmanın amacı siyah alaca düvelerde serum AMH, uterus yıkantısı ve kan serumu laktat, akut faz proteinler, pro/anti-inflamatuar sitokinler gibi biyokimysal parametrelerin düzeyleri ile metritis oluşumu arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemektir. Ayrıca bu parametrelerin infertilitenİn önemli bir nedeni olan uterus enfeksiyonlarının önceden belirlenmesinde erken tarama biyobelirteçleri olarak kullanılıp kullanılmıyacağını araştırmaktır. Bu amaca yönelik olarak yaşları 11-13 ay arasında değişen 250 adet siyah alaca düveden AMH ölçümü için kan serumu örnekleri alınmış ve düveler gebe bırakıldı. Daha sonra doğum öncesi sekizinci (-8) ve dördüncü (-4) haftalarda kan serumu örnekleri toplandı. Doğum sonrası dönemde akut septik metritisli (ASM) (n=15) ve sağlıklı hayvanlar (n=15) belirlenerek kan serumu örnekleri alındı. Hayvanlardan doğumu izleyen dördüncü (+4) ve sekizinci (+8) haftalarda sitobrush tekniği ile alınan endometriyal sitoloji örneklerinin sitolojik muayenesi sonucu subklinik endometritisli (SKE) (n=15) ve sağlıklı hayvanlar (n=15) belirendi. SKE'li hayvanların tanısı amacıyla kullanılan biyokimyasal parametrelerin ölçülmesinde kan serumu ve uterus yıkantı örnekleri, ASM'li hayvanlarda ise sadece kan serumu örnekleri kullanıldı. AMH, SAA, Hp, IL-1, IL-6, IL-8, TNFα, IL-10 düzeyleri ölçüldü ve sağlıklı ve metritisli hayvanların AMH, laktat, proinflamatuar ve antinflamatuar sitokin düzeyleri istatiksel olarak karşılaştırıldı. Sonuç olarak ASM ve SKE'li hayvanların AMH düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu belirlendi. ASM ve SKE'li hayvanlarda AMH değeri için ROC analizi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir cutoff değeri bulundu. ASM'li hayvanların doğum öncesi 8. haftadaki kan serumu IL-6, ve SAA değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği tespit edildi. Doğum öncesi 4. haftada ve tanı anında ise IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, SAA düzeylerinin daha yüksek olduğu, istatiksel açıdan anlamlı fark bulunduğu belirlendi. SKE'li ve sağlıklı hayvanlar arasında doğum öncesi 4. ile 8. haftalarda ve tanı anında kan serumunda ölçülen tüm parametreler açısından istatiksel fark bulunamadı. Buna karşılık SKE'li hayvanlarının doğum sonrası 4. ve 8. haftada uterus yıkantısı IL-1β, IL-6, IL-10 ve Hp düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre istatiksel açıdan önemli düzeyde yüksek olduğu tespit edildi. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde; AMH, bazı sitokinler ve SAA'nın sığırlarda metritislerin önceden belirlenmesinde önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Düve, Metritis, AMH, Sitokinler, Akut Faz Proteinleri, Laktat.

ABSTRACT

INVESTİGATION OF THE RELATIONSHEEP BETWEEN LEVELS OF SERUM AMH, UTERINE WASHING AND SERUM; LACTATE, ACUTE PHASE PROTEINS, PRO/ANTI-INFLAMATORY CYTOKINES WITH FORMATİON OF METRITIS IN HOLSTEIN DAIRY HEİFERS

In cattle, Anti-Müllerian Hormone (AMH) was used as a phenotypic marker to determine ovarian reserve, pubertal age, first lactation milk yield, pregnancy rate, productive herd life, superovulation response, fetal sex. However, no study has been found so far to identify animals with healthy and postpartum metritis by looking at blood serum AMH levels in 11-13 months old dairy heifers. The purpose of this study is to determine whether relation between metritis formation and with levels of biochemical parameters such as blood sera AMH, uterine washing and blood sera lactate, acute phase proteins, pro/anti-inflamatory cytokins in holstein heifers, and also is to investigate whether these biochemical paramaters could be used as early screening biomarkers in to predetirminate of uterine infections For this purpose, blood samples were taken for AMH measurement from 250 Holstein heifers and the heifers were conceived. And than, blood serum samples were collected at eight (-8) and fourth (-4) weeks prepartum. In the postpartum period, animals with acute septic metritis (ASM) (n=15) and healthy animals (n=15) were identified and blood samples were taken. In the fourth (+4) and eighth (+8) weeks following birth, endometrial cytology was collected with cytobrush technique and cytological examination of the samples was performed to identify subclinical endometritis (SCE) (n=15) and healthy animals (n=15). In the measurement of biochemical parameters in animals with subclinical metritis, blood serum and uterine flushing samples were used, while only blood serum samples were used in animals with acute septic metritis. The samples were analyzed in terms of parameters such as SAA, Hp, IL-1, IL-6, IL-8, TNFα, IL-10, and the levels of parameters such as AMH, lactate, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in healthy and metritis animals were statistically compared. As a result, it was determined that the AMH levels of animals with ASM and SCE were lower than those of healthy animals. A statistically significant cutoff value was found when ROC analysis was performed for AMH value in animals with ASM and SCE. It was determined that the blood serum IL-6, and SAA values of animals with ASM at the 8th week before birth were statistically significant to the control group. It was determined that IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, SAA levels were higher at the 4th week prepartum and at the time of diagnosis, and there was a statistically significant difference. No statistical difference was found between animals with SCE and healthy in terms of all parameters measured in blood serum at prenatal 4th and 8th weeks and at the time of diagnosis. However IL-1β, IL-6, IL-10 and Hp levels in uterine washes in the 4th and 8th weeks postpartum of animals with SCI were found to be statistically significantly higher than healthy controls. When all these findings are evaluated together; It was concluded that AMH, some cytokines and SAA can be used as an important biomarker in the predetermination of metritis in cattle.

Keywords: Heifer, Metritis, AMH, Cytokines, Acute Phase Proteins, Lactate.

1.GİRİŞ

Hayvansal üretimin başarısını etkileyen faktörlerden biri fertilitedir. Bununla birlikte sütçü işletmelerin amacı süt üretimini bir önceki yıldan daha iyi bir seviyeye getirmektir. Ancak üreme ile ilgili problemler işletmeyi doğrudan olumsuz etkilemektedir. Çünkü bu tür olumsuzluklar buzağılama arası süreyi uzatarak laktasyon sayısının dolayısıyla ineğin ömrü boyunca ürettiği süt miktarının azalmasına yol açar. Bunun yanı sıra fertilitenin, genetik ilerleme ve seleksiyon konularında belirleyici faktör olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (Şenünver ve Nak 2000).

İnflamasyon yani yangı, insan ve hayvanlar gibi yaşam zincirinin ileri aşamalarında bulunan canlıların dokularında şekillenen yaralanma ve hasarlara, yabancı organizmaların invazyonlarına karşı vücudun verdiği spesifik ve nonspesifik cevaptır. Yangı sığırların uteruslarında şekillendiği zaman bu durumun klinik sonucu olarak ilk tohumlamada gebelik oranı düşmekte, buzağılama ve gebe kalma arasındaki süre uzamakta, kısacası infertilite şekillenmektedir. Uterus enfeksiyonları sadece üreme ile ilgili etkinliğin azalmasına yol açmamakta aynı zamanda yem tüketiminin ve buna bağlı olarak süt üretiminin azalmasına, tedavi ve isteğimiz dışında sürüden çıkarılan hayvanlar ile ilgili masrafların artmasına neden olmaktadır. Ayrıca postpartum dönemde şekillenen Akut septik metritisler (ASM) hayati tehdit edici sonuçlar doğurabilmektedir (Şenünver ve Nak 1990).

İneklerde görülen nonspesifik uterus enfeksiyonları akut septik metritis, klinik metritis, klinik endometritis, pyometra ve subklinik endometritisler olarak sınıflandırılabilmektedir. Bu enfeksiyonlardan akut septik metritisler daha önce de ifade edildiği hasta hayvanlar için hayati bir tehdit oluşturabilmektedir. Subklinik endometritisler ise (SKE) postpartum dönemde şekillenen, uterusta yangı oluşumu ile ilgili olarak klinik bir bulgu oluşturmayan, buna karşılık endometriyumda polimorfonükleer lökositlerin (PMN) (nötrofil lökositler) artmasıyla karakterize olan uterus enfeksiyonu olarak tanımlanabilir (Sheldon vd., 2006; Foldi vd., 2006; Chapwanya 2008). Subklinik metritisler klinik bir bulgu oluşturmamalarına rağmen doğumdan ilk tohumlamaya kadar geçen süreyi uzatarak, gebelik oranını düşürerek ve açık günlerin sayısı artırarak reprodüktif performansı olumsuz olarak etkiler (Sheldon vd., 2009a; Wagener vd., 2017).

Lokal nonspesifik ve spesifik immunite ile ilişkili hücresel ve humoral mekanizmalar uterus enfeksiyonlarının elimine edilmesinde hayati bir role sahiptirler. İmmunite ile ilgili hücreler, spesifik reseptörler (toll-like reseptörler) aracılığıyla 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 salınımını uyarmaktadır. Bu proinflamatuar sitokin ve şemokinler nötrofil ve monositlerin damar dışına çıkıp uterus lümenine geçmelerini (diapedezis), yangı bölgesine yönlendirilmelerini (kemoatraksiyon) uyarmakta, fagositozun artmasını sağlamaktadırlar (Butterfield vd., 2006; Tzianabos 2000; Herath vd., 2006; Galvãoa vd., 2012; Turner vd., 2012). Proinflamatuar sitokinler aynı zamanda akut faz proteinlerin üretimini uyarır. Akut faz proteinler ise diğer bazı immun proteinlerin etkilerinin düzenlenmesini sağlar veya fagositozun uyarılması yolu ile enfeksiyonun eliminasyonuna yardımcı olurlar (Sheldon vd., 2001; Tothova vd., 2008). Birçok çalışmada ASM'lerin ve SKE'nin önceden tanısında erken biyomarkırları belirlemek amacıyla doğumdan önce ve sonra kan serumunda ve uterus yıkantı sıvısında çeşitli sitokinlerin akut faz proteinlerinin ve bir enerji mekanizması metaboliti olan laktatın düzeyleri belirlenmiş, enfeksiyonlu ve sağlıklı hayvanlar arasında karşılaştırmalar yapılmıştır.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1 Süt ve Et Sığırcılığının Önemi

Çiftlik hayvanlarından elde edilen ürünlerin önemli bir bölümü sığırlardan sağlanmaktadır. İnsan beslenmesi açısından çok önem taşıyan iki besin maddesi olan süt ve etin toplam üretimi içerisinde sığır kökenli et ve süt üretimi büyük paya sahiptir. Bu nedenle ülkemizde ve dünyada inek yetiştiriciliği hayvancılığın en önemli kollarından biri olarak kabul edilmektedir (Şenünver ve Nak 2019).

2.2 Sütçü ve Et Sığırcılığının Önemi ile Uğraşan İşletmelerde Reprodüktif Etkinlik ve Verimlilik

Reprodüksiyon, hayvansal üretim sürecinin ekonomik ve düzenli bir şekilde yürütülmesinde rol oynayan önemli faktörlerden biridir. Reprodüktif potansiyelin en üst düzeye ulaştırılabilmesi için iyi bir sürü yönetimi kadar, genetik, besleme, fizyoloji, theriogeneloji gibi hayvancılık ve veterinerlik bilimleri ile ilgili çeşitli disiplinlerin temel prensiplerinin çoğunu iyi anlamak ve uygulamak gerekmektedir (Noakes 2001). Son yıllarda elde edilen genetik ilerleme, daha yüksek süt verim kapasitesine sahip sütçü ineklerin ve daha verimli etçi hayvanların yetiştirilmelerine olanak sağlamaktadır (Tsuruta vd., 2005; Randel ve Jr 2015). Ancak, verim açısından elde edilen bu gelişmeler fertilitenin azalmasına sebep olmaktadır. Fertilite oranlarında şekillenen bu düşüş ise uzun ömürlülüğü azaltarak sürüden çıkarmanın ana nedeni olmaktadır. Uzun sürü ömrü işletmelerin günlük ve toplam kâr oranını olumlu yönde etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğu için her zaman arzu edilen bir özellik olarak kabul görmektedir. Etçi ve sütçü sürülerde reprodüktif etkinliği arttırmada, yeni düvelerin zamanında sürü içerisine katılması büyük önem taşımaktadır (Stevenson 1997). Süt ve buzağı üretimi ile ilgili hedeflere ulaşabilmek için düvelerin iyi bir fertiliteye ve uzun verimli yaşam ömrüne sahip olmaları büyük önem taşımaktadır (Le Cozler vd., 2008). Kısaca söylemek gerekirse doğmasal ve edinsel yapı bozuklukları, bakım ve beslenme ile ilişkili yetersizlikler, fonksiyonel bozukluklar ve enfeksiyöz nedenler gibi birçok faktöre bağlı olarak fertillite düşmekte, infertilite ve bazen de sterilite oluşmaktadır. Sonuç olarak olarak yavru ve süt verimi olumsuz etkilenmekte ve büyük ekonomik kayıplar oluşmaktadır (Şenünver ve Nak 2019).

2.3 Pubertas

Etçi ve sütçü işletmelerde verim açısından amaçlanan hedeflere ulaşabilmek için, düvelerin gelişimlerinin normal süreçler içinde sağlanması ve zamanında pubertaya ulaşılması ve takiben de en uygun süreçte ilk gebeliklerin oluşturulması gerekmektedir (Stevenson 1997). Pubertas, genel olarak düvelerde fertil bir ovulasyon ve takiben de normal yaşam süreli bir korpus luteumun şekillenme potansiyeline sahip ilk östrusun başlangıcı olarak ifade edilmektedir (Stevenson 1997). Reprodüktif kanal ve ovaryumlar doğumdan sonra aşamalı olarak gelişirken, pubertas öncesi dönemde bu yapılarda hızlı endokrin değişiklikler gözlemlenmektedir (Gasser 2012). Pubertaya ulaşmamış düvelerde hipotalamustaki GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) pulzasyon sisteminin östrojenlerin negatif feedbek etkisine çok duyarlı olduğu belirtilmektedir. Östrojenin negatif feedbek'i sonucu sekrotorik LH (Lüteinleştirici Hormon) pulzasyonları baskılanmaktadır. Muhtemelen aynı ölçüde GnRH pulzasyonları da inhibe edilmektedir (Stevenson 1997). Pubertas öncesi dönemde östrojenin negatif feedbek etkisi azalmakta ve hipotalamusun östrojenlerin negatif feedbek'ine duyarlılığı düşmekte ve böylece GnRH sekresyonunda artış şekillenmektedir. Bu etkiyle beraber pubertas öncesi son 50 günde LH düzeyinde de artış oluşmaktadır. Böylece dominant folikül artan LH pulzasyonlarının etkisiyle büyüyerek östradiol salgısını artırmaktadır. Bu artış ise folikülün ovüle olması için gerekli LH pikini uyarmaktadır (Gasser 2012; Rawlings vd., 2003).

2.4. Ovaryan Foliküler Gelişme

Folikülogenezis, oositin ve çevresindeki granüloza hücrelerinin büyümesini ve farklılaşmasını takiben bir primordiyal folikülün preovülatör boyuta kadar geliştiği süreçtir (Jaiswal 2007). Hem somatik hücrelerin hem de germ hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşması dahil, uzun ve karmaşık bir şekilde düzenlenmiş mekanizmaları ve olayları içermektedir. Ayrıca foliküler gelişmeyi kontrol eden mekanizmaları iyi anlamak infertilitenin tanı ve tedavisi açısından büyük önem taşımaktadır (Web vd., 2016). Sığırlarda bir folikülün aktive olup ovulatör folikül büyüklüğüne ulaşmasına kadar geçen süreç yaklaşık olarak 80-100 gün sürmektedir (Britt 1992). Son zamanlarda sığırlarda FSH (Folikül Stimulating Hormone) salınımı ile eş zamanlı olarak ortaya çıkan, çapları ≥1 mm olan foliküllerin, foliküler dalgalara benzer şekilde büyüme süreci geçirdiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte iki ovulasyon arasında 2 veya 3 foliküler dalga içeren bir gelişim sürecinin varlığı da net bir şekilde ortaya konmuştur. Çapı <1 mm olan antral foliküllerin gelişim süreci ve bu sürecin tekrarlanabilen dalgalar (İki veya

üç dalga) şeklinde oluştuğu konusunda ise yeterli bilgi bulunmamaktadır (Jaiswal 2007). İneklerde ovaryan foliküler gelişim gonadotropinlerden bağımsız ve gonadotropinlere bağımlı olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. İneklerde gonadotropinlere bağlı foliküler gelişme dalgalar şeklinde oluşmaktadır. Her bir foliküler dalga emergence, selection ve dominantlık aşamalarını içerir ve daha sonra foliküler atrezi veya ovulasyon şekillenir. Emergence yani foliküler 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 azaltıldığı bir dönem olarak tanımlanabilir. Bu kota türlere göre değişmektedir ve sığırlarda genellikle bir folikül ovulasyona gider. FSH düzeyinin düşmüş olduğu bu ortamda granuloza hücrelerindeki LH reseptörlerinin gelişimi ile seçilmiş olan folikül yaşamaya devam eder ve folikül içi biyoviyabil IGF-I'in (biyolojik olarak kullanılabilir IGF-I'in) düzeyi artar. Biyoviyabil IGF-I düzeyinde bu artış IGF-I bağlayan proteinlerin (IGF-I binding proteins; IGFBP) azalması ile şekilenir. 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 konsantrasyonlarını aktif olarak baskıladığı bir süreçtir. Ayrıca bu dönemde ovaryumlardaki diğer tüm foliküler büyüme aşamalarıda 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 şekilenirse dominant folikül atreziye olur. LH pulzasyon sıklığı artar ve eğer her saatte bir LH pulzasyonu oluşursa, bu durum östradiol konsantarasyonunu arttırır, östradiolün GnRH salınımı üzerindeki pozitif feedbek etkisi sonucu LH piki uyarılır ve ovulasyon şekillenir. Foliküler dalgalar 7-10 günde bir şekillenir. 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 içerisinde ortalama 3 dalga oluşmakla beraber, bazen 2, nadiren de bir veya 4 foliküler dalga bulunabilir (Crow vd., 2014).

2.5 Foliküllerin Sınıflandırılması

Folikülogenezis, primer, sekonder ve sonunda ovulasyon için uygun büyüklüğe ulaşacak antral foliküllerin büyümesi ve gelişim aşamalarını içeren bir süreçtir (Jaiswal 2007; Senger

1997). Bir folikülün gelişim aşamalarının sınıflandırılması folikül çapına, oosit ve oositin etrafını çevreleyen granuloza hücrelerinin şekline ve epitel katman sayısına bağlıdır (Braw-Tal ve Yossefi 1997; Lundy vd., 1999). Tek katlı yassı granuloza hücrelerine sahip olan primordiyal folikülün hücreleri kübik granuloza hücrelerine dönüşerek primer folikül oluşmaktadır. Primer folikül antrum içermeyen tek katlı kübik granuloza hücrelerine sahiptir (Braw-Tal ve Yossefi 1997). Daha sonra primer folikülün granuloza hücrelerindeki artış devam etmekte ve sekonder folikül oluşmaktadır. Sekonder foliküller antrum içermeyen 2-6 kat granuloza hücrelerine sahip foliküllerdir. Primordiyal, primer ve sekonder foliküller antrum içermediklerinden dolayı preantral foliküller olarak sınıflandırılmaktadır. Tersiyer foliküller ise bir antrumu olan ve 6'dan fazla granuloza hücre katmanı bulunan foliküllerdir. Tersiyer foliküller aynı zamanda veziküler ya da antral foliküller adları altında da sınıflandırılmaktadır (Eppig 2001). Ovulasyon öncesi gelişimini tamamlamış 14-16 mm çapındaki foliküller Graff folikülü olarak kabul edilmektedir (Braw-Tal ve Yossefi,1997).

2.6 Ovaryum Rezervi

Ovaryum rezervi sığırlarda primordiyal foliküllerin toplam sayısı olarak tanımlanmakta ve ovaryum rezervi ile fertilite arasında önemli düzeyde bir pozitif ilişki olduğu belirtilmektedir (Jimenez-Krassel vd., 2015; Mossa vd., 2012; Ribeiro vd., 2014). Ovaryum üzerindeki antral folikül sayısı (AFS) ile primordiyal foliküllerin toplam sayısı arasında istatistiki açıdan önemli olacak düzeyde pozitif bir ilişki olduğu ifade edilmektedir (Modina vd., 2014).

2.7 Antral Folikül Sayısı (AFS)

Antral folikül sayısı yüksek olan ineklerde üreme ile ilgili parametrelerin ve reprodüktif biyoteknolojik uygulamalara karşı yanıtın daha iyi olduğu belirtilmektedir (Ireland vd., 2011; Rico vd., 2012; Silva-Santos vd., 2014).

2.8 Anti-Müllerian Hormon (AMH)

AMH ilk kez Fransız endokrinolog Alfred Jost tarafından 1953 yılında keşfedilmiştir. O dönemde, bilim adamları testislerin sadece erkek dış genital organlarının gelişiminden sorumlu olan testesteronu sentezlemekle kalmayıp aynı zamanda tavşan fötüslerinde Müllerian kanallarını gerileten bir kimyasal ürettiklerini savunmaktaydılar (Jost 1953). Daha

sonra AMH bilim insanı Picon tarafından tanımlanmış (Picon 1969) ve sığır fetal testis dokusundan laboratuvar ortamında saflaştırılmıştır (Picard ve Josso 1984). AMH geni sığır, kısrak ve keçilerde 7. kromozomda, koyunlarda 5. kromozomda, mandalarda 9. kromozomda ve domuzlarda ise 2. kromozomda yer almaktadır (Gao ve Womack 1997). Dönüştürücü büyüme faktörü-beta üst ailesinin (Transforming growth factor- beta superfamily; TGFβ) bir üyesi olan AMH, dimerik glikoprotein yapıda bir hormondur (Monniaux vd., 2013). Dokuların büyümesi ve farklılaşmasında rol oynayan AMH sadece gonadlardan salgılanır (Marc vd., 2010; Visser ve Themmen 2005). Embriyonik dönemde erkek cinsiyetinin farklılaşması sürecinde AMH gereklidir (Vernunft vd., 2015). Erkeklerde testiküler farklılaşmanın başlangıcından ergenliğe kadar giden süreçte sertoli hücreleri tarafından üretilir. Embriyonik dönemde uterusun, oviduktların ve vajinanın üst kısmının taslağını şekilendirecek olan Müller kanalının regrese edilmesinden sorumlu olan AMH'ın yokluğunda Müller kanalı, oviduktlar, uterus ve vajinanın üst kısmını oluşturacak şekilde dönüşüme uğramaktadır (Arouche vd., 2015; Marca vd., 2010; Visser ve Themmen 2005).

Dişilerde AMH ovaryum üzerinde bulunan preantral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretilerek kan dolaşımına salınmaktadır (Rico vd., 2011). Dolaşımdaki AMH seviyesini belirlemek için serum ve plazma örnekleri kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda kan AMH konsantrasyonunun fertilite ile pozitif ilişkisi olduğu bilinen antral folikül sayısının (AFS) değerlendirilmesinde güvenilir bir endokrin biyobelirteç olarak kullanılabileceği ortaya konmuştur (Monniaux vd., 2013; Rico vd., 2011; Souza vd. ,2015).

AMH aktivitesinin oluşturulması granuloza hücrelerinde bulunan iki reseptör aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Tip 1 (AMHR1) ve tip 2 (AMHR2) reseptörleri AMH'a bağlanarak reseptör kompleksini oluşturmakta ve böylece AMH sinyali başlatılmaktadır. Küçük (çapı; 5-8 mm) foliküllerde, 13-24 mm çapındaki foliküllere göre daha fazla AMH reseptörü bulunmaktadır. Bu da küçük foliküllerden daha fazla AMH üretildiğini göstermektedir (Poole vd., 2016). Subordinat foliküller ve dominant folikülleri kıyaslayan araştırmalarda dominantlık safhasına ulaşan foliküllerde AMHR2 ekpresyonunun AMHR1 ekspresyonuna göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu durum foliküllerin dominant hale gelmesinde AMHR2'nin kritik bir rol oynadığını göstermektedir (Liha vd., 2016). Foliküller, ovaryan foliküler havuzdan ön seçilim aşamasına girmeye başladıkları andan itibaren AMH ekspresyonu şekillenmeye başlamaktadır (McGee ve Hsueh 2000). Preantral ve küçük antral folikül aşamasına gelindiğinde AMH düzeyi en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Dominant folikülün seçimi aşamasında ve foliküller ovulasyona doğru giderken kan AMH miktarı düşmektedir. Primordiyal ve atretik foliküllerden AMH üretilmemektedir (Monniaux vd., 2008; Mossa vd.,

2017). AMH'ın 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'ın foliküler gelişme sırasında iki ana role sahip olduğu belirtilmektedir. Bunlar; foliküler rezervin erken bir dönemde tüketilmesini engellemek için primordiyal foliküler rezervlerdeki foliküllerin büyümesinin baskılanması ile preantral ve küçük antral foliküllerin FSH'ya olan duyarlılığını azaltarak foliküler gelişmenin düzenlenmesidir (Mossa vd., 2017; Yang vd., 2017). Ayrıca AMH konsantrasyonları üzerine östradiol ve FSH'ın 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 vd., 2011). İnsanlar, ratlar, fareler ve diğer bazı memelilerin dişilerinde in vivo ve in vitro yapılan çalışmalarda AMH ve FSH arasındaki antagonistik etkinin olduğu belirlenmiştir (Baarends vd., 1995); Pellatt vd., 2011).

Günümüzde Siyah alaca, Japanase Black, Jersey, Main-Anjou (Etçi ırk) gibi ırkların yanında diğer bazı melez ırklarda da AMH konsantrasyonlarının referans değerleri belirlenmiştir (Hirayama vd., 2017; Mossa vd., 2017). Siyah Alaca buzağılarda AMH konsantrasyonunun doğumu izleyen ilk 2 ay içinde arttığı, 5. ayda düştüğü, 8 ve 9. aylarda dolayısıyla yaklaşık ilk ovulasyonun şekillendiği dönemde erişkin bireylerdeki seviyelerine ulaştığı ve bunu izleyen süreçte ise sabit kaldığı tespit edilmiştir (Mossa vd., 2017). Japanase Black ırkı buzağılarda doğumu izleyen iki ayda AMH konsantrasyonunun aşamalı olarak arttığı, 2-7. aylar arasında konsantrasyonda önemli derecede dalgalanmalar gözlendiği, 8. ayda bu dalgalanmaların belirgin şekilde azaldığı, 11. ayda ise sabit hale geldiği belirlenmiştir (Hirayama vd., 2017).
Ovaryum rezervi dişi gonadların hem nitelik hem de nicelik olarak reprodüktif kapasitesini yansıtmaktadır. Bu açıdan ovaryum rezervinin morfolojik olarak sağlıklı folikül sayısını ve fertilite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ireland vd., 2009; Ireland vd., 2011; Jimenez-Krassel vd., 2009). AMH gelişmekte olan sağlıklı foliküllerin granuloza hücrelerinden üretildiği için AMH ile ovaryum rezervi arasında pozitif bir ilişkili olduğu görülmektedir (Ireland vd., 2011; Jimenez-Krassel vd., 2009). Bu yüzden AMH gonadotropinlere duyarlı olan küçük antral foliküllerin durumu hakkında öngörüde bulunulmasını sağlayan endokrin bir gösterge olarak kabul edilmektedir (Rico vd., 2009). AMH gelişmekte olan foliküllerin FSH'ya olan duyarlılığını azalmakta ve foliküller havuzdaki primordiyal folikül sayısını kontrol altında tutmaktadır (Clemente vd., 1994; Durlinger vd.,2001).

2.8.1 Senkronize ve doğal östruslarda AMH düzeylerinin karşılaştırılması

Aynı ırktan düveler kendi arasında değerlendirildiğinde, doğal östrus gösteren ve senkronizasyon metotları kullanılarak östrusları uyarılan düvelerin AMH konsantrasyonları arasında istatiksel açıdan bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir (Pfeiffer vd., 2014).

2.8.2 AMH' ın tekrarlanabilirliği

Sığırlarda AMH konsantrasyonları östrus siklusu içerisinde minimum değişim göstermektedir. Düvelerde siklusun herhangi bir döneminde tek bir kez yapılan AMH ölçümünün aynı veya farklı sikluslarda farklı günlerde yapılan AMH ölçümleri ile yüksek oranda korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (r = 0,97) (Ireland vd., 2011). Süt ineklerinde AMH konsantrasyonları aynı östrus siklusunda (Rico vd., 2009; Souza vd., 2015), iki ayrı siklusun farklı günlerinde (Rico vd., 2009) ve doğal ve senkronize östrus sikluslarında (Pfeiffer vd., 2014) sabit olduğu tespit edilmiştir. Tüm bu bulgular sığırlarda siklusun herhangi bir gününde tek bir kez alınan kan örneği ile AMH konsantrasyonlarının güvenilir bir şekilde belirlenebileceğini göstermektedir (Mossa ve Ireland 2019).

2.8.3 Sığırlarda AMH düzeyleri

İnekler bireysel olarak değerlendirildiğinde farklı zamanlarda ölçülen AMH konsantrasyonları önemli farklılıklar göstermemesine rağmen, farklı inekler arasında ise önemli farklılıklar gözlemlendiği ifade edilmektedir (Riberio vd., 2014). Bin iki yüz inekte yapılan bir çalışmada plazma AMH konsantrasyonlarının genel olarak 10-3198 pg/ml arasında değiştiği; ortalama AMH konsantrasyonunun ise 320,3 ± 251,1 pg/ml düzeyinde olduğu belirlenmiştir. İnekler AMH konsantrasyonlarına göre sınıflandırıldığında konsantrasyonları düşük olan grupta AMH düzeylerinin 10-140 pg/ml sınırları içinde değiştiği, ortalamanın ise 85 pg/ml olduğu, buna karşılık yüksek olan grupta ise AMH düzeyleri 451-3,198 pg/ml aralığında ölçülürken ortalamanın ise 631 pg/ml olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık diğer bazı çalışmalarda ise ortalama sürü AMH konsantrasyonlarının 0,01-400 pg/ml arasında değiştiği ve AMH düzeyi 400 pg/ml üzerinde az sayıda inek olduğu belirlenmiştir (Rico vd., 2009; Souza vd., 2015). Bu nedenle sürüler arasında büyük değişimler görüldüğü dikkate alındığında henüz bir referans aralığı belirlenememiştir. Bunun yerine AMH düzeylerini değerlendirmek için

çalışmaya katılan hayvanlar arasında hormonun kan seviyeleri temel alınarak düşük, orta ve yüksek AMH kan seviyelerine sahip hayvanlar şeklinde gruplandırmalar yapılmaktadır (Alward ve Bohlen 2019).

2.8.4 Düvelerde sürü verim ömrü ve AMH konsantrasyonu arasındaki ilişki

Sütçü düvelerde sürü verim ömrünü belirlemek için kullanılan güvenli bir biyobelirteç keşfedilmemiştir. Ancak AMH'ın antral folikül sayısı, ovaryum rezervi ve dolayısıyla da fertilite, ile pozitif ilişkili olduğu belirlenmiştir. Düve ve ineklerde aynı veya farklı seksüel siklus içerisinde seksüel siklusun dönemine bağlı olarak günden güne AMH konsantrasyonlarında minumum seviyede değişiklikler gözlenmektedir (Ireland 2008,2011; Rico 2009,2011). Yapılan bir çalışmada 11-15 aylık 281 Holstein düvede sürüden çıkarma oranı, uzun ömürlülük, ilk buzağılamadan sonra hayatta kalma oranı, süt verimi gibi parametrelerin AMH konsantrasyonu ile ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır. Düvelere östrusları senkronize etmek için 11 gün arayla prostaglandin uygulanmış ve AMH ölçümleri için kan örnekleri ikinci prostaglandin uygulamasından 96 saat sonra alınmıştır. AMH ölçümleri ticari insan ELISA kiti ile yapılmıştır. Yapılan ölçümler sonucunda 281 düvenin AMH seviyeleri 6-440 pg/ml arasında değiştiği belirlenmiştir. AMH konsantrasyonları Q1(6.2-30 pg/ml), Q2(30.1-56 pg/ml), Q3(56.1-85 pg/ml), Q4(85.7-432 pg/ml) olacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır. En düşük AMH konsantrasyonu olan Q1 ile diğer gruplar karşılaştırıldığında, Q1 grubunun sürü verim ömrünün daha kısa, ilk buzağılamadan sonra hayatta kalma oranının daha az, ilk laktasyondaki süt veriminin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Ayrıca tüm laktasyonlarda daha düşük gebelik oranına sahip oldukları ve sürüden çıkarılma oranının daha yüksek olduğu ve özellikle de düşük üreme performanslarından dolayı sürüden çıkarıldıkları (ilk laktasyon) tespit edilmiştir. Elde edilen bu veriler değerlendirildiğinde, AMH'ın sütçü ineklerin sürü verim ömrünü belirlemede yararlı bir fenotipik belirteç olabileceği kanısına varılmıştır (Jimenez-Krassel vd., 2015).

2.9 İneklerde Puerperal Dönem

Puerperal dönem diğer bir adıyla postpartum dönem doğumdan sonra genital organların gebelik öncesi normal fizyolojik ve histolojik koşullarına dönme süreci olarak tanımlanabilir. Bu dönemde şekillenen olaylar doğum sonrası fertilite üzerinde büyük etkiler oluşturduğundan dolayı postpartum periyot sütçü ineklerin reprodüktif yaşamları içerisinde çok önemli bir süreç olarak kabul edilir (Elmetwaly 2018). Sütçü ineklerde optimal düzeyde

bir fertilitenin elde edilmesi, doğumu izleyen ilk 35 – 40 gün içerisinde uterusun hızlı bir şekilde involüsyonu ve endometriyumun restorasyonu, ovaryan siklik aktivitenin tekrar başlaması, ovulasyonun şekillenmesi ve fertilize olma, blastosist oluşturabilme yeteneğine sahip olgun bir oositin atılması, uterus içerisindeki patojen bakterilerin kontrol altına alınması gibi bir biri ile ilişkili çok sayıdaki fizyolojik sürecin, yani puerperal dönemin aşamalarının tam olarak tamalanmasına bağlıdır (Sheldon 2004; Sheldon vd., 2020). Puerparal dönemin süresi normal fizyolojik şartlar altında yaklaşık olarak 40 ila 56 gün arasında değişebilmektedir (Sheldon 2004; Sheldon vd., 2008; Sheldon ve Owens 2017; Elmetwaly 2018)

2.9.1 Uterusun involüsyonu

Sütçü ineklerde uterus involüsyonunun hızlı bir şekilde gerçekleşmesi daha kısa bir doğum gebelik aralığının elde edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Lewellyn vd., 2008). İnvolüsyon genelikle doğumdan sonra fiziksel olarak uterus ve serviksin boyutlarındaki küçülmeyi tanımlamak amacıyla kullanılan bir terimdir (Gier ve Marion 1968). Bununla beraber uterus involüsyonu, doğumdan sonra uterusun gebelik öncesi büyüklüğüne ve fonksiyonlarına dönmesi olarak tanımlanabilir (Elmetwaly 2018). Uterus kontraksiyonlarının şekillenmesi, uterusun hacminin azalması, onarıcı bir inflamasyonun oluşumu, ekstraselüler matriksin yeniden düzenlenmesi, karunkulaların nekroze olması ve dökülmesi, son olarak endometriyumun histolojik olarak tam bir restorasyonu gibi süreçleri içerir (Gier ve Marion 1968; Sheldon ve Owens 2017; Elmetwaly 2018; Sheldon vd., 2020). Sütçü ineklerde involüsyon sürecinde oluşan değişikliklerin büyük bir çoğunluğunun postpartum 2-3 hafta içerisinde tamamlanmasına rağmen, uterusun tam anlamıyla invole olmasının 26-56 günlük bir süreç içerisinde tamamlandığı söylenebilir (Noakes 2001; Sheldon vd., 2006; Öcal 2007; Sheldon ve Owens 2017; Elmetwaly 2018).

2.9.2 Endometriyumun rejenerasyonu

Doğum sonrası karunkular arterlerde oluşan vazokonstriksiyon ve buna bağlı olarak şekillenen kansızlık ve vasküler dejeneratif değişiklikler sonucu karunkullerin üçte biri nekroze olur (Lesli 1983; Öcal 2007) ve genelikle doğumdan 10-12 gün sonrasına kadar nekrotik karunkular dokunun büyük bölümü dökülür ve bir miktar sıvılaşır (Sheldon vd. 2008; Elmetwaly 2018). Onbeşinci güne kadar bu dökülme işlemi tamamlanır. Geriye sadece stratum kompaktumdan çıkıntı yapan kan damarı taslakları kalır. Postpartum 19. güne kadar

kan damarlarınında yok olması ile karunkulalar yüzey pürüzsüz bir hal alır. Karunkulalar yaklaşık postpartum 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 loşya akıntısını oluşturur (Sheldon vd., 2008) ve myometrial kontraksiyonlar ile loşya dışarı atılır (Zerobin ve Sporri 1972). Endometriyal 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, postpartum 25. günden sonra tamamlanır. Endometriyumun epitel katmanında rejenerasyon postpartum 25. günde tamamlanırken, daha derin katmanlardaki rejenerasyon ise postpartum 6-8. haftaya kadar sürmektedir (Sheldon 2004; Sheldon vd., 2008). Bazı kaynaklarda endometriyumun normal doku mimarisinin tam olarak şekillenmesinin 3 ila 4 hafta sürdüğü belirtilmektedir (Sheldon ve Owens 2017).

2.9.3 Postpartum süreçte foliküler gelişim ve ovaryan siklik aktivitenin başlaması

Doğum ile östradiol ve progesteron düzeyleri bazal seviyelerine düşer. Böylece östradiolün negatif feedbek 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 ve Butler 1997; Roche 2006; Crowe 2008; Crowe vd., 2014; Sheldon vd., 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 ovaryumlarun üzerinde belirlenebilmektedir (Hafez 1993; Kawashima vd. 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 hemde 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 hakim olan LH pulzasyon

sıklığına, dominant folikülün boyutlarına ve IGF-I biyoyararlığına 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 dominat folikül atreziye olurken, ineklerin %1 ila %5'inde dominant folikül kistik hale gelir. İlk ovulasyona kızgınlık belirtileri eşlik etmez ve ilk ovulasyonu genelikle (>70%) tek dalgalı kısa süreli bir siklus takip eder. İlk luteal faz premature prostaglandin F2α salgısından dolayı kısa sürer. Bu premature prostaglandin salgısınının ovulasyonu takiben siklusun 5-8. günlerindeki postovulatör 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 nadirende dört foliküler dalgadan oluşur. Laktasyondaki postpartum ineklerin 18-24 gün arayla şekilenen östrus siklusları genellikle 2 foliküler dalgalı olma eğilimindedir (Crowe vd., 2014).

2.9.4 Uterusun bakteriyel kontaminasyonun eliminasyonu

Literatürlerde gebelik boyunca uterusun steril olduğu ve gebelik sırasında bir bakteriyel invazyon şekillenmesi durumunda fötusun rezorbsiyonu veya abort şekilendiği belirtilmektedir (Sheldon 2004; Sheldon ve Dobson 2004). Normal olarak devam eden bir gebeliği takiben doğum anında veya doğumdan kısa bir süre sonra, vulva, vagina ve serviks gibi fiziksel bariyerlerde oluşan gevşeme genişleme ve travma sonucu hayvanın çevresinden, derisinden ve dışkıdan gelen mikroorganizmaların asendens olarak genital bölgeye ulaştıkları ve uterus lümenini kontamine ettikleri ifade edilmektedir (Sheldon 2004; Sheldon ve Dobson 2004; Sheldon vd., 2020). Buna karşılık bazı kaynaklarda Trueperella pyogenes, Fusobacteria ve Prevotella türleri gibi uterus patojenlerinin bir kısmının sağlıklı ineklerin ve hatta gebelerin uteruslarında da tespit edildiği belirtilmektedir (Moore vd., 2017; Karstrup vd., 2017; Sheldon vd., 2019). Bununla beraber gebe kadınlarda yapılan bir çalışmada amniyon ve plasentada bakteri belirlenemediği, uterus invazyonu ile ilgili olarak tespit edilen bulguların bakterilerin nükleotidleri ile ilgili sinyallerin alınan örneklerin veya laboratuvarda kullanılan reaktiflerin kontamine olmasından kaynaklandığı ifade edilmektedir

(de Goffau vd., 2019). Bu sonuç dikkate alındığında gebe uterusun bir bakteriyal florası olduğu hatta bu bakterilerin bazılarının uterus patojenlerinden oluştuğu şeklindeki bilgilerin şüphe ile yaklaşılması gerektiği ifade edilmektedir (Sheldon vd., 2020). Gebelik sırasında sığır uterusunda bir mikrobiyota olup olmadığına bakılmaksızın doğumdan sonra uterusta yoğun bir mikrobiyal üreme olduğu vurgulanmaktadır. Postpartum dönemde uterustaki mikrobiyal popülasyon, enfeksiyon, eliminasyon ve bakterilerle yeniden enfeksiyon gibi döngüler ile bir dalgalanma gösterir (Sheldon vd., 2019,2020). Daha önce de ifade edildiği gibi uterusun bakteriler tarafından kontamine edilmesini engelleyen vulva, vestibulum, vajina ve serviks gibi anatomik bariyerler doğum sürecinde açılır ve daha sonra birkaç gün süreyle genişlemiş bir şekilde kalır. Böylece uterus doğum anında ve sonrasında çevreden gelen mikroorganizmalar ile kontamine olmaktadır (Sheldon 2004). Doğum sonrasında uterus içeriği kan, ölü doku döküntüleri ve nekrotik karunkular dokuları içermesinden dolayı bakterilerin çoğalması için uygun bir ortamdır (Čengić vd., 2012). Doğumdan sonraki ilk iki haftada uterusun tamamı bakteriler ile kontaminedir (Sheldon 2004). Bu bakterilerin üremesi ve mukozal yüzeye tutunmasıyla oluşan enfeksiyon hayvanların birçoğunda postpartum ilk 5 hafta içerisinde elimine edilirken, hayvanların %10- 17'sinde bakterilerin kalıcı hale gelmesi kronik enfeksiyona dönüşmektedir (Noakes 2001, Sheldon vd., 2006). Uterusun bakteriyel kontaminasyonun eliminasyonunda en önemli olay lökositlerin migrasyonu ile oluşan fagositozdur. Loşya akıntısı ve uterus kasılmaları mekanik olarak bakteriyel eliminasyonunda rol oynamaktadır. Postpartum 15. günde uterusta bakteriyel kontaminasyon ihtimali %93 iken, sağlıklı bir postpartum involusyon sürecinde 45-60. günde bu ihtimal %9'a kadar düşmektedir (Noakes 2001). Uterusun lümeninden genellikle izole edilen bakteriler Trueperalla pyogenes, Escherichia coli, Fusobacterium necrophorum ve Prevotella melaninogenicus'tur (Griffin vd., 1974; Ruder vd., 1981; Olson vd., 1984; Bonnett vd., 1991a). Bu bakteriler uterus enfeksiyonlarında sinerjik olarak etki etmektedir. Trueperalla pyogenes, F. necrophorum için büyüme faktörü sentezler. F. necrophorum lökotoksin üretir. P. Melaninogenicus ise fagositozu engelleyen bir madde sentezler (Sheldon ve Dobson 2004).

2.9.5Uterusun savunma mekanizması

Uterusta yangı ile birlikte oluşan değişikliklerin temel sebebi bakteriyel kontaminasyondur (Sheldon vd., 2006). Uterus enfeksiyonları diğer evcil hayvanlara göre ineklerde daha yüksek görülme oranına sahip olduğu için sütçü ineklerde genital kanalın immun kapasitesinin bilinmesi gerekmektedir (Gilbert 2013). Uterus enfeksiyonlarının eliminasyonunda temel rolü lokal spesifik ve non-spesifik immunitenin hücresel ve humoral

mekanizmaları üstlenir (Brodzki vd. 2015a). Anatomik savunma sistemi: vulva, vestibulum, vajina ve serviksin meydana getirdiği mekanik bariyer tarafından oluşturulur. Östrus sırasında vajina ve serviksten salgılanan mukus bakterilerin reprodüktif kanala girmesini zorlaştırır (Bondurant 1999; Sheldon ve Dobson 2004). Serviks mukozasının kıvrımlı bir yapıda olması mikroorganizmaların uterusa ulaşmasını engeller (Dadarwal vd., 2017). Uterusun miyometrium katmanında bulunan sirküler ve longitudinal kaslar bakterileri barındıran ve üremesine yol açan uterus içeriğini dışarıya doğru atarak uterus savunmasına katkıda bulunur (Azawi 2008). Vestibulum ve vajinada bulunan çok katlı yassı epitel ile serviks ve endometriyumdaki tek katlı yassı epitel hücreler, bakterilerin tutunmasını ve invazyonunu engeller (Sheldon vd., 2014; Dadarwal vd., 2017). İmmun sistem, uterus savunma mekanizmasında büyük bir rol oynamaktadır. Bakteriyel kontaminasyona karşı hücresel savunma uterustaki polimorf nükleer hücreler (PMN) tarafından sağlanır (Stossel 1975; Hussain 1989, Gilbert vd., 2007). Sistemik dolaşımdan kemotaktik faktörler etkisi ile enfekte uterusa gelen PMN hücreler bakteriyel parçacıkların fagositozunu sağlar. Yani uterusta enfeksiyona karşı immun sistemin ilk yanıtı nötrofillerin uterusa göçüyle oluşan non-spesifik fagositozdur (Hussain 1989; Bondurant 1999; Singh vd., 2008). Postpartum birinci haftada uterustaki lökosit sayısının artması total lökosit sayısında azalmaya neden olur ve takip eden 3 haftada total lökosit sayısı normal seviyesinin üstüne çıkar (Hussain vd., 1992; Cai vd., 1994; Mateus vd., 2002; Kim vd., 2005; Singh vd., 2008). Total lökosit sayısının azalması, lökositlerin uterus lümeni ve meme bezlerine göçünden kaynaklanmaktadır (Singh vd., 2008).

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 tanıma işlemi gerçekleşir (Beutler vd., 2003; Herath vd., 2006; Sheldon vd., 2008; Sheldon vd., 2009; Williams 2013). Memelilerde 10 tane TLR geni bulunur ve PAMP'ların tespit edilmesini sağlarlar (Akira vd., 2006, Galvao ve Santos 2014). 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 vd., 2008). TLR 1-2 ve 6 tüm bakteri ve mantarlarda bulunan lipid yapıları, TLR 3-7-8 ve 9 ise bakteriler ve sıklıkla virüslerdeki nükleik asitleri ayırt etmektedir. TLR 4 gram negatif (Gr(-)) bakteriler,mantarlar ve parazitlerde bulunan LPS ve polisakkaritleri, TLR 5 flagellalı bakterilerdeki flagellalara bağlanırken TLR 10'un bağlandığı yapı henüz bilinmemektedir (Akira vd., 2006; Herath vd., 2006; Sheldon vd., 2009). Uterusa kadar ulaşarak invaze olan mikroorganizmalara karşı ilk

savunma basamağı endometriyumda başlar (Galvao vd., 2011). 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 olur. Bu sitokinler ve kemokinler, invaze olan mikroorganizmları ve hasarlı dokuları fagositoz ile ortandan kaldırmak için yangı bölgesine nötrofil ve makrofajların göçüne neden olur (Beutler vd., 2003; Sheldon ve Dobson 2004; Sheldon vd., 2014; Fischer vd., 2010; Dadarwal vd., 2017). Uterusta meydana gelen bakteri invazyonuna karşı humoral bileşenler (immunglobulinler (Ig)) ile de yanıt oluşturulur. İmmunglobulinler, uterusta lokal olarak üretilir 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 arttırırlar (Hussain 1989; Singh vd., 2008).

2.10 İneklerde Uterus Enfeksiyonları

Uterusta meydana gelen enfeksiyon ve yangısal reaksiyonlar genellikle; doğum anında yapılan yardım girişimleri sırasında ve Retensiyo sekundinarum, prolapsus uteri, metabolik hastalıklar gibi erken postpartum dönem sorunlara bağlı olarak ortaya çıkar. Ayrıca suni tohumlama yapılırken temizliğe özen gösterilmediğinde, genital organ muayenesi, sağaltım grişimlerine bağlı olarak da uterus enfeksiyonları şekillenebilir (Alaçam 2001).

2.10.1 Uterus enfeksiyonlarına neden olan etkenler

Suni tohumlama yerine doğal aşımı tercih eden sürülerde Bovine Venereal Campylobacteriosis gibi çiftleşme ile bulaşan hastalıklara, Bovine Herpes Virus-4 ve Bovine Viral Diare gibi infertiliteye neden olan viral enfeksiyonlara dikkat edilmesi gerekmektedir (Mshelia vd., 2010; Thiry vd., 1992; Grooms 2004). Son yıllarda yaygınlaşan suni tohumlama ile 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-spesifk enfeksiyonlar şeklinde tanımlanmıştır (Griffin vd., 1974; LeBlanc vd., 2002a; Sheldon vd., 2004). Uterus enfeksiyonlarına neden olan etkenler, hücre duvarı ve kimyasal yapılarına göre gram pozitif ve gram negatif olarak iki gruba ayrılmaktadır (Sheldon vd., 2002b, 2009a). Gram negatif bakterilerin en ayırt edici özelliği dış hücre duvarının yapısında bulunan Lipopolisakkarittir (LPS) (Holst vd., 1996). LPS yapısı, hidrofobik lipit A kısmı, oligosakkarid

çekirdek ve O antijeni olarak bilinen distal polisakkarit olarak 3 temel bileşenden oluşur. LPS yapısı memelilerde endotoksemiye neden olmaktadır. Gram pozitif bakterilerde kalın bir peptidoglikan (PGN) katına gömülmüş, hücre duvarının direncini arttıran teikoik asit ve polisakkarit yapı mevcuttur. Gram negatif bakterilerde PGN yapısı ince olması, hücre duvarında bulunan LPS bakterilerin dayanıklılığını belirlemektedir (Turner vd., 2012). Uterus enfeksiyonlarını oluşturan çok fazla sayıda mikroorganizma olmasına rağmen, uterustan en çok izole edilen bakteriler E.Coli ve T.pyogenes'dir. Bu iki bakteri Prevotella spp., F. Necrophorum ve F. Nucleatum gibi anaerob bakterilerin enfeksiyonu için zemin hazırlar (Seals vd., 2002). Ayrıca postpartum 1. haftalarda E.Coli kaynaklı, meydana gelen uterus enfeksiyonu ovaryum aktivitesi, hipotalamo-hipofiziyal sistem işlevi üzerine negatif etkileri bulunmaktadır (Sheldon vd. 2009a). Yapılan bir çalışmada E.coli endotoksin infüzyonunun Dominant folikülden salgılanan östradiol konsantrasyonunun düştüğü, preovulatör LH dalgasının ve ovulasyonun geciktiği bildirilmiştir (Crowe 2008). E. coli endotoksini hipotalamustan GnRH sekresyonunu, hipofizden LH sekresyonunu ve hipofizin endojen ve eksojen GnRH pulsuna verdiği yanıtı azaltmaktadır (Sheldon ve Dobson 2004).

Uterus enfeksiyonlarındaki en kilit bakterinin T.pyogenes olmasının nedeni direçli olması, önemli derecede endometriyal lezyonlara yol açması ve gram negatif anaeroblarla olan sinerjik etkileşimdir. Uterustan izole edilen tüm T. pyogenes suşları Plo adı verilen virulans geni eksprese etmektedir. Bu genin etkisiyle oluşan pyololizin adı verilen sitotoksin kolesterolden zengin hücre membranlarına saldırarak por oluşmasına neden olur (Miller vd., 2007; Sheldon vd,. 2009a). Oluşan porlar, hücrenin ozmotik ölümüne yol açmaktadır. Böylece pyololizin endometriyumda epitel ve stromal hücre ölümüne neden olur. Postpartum 21. günden sonra uterusundan T. pyogenes izole edilen inekler gelişen ciddi endometritisten dolayı ilk tohumlamada genellikle infertildir (Dohmen vd., 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 vd., 1986; Kamiyama vd., 2004). Bu yüzden 3'ü bir arada bulunduklarında uterusta mevcut enfeksiyonun şiddeti artmaktadır (Ruder vd., 1981; Sheldon vd., 2009). Gram-negatif anaeroblar ile bir kez enfeksiyon oluşturduktan sonra T. pyogenes'e ihtiyaç duymazlar (Mateus vd., 2002).

2.10.2 Akut puerperal metritis

Postpartum ilk 21 gün içerisinde bol miktarda kırmızı-kahverengi, pis kokulu, sulu, içerisinde nekrotik döküntüler bulunan uterus içeriği ve vajinal akıntı, uterus içeriğine bağlı olarak anormal derecede genişlemiş ince duvarlı ve tonusu ortadan kalkmış bir uterus gibi spesifik bulgular ve ayrıca beden ısısında artış (≥ 39,5 °C), iştahsızlık, durgunluk, süt veriminde azalma gibi sistemik bulgularla seyreden bir uterus enfeksiyonudur (Földi vd., 2006; Sheldon vd., 2006; Sheldon vd., 2008; Leblanc vd., 2011). Akut puerperal metritis bazı kaynaklarda akut septik metritis, akut toksik metritis veya toksik puerperal metritis olarak da adlandırılmaktadır (Lewis 1997, Azawi 2008, Monge 2006, Paisley 1986) Doğumu izleyen ilk 21 günde oluşmasına rağmen genellikle 4.-10. günler arasında yoğunlaşır. 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. Bir sürüde görülme sıklığı %2,2 – 37,3 arasında değişmektedir (Hussain ve Daniel 1991; LeBlanc vd., 2011).

2.10.3 Klinik metritis

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

2.10.4 Klinik endometritis

Postpartum 21. gün ve sonrasındaki günlerde purulent veya 26. günden sonra mukopurulent vaginal akıntı ile seyreden, sistemik hastalık belirtileri bulunmayan uterus yangısıdır. Uterus büyük ölçüde invole olmuştur. 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 isimlendirilir (Sheldon vd., 2006; 2008).

2.10.5 Subklinik endometritis

Postpartum dönemde uterusta yangı oluşumunu gösteren klinik bir bulgu olmadığı fakat endometriyumda PMN hücrelerin (nötrofil) artmasıyla karakterize uterus yangısı subklinik endometritis olarak tanımlanır (Sheldon vd., 2006; Foldi vd., 2006; Chapwanya 2008). Subklinik metritisli ineklerde klinik bir bulgu olmamasına rağmen üreme performansında belirgin bir azalma gözlenir (Sheldon vd., 2009a). 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 vd., 2006). 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 olması subklinik metritis olarak değerlendirilmektedir (Gilbert vd., 2007; Kasimanickam vd., 2004; Kasimanickam vd., 2013; Kim vd., 2014; Sheldon vd., 2006; Sheldon vd., 2008).

2.10.6 Pyometra

Pyometra uterus lümeninde purulent içeriğin birikmesi ile karakterizedir. Bu durum genellikle bakteriyel kontaminasyonun elimine edilemeden ilk postpartum ovulasyonun meydana gelmesiyle gelişir (Foldi vd., 2006, Chapwanya 2008). Serviks her zaman tam olarak kapalı olmayabilir ve purulent akıntı serviksten vajinaya doğru akar. Pyometra ultrason ile muayene edildiğinde ovaryumda Corpus luteum varlığı ve uterus lümeninde karışık ekodansitede sıvı birikimi görülür (Sheldon vd., 2006).

2.11 Akut Faz Yanıt

Akut faz yanıt (AFY); immunolojik hastalıklar, neoplastik oluşumlar, travmalar, doku yaralanmaları veya enfeksiyonların sebep olduğu lokal veya sistemik hemostazis bozukluğuna karşı oluşan önemli sistemik bir reaksiyondur. Akut faz yanıtı ilk olarak pro-inflamatuar sitokinler salınır, vasküler sistem ve yangısal hücreler aktive edilir. Bu cevapların oluşması ile sitokin ve dolaşımdaki diğer yangısal mediyatörlerin 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, plazma düşük ve yüksek dansiteli 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 (Dinarello 1989, Gruys vd., 1994, Niewold vd., 2003). AFY'nın amacı bir organın daha fazla zedelenmesini önlemek, enfektif organizmanın üremesini sınırlandırmak, zararlı molekülleri uzaklaştırmak ve organın normal fonksiyonuna dönebilmesi için gereken onarım süreçlerini aktifleştirmektir (Hirvonen 2000). 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 ekstrahepatik akut faz cevapta etkilidir. Bu sitokinler temel olarak makrofajlardan salınır. Aynı zamanda internal veya eksternal uyarımlar sonucu diğer hücrelerden de salınır. İnterleukin-1 aktive edilmiş monosit ve makrofajlar tarafından üretilirken TNF, lipopolisakkaridler tarafından stimüle edilen makrofajlardan salınan bir polipeptittir. İnterleukin-6 karaciğer kuffer hücrelerinden, keratinositlerden, hipofizden veya mukozal epitelden sentezlenebilir. Yangı, enfeksiyon veya doku hasarında savunmayı organize eden hücreler tarafından sitokinlerin salınması ve böylece AFP'lerin sentezlenmesi de uyarılır (Nukina vd., 2001; Yoshioka vd., 2002, Murata vd., 2004).

2.12 Akut Faz Proteinleri (AFP)

Akut faz yanıtın bir parçası olan akut faz proteinleri öncelikli olarak hepotasitler tarafından sentezlen kan proteinleridir. Akut faz proteinleri birçok kaynağa göre farklı sınıflandırılmakla birlikte en genel sınıflandırma biçimi "pozitif" ve "negatif" akut faz proteinleri şeklindedir (Cray 2009, Eckersall ve Bell 2010, Murata vd., 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 artarken, modarate AFP'lerinin konsantrasyonu 2-10 kat arası artarken, minör AFP'lerinin konsantrasyonu ise çok hafif bir artış gösterir (Ceron vd., 2005). 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 vd. (2003). Modarate ve minör AFP'leri daha çok kronik yangılar boyunca gözlemlenir (Horadagoda vd., 1999). Akut faz proteinlerinin ana görevleri; patolojik hasara karşı dokuları korumak, homeostazise yardımcı olmak ve yangının aşamalarını düzenlemektir (Petersen vd., 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'lerinin (Haptoglobulin, serum amiloid A, C-reaktif Protein) hücresel bozulmalardan kaynaklanan metabolitlerini bağlayıp parçalarlar

(Wagener vd., 2001). Bir diğer AFP'ini olan α1-asit glikoproteinin ise antibakteriyel özelliği vardır ve immun yanıta direkt etkisi vardır (Fournier vd., 2000).

2.12.1 Pozitif akut faz proteinleri

2.12.1.1 Haptoglobin

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

Sağlıklı sığırlardaki Hp konsantrasyonu 0.1 g/L ya da daha düşük iken, immun sistem uyarıldığında 100 kata kadar artabilir (Murata vd., 2004). Hp konsantrasyonunun 200 µg/ml'den yüksek olduğunda orta şiddetli yangı, 400 µg/ml civarındaki değerinin şiddetli yangı ve 1-2 mg/dl seviyesindeki Hp'nin ise sistemik bir patolojik durumla ilgili olduğu ifade edilmiştir (Skinner vd., 1991). Hp konsantrasyonu, toksik puerperal metritisli sığırlarda antibiyotik tedavisini etkinliğinin belirlenmesinde kullanılabilmektedir (Eckersall 2000).

2.12.1.2 Serum amiloid A

Serum Amiloid A yüksek dansiteli lipoprotein olduğu için apolipoprotein ailesinde yer alır (Uhlar vd., 1994). SAA'nın farklı izoformları yangısal uyarıma bağlı olarak farklı seviyelerde cevap oluşturur (Jensen ve Whitehead 1998). Yangı boyunca SAA1 ve SAA2 ilk olarak karaciğerden sentezlenir. SAA3 ise birçok farklı dokudan üretilir (Weber vd. 2006). Dördüncü izoform olan SAA4 dışarıdan bir uyarıma yanıt vermez (de Beer vd., 1995). SAA'nın ana fonksiyonları; dokulardan hepatositlere kolesterolü taşımak, opsanizasyon, fagositlerin oksidatif hasarının ve plateletlerin aktivasyonunun engellenmesidir Petersen vd. (2004). Kolostrumda bulunan M-SAA3 izoformu bağırsak hücrelerinin müsin üretimini uyararak bakteriyel kolonizasyonu engeller (Mack vd., 2003). SAA kronik ve akut yangıların ayırımında kullanılabilmektedir (Murata vd., 2004, Horadagoda vd. 1999).

2.12.1.2 Fibronojen

Karaciğer mikrozomlarında sentezlenen fibrinojen, fibrin formasyonu için bir substrat sağlaması ve yangısal hücrelerin göçü için bir matriks oluşturarak doku tamirinde rol almasından dolayı hemostaziste önemli rolü olduğu belirtilmiştir. 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 (Thomas 2000); Rubel vd. 2001, Murata vd., 2004). Genellikle enfeksiyöz, irinli, travmatik ve neoplastik hastalıklarda artış gösterir. Aktif kronik hastalıklarda yüksek seviyesi devamlı olurken, akut doku hasarında 3-4 gün içinde en yüksek seviyelerine çıkar ve sonra düşer. Sığırlarda 800 mg/dl üzerindeki artışlar yangıyı gösterirken, 1000 mg/dl üzerinde olması prognozun iyi olmadığını gösterir (Turgut 2000).

2.12.1.3 C-reaktif protein

Karaciğerden sentezlenen bu protein akut hastalıklarda hücre duvarındaki C-polisakkaride bağlandığı için bu ismi almıştır. C-reaktif proteinin şemotaksi ve nötrofillerin yıkımlanmasını engellediği, yangısal cevabının düzenlenmesinde, otoimmunizasyonun önlenmesinde, hasarlı dokuların temizlenmesinde, toksik otojen maddelerin detoksifiye edilip uzaklaştırılmasında ve enfeksiyonlardan korunmada önemli rol oynadığı belirtilmektedir (Mold vd., 2002). Sağlıklı hayvanlarda, ahır şartları, beslenme gibi yönetim sistemlerinin en iyi olduğu çiftliklerde CRP düzeyi en alt sınırda tespit edilirken, ahır şartlarının kötü olduğu çiftliklerde ise CRP düzeyinde artma görülmüştür. Aynı araştırmada CRP seviyesini stres, laktasyon dönemi, gebelik süreci, mastitis ve akut enfeksiyonlarda değişik düzeyde yükseldiği belirtilmiştir (Lee vd., 2003). 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'in sürü sağlığının değerlendirilmesinde ve hastalıkların erken izlenmesinde kullanışlı olabileceği belirtilmiştir (Lee vd., 2003).

2.12.1.4 Seruloplazmin

Seruloplazmin, bakır içeren bir ferrooksidaz olup, demir metabolizmasında görev alır (Lovstad 2006). Seruloplazmin demirle ilişkili serbest radikal yaralanmalardan dokuları korumakta, çeşitli antioksidatif ve sitoprotektif olaylarda da görev almaktadır (Murata vd., 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 (Eckersal ve Conner 1988); Silverman ve Christenson 1994, Wittum vd., 1996). Karaciğerde sentezlenir ama ekstrahepatik alanlarda da üretimi mevcuttur. Cp'in akciğerde de rolü vardır ve asıl kaynağı havayolu epitelleridir. Endotel dokuya penetre olan nötrofillerin sayısını azaltarak antienflamatuar ve hücre dışı peroksit toplayıcısı olarak görev yapar (Murata vd. 2004). Seruloplazminin, mastitisin erken aşamasında bir indikatör olarak kullanılabileceği tespit edilmiştir (Chassagne vd., 1998).

2.12.1.5 Alfa-1 asit glikoprotein (AGP)

Seromukoid; diğer tabiriyle orozomukoid ya da α1-asit glikoprotein molekül yapısının % 45'i karbonhidratla glikozillenmiş, 43kD büyüklüğünde bir proteindir (Ceron vd., 2005; Eckersall ve Conner 1988). Alfa 1-asid glikoprotein, çoğunlukla hepatositler tarafından sentezlenmekle birlikte ekstra hepatik olarak da sentezlenebilmektedir. Lokal AGP'ler ekstrahepatik hücrelerde meydana gelen yangısal süreçle ilgili doku hasarlarını azaltan hemostazisin sürdürülmesine katkı sağlayabilir. Sistemik AGP'in ilaca bağlanma ve immunmodulasyon gibi iki önemli fizyolojik fonksiyonu bulunmaktadır. 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. Alfa 1-asid glikoprotein LPS'ye direk bağlanarak lipopolisakkaridlerin temizlenmesine ve toksisitenin nötralizasyonuna katkı sağlar (Moore vd., 1997, Fournier vd., 2000, Murata vd., 2004).

2.12.2 Negatif akut faz proteinler

2.12.2.1 Albümin

Albümin tüm türlerde majör negatif akut faz protein olarak kabul edilmektedir. Serumda en çok bulunan proteindir. Serum konsantrasyonunun fazla olması, küçük hacmi ve plazma ozmotik aktivitesinin ortalama %75'ini sağlaması nedeniyle ozmotik olarak en aktif plazma proteinidir. Diğer önemli fonksiyonları bağlayıcılık ve taşımadır. Plazmadaki hemen hemen tüm yapılar (Bakır, çinko, kalsiyum, yağ asitleri, ilaçlar) albumine bağlanıp taşınır. Serum albümin düzeyinin azalma, hepatik sentezin azalması, yıkımlanmanın artması, bağırsak veya idrar yolu ile aşırı kayıp sonucu oluşur (Turgut 2000).

2.12.2.2 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 ve McCann 2005). Transferrinin ana rolü, demiri, vücuttaki diğer hücrelere güvenli bir şekilde taşımaktır (Huebers ve Finch 1987). Tüm dolaşımdaki plazma demir, transferrine bağlanır. Fizyolojik koşullar altında demiri çözünür hale getirir, demir aracılı serbest radikal toksisitesini önler ve hücrelere taşınmasını kolaylaştırır (Kaplan vd., 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 değerlerin (2 g/l) altındadır. Ayrıca, transferrin konsantrasyonlarının yetişkin hayvanlarda genç hayvanlara göre daha düşük olduğu ortaya konulmuştur (Moser vd., 1994).

2.13 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, salgılanır 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 (Güner vd., 1997; (Alluwaimi 2004; Diker 2005).

Sitokinlerin, çok az 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 uyarabilir. Sitokinler kendi aralarında sinerjik ve antogonist etkiler oluşturarak çalışabilmektedirler. Sitokinler, otokrin, parakrin ve endokrin etkiler göstermektedirler. Sitokinlerin sentezi hücrelerde dış uyarım ile başlar, uyarım sona erdiğinde durur. Depo edilmezler, sentezlendiği gibi salgılanırlar (Güner vd., 1997; Baykal vd., 1998; Diker 2005; Zhang ve An 2007).

Sitokinler, lokal ve sistemik düzeyde etkiler oluştururlar. Lokal yangılarda hücreler arası etkileşim ile etkili olurken 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 vd., 1996).

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

2.13.1 İnterlökin -1 (IL-1)

IL-1, mononükleer fagositlerden salgılanır IL-1α ve IL-1β olmak üzere iki polipeptidden oluşur. IL-1α ve IL-1β farklı genler tarafından üretilmesine rağmen aynı yüzey reseptörlerine bağlanır ve temelde biyolojik etkileri eşdeğerdir (Güner vd., 1997). IL-1 aynı zamanda T ve B lenfositler natural killer- NK hücreleri, endotel, epitel hücreleri ve fibroblastlar olmak üzere çok çeşitli hücre türü tarafından üretilebilmektedirler (Diker 2005). IL-1β; akut ve kronik yangılarda T ve B lenfositler üzerinde güçlü bir uyarıcı etki oluşturur. (Feghali ve Wright 1997; Kauma 2000). IL-1, aktive olmuş makarofajlar tarafından üretilir, T lenfositlerden IL-2 sentezlenmesini uyarır ve T lenfositlerin yüzeyindeki IL-2 reseptör sayısını arttırarak T

lenfositlerin sayıca çoğalmasını sağlar. IL-1, B lenfositlerin proliferasyonunu, immunglobulin sentezini ve hücre yüzeyindeki immunglobulin reseptör sayısını arttırır (Baykal vd., 1998).

Düşük yoğunluktaki lokal yangısal olaylara aracılık eder. Makrofaj ve endotel hücrelerini etkileyerek, IL-1 ve IL-6 sentezini uyarır. 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. Şiddeti fazla olan enfeksiyonlarda TNF ile birlikte beden ısısının artması, karaciğerden AFP'lerin sentezi uyarılması ve kaşeksi gibi sistemik etkilerin ve enfeksiyon ile ilgili klinik bulguların ortaya çıkmasına yol açar (Güner vd., 1997; Diker 2005).

2.13.2 İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, yangı sürecinin erken aşamalarında sentezlenen bir sitokindir (Ishikawa vd., 2004). Genellikle Gram negaitf (-) bakteri enfeksiyonları sırasında ortaya çıkan IL-6, başlıca makrofajlar, daha az oranda T, B, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilir. Yangı sırasında; beden ısısının uyarılması ve vasküler permabilite artışından sorumludur (Van Snick 1990). IL-6 hepatositlere etkiyerek akut faz proteinlerinin salınmasını, B ve T hücrelerine etkiyerek onlarının gelişmelerini sağlar. IL-1 ile bir kofaktör olarak Ig M sentezini, IL-5 ile Ig A sentezini uyarır (Akira vd., 1993; Güner vd., 1997).

2.13.3 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 vd., 1990). Bu özelliği nedeniyle monosit kökenli büyüme faktörü olarak da adlandırılır (Sewell 1992). IL-8'in bu etkisi bakteriyel temizlenmenin ve fagositozun artmasını sağlar (Ghasemi vd., 2012; Carneiro vd., 2016).

2.13.4 İnterlökin-10 (IL-10)

IL-10'un başlıca kaynağı Th2 hücreleri olmasına rağmen, diğer Th hücreleri, monositler ve makrofajlar gibi çok çeşitli 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 azaltarak, canlı organizmayı aşırı yangısal reaksiyondan korumaktır (Filippi vd., 2008; Kim vd., 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 Ig G ve Ig A 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 vd., 2008).

2.13.5 Tümör nekrozis faktör (TNF-α)

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

2.14 Karbonhidrat Metabolizması Metaboliti

2.14.1 Laktat

Laktat, L (+) ve D (-) laktat olmak üzere 2 stereo izomeri olan bir metabolittir. L-laktat memelilerin hücrelerinden, D-laktat sindirim sistemindeki bakteriler tarafından üretilir (Pang ve Boysen ,2007). L-laktat anaerobik şartlarda, glikolizisin son ürünü olarak tüm dokulardan sentezlenir. Ancak böbrek medullası, iskelet kasları, kırmızı kan hücreleri ve beyinde daha

fazla üretilir (Fall ve Szerlip 2005). L-laktat, insan ve hayvan sağlığında şok, şiddetli sepsis, düşük kalp atımı, karaciğer yetmezliği, neoplazi, zehirlenmeler gibi durumlarda, hastalığın tanısında ve prognozunu belirlemede bir faktör olarak kullanılabilir (Pang ve Boysen 2007; Chrusch vd., 2000; Revelly vd., 2005). Anaerobik metobolizma sonucu oluşan laktat ve kan laktat konsantrasyonu (bLac) düşük doku perfüzyonu ve periferik dolaşım bozukluğu gibi patolojik durumlarda artış gösterir (Bakker vd., 1996; Bernardin vd., 1996; Liao vd., 1995; Wittek vd. 2004). Sığırlarda, abomazumun volvulusu, abomasumun sağa deplasmanı ve sığırların solunum sistemi hastalığı kompleksi ile kan L-laktat konsantrasyonu arasında prognoz açısından olumsuz bir korelasyon tespit edilmiştir (Figuereido vd., 2006; Boulay vd., 2014; Coghe vd., 2000). Kolikli atlar, prognozu kötü olan abomazum deplasmanı olan sütçü inekler ve gastrik dilate volvuluslu köpekler ile bLac arasında korelasyon tespit edilmiştir (Delesalle vd., 2007; de papp. vd. 1999; Figueiredo vd., 2006; Johnston vd. 2007; Moore vd., 1976; Wittek vd., 2004; Zacher vd., 2010).

2.15 Peripartum Dönemde Akut faz proteinleri ve Sitokinler; Bu Biyokimyasal Parametlerin Metritisler ile İlişkilendirilmesi

Sığırlarda akut faz proteinlerden metritisin tespit edilmesi ve izlenmesini amacıyla faydalanılmaktadır. Hp konsantrasyonunun postpartum 1. günde en yüksek seviyeye ulaştığı tespit edilmiştir (Gymnich vd., 2003). Hp konsantrasyonunun doğumdan önce ve sonraki döneme göre doğum sırasında daha yüksek olduğunu ortaya koyulmuştur (Uchida 1993). İneklerde Hp ve SAA konsantrasyonunun doğum sonrası arttığı belirtilmiştir (Ametaj 2005; Tothova vd., 2008). Sağlıklı ineklerdeki SAA konsantrasyonunun en yüksek düzeyine doğumdan sonraki 3. günde ulaştığı ortaya koyulmuştur (Chan vd., 2010). Doğum sonrası dönemde metritisli ineklerle sağlıklı ineklerin kan serumu ve uterus yıkantısındaki bazı proinflamatuar - antiinflamatuar sitokin ve akut faz protein düzeylerinde farklılıklar şekillenmekle beraber (Kim vd., 2014; Brodzki vd., 2015a, 2015b), çok daha önemli olabilecek bulgu ise bazı proinflamatuar (İnterlökin-6 (IL-6), TNF-α) ve antienflamatuar (IL-10) sitokinlerin, serum amiloid-A (SAA) gibi akut faz proteinler (AFP) ile laktat gibi karbonhidrat metabolizması metabolitlerinin doğum sonrası metritis şekillenen ineklerde doğumdan önce yükseldikleri ve sağlıklı ineklere göre kan serumu düzeylerinin daha fazla olduğu belirlenmiştir (Islam vd., 2013; Dervishi vd., 2016a, 2016b). Metritisli ineklerin doğumdan önce 8. haftadan başlayarak postpartum 8. haftaya kadar kan serumu laktat, IL-6, TNF-α, SAA konsantrasyonlarının sağlıklı ineklere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle sütçü ineklerde geçiş döneminde bu sitokinleri ve akut faz proteinlerini kullanarak metritisin erken tanısının yapılabileceği kanısına varılmıştır (Dervishi vd., 2016a).

Sığırlarda postpartum endometritis yaygın bir problemdir. Metritisli ineklerde Hp konsantrasyonu sağlıklı ineklere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Skinner vd., 1991). Benzer şekilde postpartum metritisi olan ineklerde klinik olarak sağlıklı ineklere göre Hp konsantrasyonu daha yüksek belirlenmiştir (Chan vd., 2004). Akut puerperal metritisli ineklerde sağlıklı ineklere göre Hp konsantrasyonu daha yüksek bulunmuş ve Hp konsantrasyonu en yüksek post partum 3. günde, SAA konsantrasyonu ise en yüksek postpartum 4-7. günler arasında gözlenmiştir (Chan vd., 2010). Hp konsantrasonu postpartum 3. günde 1g/L 'den yüksek olması hafif ya da şiddetli metrit oluşma ihtimalinin 6,7 kat daha fazla olduğunun bir göstergesi olduğu ifade edilmiştir (Huzzey vd., 2009). Yapılan çalışmalarda erken pospartum dönemde (Doğum sonrası 22. gün) subklinik metritisli ineklerin kan serumlarındaki tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) ve interlökin-10 (IL-10) gibi bazı proinflamatuar ve antiinflamatuar proteinlerin düzeylerinin metritis şekillenmemiş ineklere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Hatta subklinik metritis şekillenecek ineklerin doğum sonrası 5. gün gibi çok erken bir dönemde uterus yıkantılarında bir antiinflamatuar sitokin olan IL-10 düzeyinin sağlıklı ineklere göre daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir (Brodzki vd., 2015a). Postpartum (Pp) 22. günde subklinik metritisli ineklerde sağlıklı ineklere göre SAA ve Hp'nin, buna karşılık postpartum (Pp) 40. günde ise sadece Hp'nin kan serumu düzeyinin yüksek olduğu belirlenmiştir (Brodzki vd., 2015a). Ghasemi ve arkadaşlarının (2012) yaptığı bir çalışmada, subklinik endometritisli ineklerde postpartum 30. günde IL-8'in 50 kat arttığını ve uterus kaynaklı enfeksiyon olması nedeniyle uterus enfeksiyonunu güvenli bir şekilde yansıtabileceğini belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada doğum öncesi yükselen ve doğum sonrası 8. günde bazal seviyeye inen IL-6'nın, subklinik endometritisli ineklerde, sağlam hayvanlara göre 1. ve 7. haftada yüksek olduğunu bildirmişledir. Doğum sonrası 60.günde yani geç postpartum dönemde subklinik endometritis olan ineklerin kan serumlarında Hp, SAA düzeylerinin sağlıklı ineklerden önemli derecede daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Brodzki vd., 2015b). Uterus enfeksiyonlarına sahip vücut kondisyon skoru düşük ineklerde adinopektin, TNF-α, IL-1β ve IL-6 konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada IL-6 konsantrasyonunun, metritisli ineklerde 1 ve 2. haftalarda, klinik ve subklinik endometritislerde ise 4. ve 5. haftalarda arttığı bildirilmiştir (Kasimanickam vd., 2013).

Sunulan bu çalışmada gebe olmayan düvelerin kan serumu AMH düzeyleri, doğum öncesi kan serumu ve doğum sonrası dönemde ise uterus yıkantısı ve kan serumunda karbonhidrat metabolizması metabolitleri (Laktat), akut faz proteinler (SAA, Hp), proinflamatuar (IL-1, IL-6, IL-8, TNFα) – antiinflamatuar (IL-10) sitokin düzeyleri ile metritis oluşumu arasındaki ilişkileri belirlemek ve ayrıca bu parametrelerin önemli bir infertilite nedeni olan uterus

enfeksiyonlarının önceden tespitinde biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmak amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Gereç

3.1.1 Hayvan materyali, barındırma ve besleme koşulları

TÜBİTAK tarafından desteklenen, Bursa Uludağ Üniversitesi Etik Kurulunun 30.04.2019 tarihli toplantısı ve 2019-05/07 sayılı kararı ile yapılması uygun görülen bu çalışma Bursa ili Karacabey ilçesi sınırları içerisinde kurulu olan, hastalıklardan ari sertifikası bulunan 'Feyz Hayvancılık' süt sığırı işletmesinde 15.02.2019-15.02.2022 tarihleri arasında gerçekleştirildi.
Herhangi bir sağlık problemi bulunmayan, 11-13 aylık yaşta olan, canlı ağırlıkları 298-356 kg arasında değişen, ortalama 325 kg canlı ağırlığa sahip olan, gebe olmayan ve hiç tohumlanmamış, sağlık problemleri bulunmayan 250 baş siyah alaca düve başlangıç materyali olarak çalışmaya alındı. Hayvanlar çiftliğin kendi rutin bakım, barındırma ve besleme koşullarında değişiklik yapılmadan üzeri kapalı, altı toprak olan serbest dolaşımlı yarı açık bölmelerde barındırıldı. Yemleme günde iki defa National Research Council (NRC) programı ile düvelere göre hazırlanmış total miks rasyon (TMR) kullanılarak yapıldı ve suya ulaşımları ad libitum olarak sağlandı. Hayvanlara ait genel, klinik, verim ve reprodüksiyon verileri sürü yönetim programında düzenli olarak kayıt altına alındı.
Doğum yapan hayvanlar 3 gün doğum localarında tutuldu. Doğum yapan hayvanlar laktasyonun ilk 30 günü boyunca erken laktasyon grubunda barındırıldılar. Pospartum ilk 30 gün hayvanlar aynı rasyon ile beslendiler ve sağımları 8 saat arayla günde 3 kez yapıldı. Postpartum 30 günü tamamlayan inekler, laktasyon sayısına göre farklı gruplara alındı.

3.1.2 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 (Euro Farm) ile ölçüldü. Vajinal muayenede uterus akıntısının karakteri belirlemek için metal spekulum (27 cm Polansky, Kruuse) kullanıldı. Kornu uterilerin, serviksin muayenesi ve gebelik tanısı için linear rektal probu (Linear Rectal Probe; L7FVC, 50mm, 6.5 – 9MHz – smaller footprint, higher frequency) bulunan, taşınabilir Veteriner ultrason cihazı (SIUI CTS-800 Handheld Veterinary Ultrasound) kullanıldı. Alınan kan

örneklerinden serum çıkarma işlemi Universal 320 R Hettich D-78532 Soğutmalı santrifüj aracılığıyla yapıldı. AMH ölçümü için alınan kan serumu örneklerinin saklanmasında UED310A++ Uğur derin dondurucu, sitokin ve akut faz protein ölçümleri için alınan serum ve uterus yıkantı sıvılarının saklanması amacı ile Nüve DF 490 (-86 °C) derin dondurucu kullanıldı. Sitobrush örnekleri almak için paslanmaz çelik metal boru ve stileler ile steril rimel tipi servikal smear fırçası (Cervical Brush, medbar REF 21103) kullanıldı. Uterus yıkantı sıvısı toplama işlemi iki yollu, luerli, CH16 ve CH18 numara silikon kataterler (Minitube, Slicione ET Catheter, Luer Lock, 2 Way, Ref. : 19005/014, Sıze: 18FR veya 20FR, Lot no: A7-011075 (70708290), Lenght:650mm, Ballon max.30ml), ile yapıldı. Sitolojik muayene amacıyla boyanmış uterus sürüntü örneklerinin mikroskobik olarak incelenmesi ışık mikroskobu (Olympusbx 51, Germany) ile yapıldı. Kan örnekleri vakuteynır ve iğneleri (BD vacuteiner needle, 18Gx1.5", REF 360748) yardımı ile tabanında pıhtılaşma aktivatörü bulunan 8 ml'lik tüplere (Vacuette Tube 8ml Cat serum sep clot activator, LOT AA191923GD) alındı.

3.2 Yöntem

Yapılan genel sistemik muayeneler sonucunda herhangi bir sağlık problemi bulunmayan 11-13 aylık yaşta, gebe olmayan ve hiç tohumlanmamış 250 baş siyah alaca düve çalışmaya başlangıç materyali olarak alındı.

3.2.1 Çalışma gruplarının oluşturulması

3.2.1.1 Metritisli hayvan grubu

Akut septik metritisli (ASM) grup (Grup ASM)

İlk doğumunu yapmış ve ASM tanısı konmuş 15 baş düveden oluşturuldu

Subklinik endometritisli (SKE) grup (Grup SKE)

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

3.2.1.2.Kontrol grubu

Toplama olarak ilk doğumunu yapmış, sağlıklı 30 baş düve kontrol gruplarında kullanıldı

Kontrol grubu 1 (Grup K1)

Akut puerperal metritisli hayvanlar ile postpartum aynı hafta içerisinde doğum yapan, akut septik metritis, klinik metritis ve klinik endometritis bulgusu göstermeyen, 15 baş sağlıklı hayvandan oluştu ve bu grupta bulunan hayvanlardan biyokimyasal ölçümleri yapmak için sadece kan alındı.

Kontrol grubu 2 (Grup K2)

Doğum sonrası dördüncü (+4) ve sekizinci (+8) haftada tespit edilen akut septik metritis, klinik metritis, klinik endometritis ve subklinik endometritis bulgusu göstermeyen, toplam 15 sağlıklı hayvandan oluşturuldu. Bu grupta bulunan hayvanlardan biyokimyasal ölçümleri ve sitolojik muayeneleri yapmak için, kan, uterus yıkantı sıvısı toplandı ve sitobrush tekniği ile endometriyumdan sitolojik örnekler alındı.

3.2.2 Deneysel süreç

3.2.2.1 Düvelerden AMH ölçümleri için kan serumu örneklerin toplanması

Başlangıç materyali olarak çalışmaya alınan 11-13 aylık yaşındaki 250 baş siyah alaca düvenin kuyruk venasından (Vena coccygea) AMH ölçümü için tabanı jel aktivatörü içeren 8 ml'lik tüplere vakuteynır ve vakuteynır iğneleri kullanılarak her tüpte 6- 7 ml olacak şekilde her hayvandan ikişer tüp kan alındı. Kan tüpleri soğutmalı santrifüjde, +4°C'de 2500 rpm devirde 10 dakika çevrilerek kan serumları çıkarıldı ve serum örnekleri 2 ml'lik ependorf tüplerine aktarılıp AMH konsantrasyonu ölçülünceye kadar -20 °C'de saklandı.

3.2.2.2 Düvelerin gebe bırakılması ve gebeliklerin tanısı

Düveler doğal östruslarında veya işletmenin rutin sinkronizasyon programları uygulanarak tohumlandı. Gebe kalan hayvanlar sun'i tohumlama sonrası 30 ve 60. günlerde olmak üzere iki kez transrektal ultrasonografik muayeneler ile belirlendi.

3.2.2.3 Doğum öncesi 8. (DÖ-8) ve 4. (DÖ-4) haftalarda kan serumu örneklerinin toplanması

Gebe bırakılan düvelerden, doğum öncesi 8. ve 4. haftalarda kuyruk venasından ikişer tüp kan alındı. Alınan bu kan örnekleri soğutmalı santrifüjde +4 °C'de 2500 rpm devirde 10 dakika çevrilerek kan serumları çıkartılıp 2 ml'lik ependorf tüplerine koyularak, ilgili biyokimyasal ölçümler yapılıncaya kadar -80 °C 'de muhafaza edildi.

3.2.2.4 Postpartum 2- 15. günlerde akut septik metritisli (Grup ASM) ve sağlıklı hayvanların (Grup K.1) tanısı ve kan serumlarının toplanması

Doğum yapan düvelerin postpartum 2–15. günler arasında "Klinik ve histopatolojik muayeneler" bölümünde anlatıldığı gibi klinik muayeneleri yapıldı. "Klinik Tanımlamalar ve Tanı Kriterleri" bölümündeki değerlendirmeler dikkate alınarak akut septik metritisli düvelerin tanısı konuldu. Akut septik metritis tanısı konulan 15 adet düveden kan örnekleri 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 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 ependorf tüplerine aktarıldı. Serum örnekleri ölçümler yapılıncaya kadar -80 °C 'de muhafaza edildi.

3.2.2.5 Postpartum 21-60. günlerde subklinik endometritisli (Grup SKE) ve sağlıklı hayvanların (Grup K.2) tanısı ve kan serumları ile uterus yıkantı sıvılarının toplanması.

Doğum yapan düvelerden pp 21-60. günler arasında sitobrush tekniği kullanılarak endometriyumdan sitolojik örnekler alındı. Bu amaçla 25 cm uzunluğundaki paslanmaz bir boru ve onun içerisine yerleştirilmiş 26 cm uzunluğundaki paslanmaz çelikten ucu sivriltilmiş bir stile kullanıldı. Kullanımdan önce boru ve içerisine yerleştirilmiş stile otoklavda sterilize edildi. Sitolojik örnek alınmadan önce hayvanların perianal bölgeleri bir sünger ve çeşme suyu kullanılarak temizlendi. Daha sonra içerisinde polyvinyl pyrolidoneiodine solüsyonu bulunanan su ile yıkandı ve kâğıt peçete ile kurulandı. Stilenin ucuna rimel tipi smear fırçası (Cervical Brush) sıkıca tutturuldu. Stile ve fırça çelik boru içerisine yerleştirildi ve çelik boru naylon bir şit (kılıf) içerisine sokuldu. Çelik boru vajenden geçirildi ve serviksin kaudal orifisyumuna girildi ve şit yırtılarak, gebeliğin şekillenmiş olduğu düşünülen hacimce büyük olan kornu içerisine girildi. Boru ucundan fırça 3-4 cm çıkacak şekilde stile kraniyale doğru ilerletildi. Fırça endometriyum ile temas edecek şekilde saat yönünde döndürüldü. Fırça boru içine çekilip şit içerisinde vulvadan dışarı çıkarıldı. Fırçanın yüzeyinin lam üzerine teması sağlandı ve fırça lam üzerinde yuvarlanıp smear hazırlandı ve hemocolor yöntemi ile boyandı. "Klinik ve Histopatolojik Muayeneler" ile "Klinik Tanımlamalar ve Tanı Kriterleri" bölümlerinde detayı anlatılan muayene ve tanı kriterlerine göre nötrofil hücre sayısı belirlenip, bazı klinik bulgular ile birlikte birlikte değerlendirilip subklinik endometritisli hayvanların tanısı yapıldı. Yapılan muayeneler sonucu tanısı konan 15 baş SKE'li ve 45 baş sağlıklı hayvandan yukarıda detayları belirtildiği gibi kan serumu örnekleri alındı ve örnekler biyokimyasal ölçümler yapılıncaya kadar -80 °C 'de muhafaza edildi.

3.2.2.6 Uterus yıkantı sıvılarının toplanması ve saklanması

Subklinik endometritis tanısı konulan hayvanlar ile aynı dönemde doğum yapmış sağlıklı hayvanlardan sitobrush örneğinin alındığı kornu uterilerinden uterus yıkantı sıvıları toplandı. Uterus yıkantı sıvısı alınmadan önce hayvanların perianal bölgeleri bir sünger ve çeşme suyu kullanılarak temizlendi. Daha sonra içerisinde polyvinyl pyrrolidoneiodine solüsyonu bulunanan su ile yıkandı ve kâğıt peçete ile kurulandı. Sıvı toplama işleminde 18CH veya 20CH numaralı, luerli, iki yollu silikon embriyo flushing kataterleri kullanıldı. Kateterler içerisindeki stileleri ile birlikte naylon şitler içerisine yerleştrildi. Serviksin kaudal orifisyumunun ağzında şit perfore edilip katater serviksten geçirilip büyük olan kornu uteriye doğru yönlendirilip ilerletildi. Bifurkasyonun yaklaşık 5 cm önünde foley kateterinin balonu 20 ml hava ile şişirilip kateter sabitlendi. 60 ml'lik bir enjektöre ılık su içerisinde bekletilmiş 50 ml laktatlı ringer çekildi ve enjektör foley kataterinin dışarıda kalan ucuna yerleştirilip sıvı kornu uteri içerisine verildi. Uterus üzerine hafif masaj yapılarak ve enjektör vasıtası ile negatif basınç uygulanarak sıvı geri toplandı. Toplanan 40 ml yıkantı sıvısı 50 ml'lik siteril santrifüj

tüplerine aktarıldı ve tüpler buz kalıpları bulunan ısı korumalı çantalara konuldu. Toplanan yıkantı sıvıları laboratuvarda +4°C'de 2500 rpm devirde 10 dakika santrifüj edildi ve süpernatant 2 ml'lik ependorf tüplerine aktarılıp, biyokimyasal analizler yapılıncaya kadar -80°C 'de saklandı. Uterus yıkantı sıvısı toplandıktan sonra subklinik endometritisli hayvanlara 500 mg benzatin sefapirin (Metricure Uterus içi Süspansiyon. INTERVET International BV. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer- Hollanda) intrauterin olarak uygulandı.

3.2.2.7 Alınan kan serumları ve uterus yıkantı örneklerinde ölçümü yapılanan biyokimyasal parametreler

Alınan serumları ve uterus yıkantı örneklerinde karbonhidrat metabolizması metaboliti olan laktat, akut faz proteinleri olarak SAA ve Hp, proinflamatuar IL-1, IL-6, IL-8,TNF–α ve antiinflamatur sitokin IL-10'un düzeyleri belirlendi.

3.2.2.8 Kan serumu ve uterus yıkantı sıvısında biyokimyasal ölçümlerin yapılması

3.2.2.8.1 Kan serumu örneklerinde AMH düzeyinin ölçülmesi

Anti-Müllerian 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 (Deeks, 2015; Jacobs vd., 2018; Ireland vd., 2008).

3.2.2.8.2 Kan serumu ve uterus yıkantı örneklerinde sitokin düzeylerinin belirlenmesi

Kan serumları ve uterus yıkantı sıvısında; 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 vd. 2014).

3.2.2.8.3 Kan serumu ve uterus yıkantı örneklerinde AFP düzeylerinin belirlenmesi

Kan serumları ve uterus yıkantı sıvısında, 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 vd. (2014).

3.2.2.8.4 Kan serumu ve uterus yıkantı örneklerinde Laktat düzeylerinin belirlenmesi

Kan serumları ve uterus yıkantı sıvısında 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 (Ametaj vd., 2009; Dervishi vd., 2016) belirtilen prosedüre göre yapıldı.

3.2.3 Klinik ve Histopatolojik Muayeneler

3.2.3.1 Klinik muayeneler

Doğumu izleyen 2-15. günler arasında her gün sabah sağımından sonra tüm hayvanların rektal yolla beden ısıları alındı ve kaydedidi. İnekler günlük olarak iştah ve diğer davranışsal belirtiler açısından gözlemlendi. Süt verimi kayıtları takip edildi. Ayrıca rektal ve gerekli duyulan durumlarda vajinoskopik ve ultrasonografik muayeneler uygulandı. Laminitis, mastitis, diğer enfeksiyöz ve metabolik hastalıklar açısından da hayvanlar değerlendirildi ve bu tip problemleri bulunan hayvanlar çalışmadan çıkarıldı.

3.2.3.2 Vajinoskopik muayene ve vajinal akıntının karekterinin belirlenmesi

Vajinaya yerleştirilen spekülüm yardımı ile vajina ve özellikle de orifisyum uteri eksterna vajinal akıntı varlığını ve karekterini belirlemek amacıyla muayene edildi. Vajinal 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.

3.2.3.3 Sitolojik muayene

Kornu uteriden sitobrush tekniği ile sitolojik örnek alındı ve lam üzerinde fırça yuvarlanarak froti hazırlandı havada kurutuldu. Preperatlar Hemacolor tekniği ile boyandı (Brodzki vd. 2015a). Preperatlar, ışık mikroskobunda 400x ve 1000x büyütmelerde incelendi, minimum 200 hücre sayıldı ve polimorf nötrofil lökositlerin yüzde oranı (% PMN) tespit edildi (Kasimanickam vd., 2004; Kasimanickam vd., 2013).

3.2.4 Klinik Tanımlamalar ve Tanı Kriterleri

3.2.4.1 Uterus enfeksiyonu bulunmayan sağlıklı hayvanlar

Vajinoskopik muayene ile purulent, mukopurulent ve pis kokulu vajinal akıntısı tespit edilmeyen, sitolojik muayeneler sonucu postpartum (pp) 21 – 33. günlerde % PMN < %18, pp 34 – 47. günlerde % PMN < %10 ve pp 58 – 60 günlerde % PMN <%5 (Sheldon vd., 2006; 2008; Kim vd.,2014; Gilbert vd.,2007) olan, uterusu normal involüsyon sürecini tamamlamış, serviks çapı normal (çap<7.5cm) olan, hiçbir sistemik hastalık semptomu belirlenemeyen, laminitis, mastitis, metobolik vs problemleri bulunmayan hayvanlar metritisli olmayan sağlıklı hayvanlar yani kontrol gurubu olarak değerlendirildi (Sheldon vd., 2006; Sheldon vd 2008).

3.2.4.2. Akut puerperal metritis

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 vd., 2006; Sheldon vd., 2008; Sannmann vd., 2013, Armengo ve Fraile, 2015).

3.2.4.3 Subklinik endometritis

Sistemik bulgusu bulunmayan, US muayenesi ile serviks çapı normal (çap<7.5cm) olan ve rektal muayene ile uterus involüsyonunu tamamlamış olduğu belirlenen, vajinoskopi ile vajinada ve orifisyum uteri ekstarnada purulent, mukopurulent akıntısı tespit edilemeyen, sitolojik muayene sonucu pp. 21–33. günlerde % PMN> %18, pp 34–47. günlerde % PMN> %10 ve pp 58–60 günlerde % PMN> %5 olan (Sheldon vd., 2006; Sheldon vd., 2008; Kim vd., 2014; Gilbert vd., 2007) hayvanlar subklinik endometritisli olarak değerlendirildi.

3.2.5 İstatistiksel analiz

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. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak P<0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

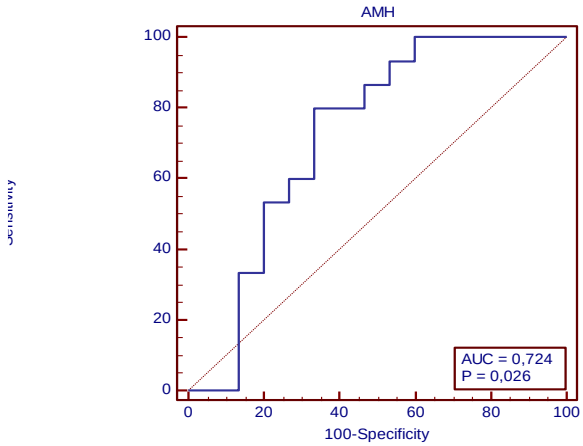
4.1 Akut Septik Metritisli (Grup ASM) ve Kontrol Grubundaki (Grup K1) Hayvanların Kan Serumu AMH Düzeylerinin Karşılaştırılması

Sunulan bu çalışmada akut septik metritisli (Grup ASM) ve Kontrol grubundaki (Grup K1) hayvanların serum AMH düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 1'de sunulmuştur. Grup ASM, AMH düzeyi ortalama 212,86 ± 50,47 pg/ml olarak belirlenirken, Grup K1 AMH düzeyi ise ortalama 302,06 ± 150,28 pg/ml olarak ölçülmüştür. Grupların ortalama kan serumu AMH seviyeleri birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p:0,044). Grup ASM'nin AMH düzeyi, grup K1'in AMH düzeyinden daha düşük olduğu belirlenmiştir. Hastalığın önceden tanısı açısından AMH düzeyleri dikkate alınarak bir değerlendirme yapıldığında AMH seviyesi düşük olan hayvanlarda akut septik metritis olgusunun daha çok görüldüğü belirlenmiştir. Bu çalışmada 11-13 aylık yaştaki düvelerde AMH düzeylerine bakılarak akut septik metritisli hayvanların önceden tanısında kan serumu AMH seviyesinin önemli bir parametre olabileceği öngörülmüştür.

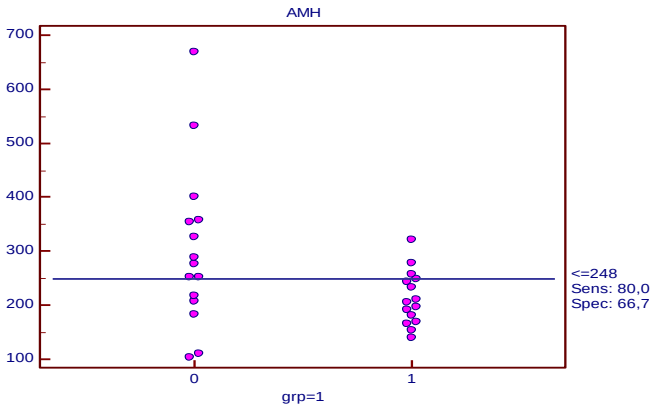
Tablo 1. Grup ASM ve Grup K1 kan serumu AMH düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum AMH (Ortalama)	212,86 ± 50,47	302,06 ± 150,28	p:0,044

Grupların kan serumu AMH değerleri açısından ROC analizi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir cutoff olarak bulunmuştur (p:0,026) (Şekil 1). Bu çalışmada AMH için cutoff değeri ≤ 248 pg/ml olarak belirlenmiştir. Yani AMH değeri 248 pg/ml'den küçük olan Siyah alaca düvelerin akut septik metritise yakalanma olasılığının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 2).



Şekil 1. Akut septik metritisli hayvanlardaki AMH değerinin ROC analizi



Şekil 2. Akut septik metritisli hayvanların AMH değerinin gruplar arasında dağılımı ve Cutoff değeri (0: Grup ASM, 1: Grup K1)

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi rengi: Siyah

4.2 Akut Septik Metritisli (Grup ASM) ve Kontrol Grubundaki (Grup K1) Hayvanların Kan Serumu IL-1β Düzeylerinin Karşılaştırılması

Sunulan bu çalışmada Grup ASM ve Grup K1 hayvanların DÖ- 8. , DÖ - 4. haftalardaki ve tanı anındaki serum IL-1β düzeylerinin karşılaştırılması sırasıyla Tablo 2, Tablo 3, Tablo 4'de, grup içi karşılaştırmalar ise Tablo 5 ve Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 2. Doğum öncesi 8. (DÖ- 8) haftadaki kan serumu IL-1β düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.

Parametre (pg/ml)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum IL-1β (Ortalama)	307,29 ± 9,38	312,92 ± 9,46	p : 0,113

Doğum öncesi 8. haftadaki serum IL-1β düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,113). Buna karşılık Grup K1'deki değerin Grup ASM'deki değerden sayısal olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir. DÖ-8. haftada ölçülen IL-1β düzeyinin ASM'li hayvanların önceden tanısında etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 3. Doğum öncesi 4. (DÖ-4) haftadaki kan serumu IL-1β düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.

Parametre (pg/ml)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum IL-1β (Ortalama)	290,94 ± 3,83	319,50 ± 1,90	p<0,001

Doğum öncesi 4. haftadaki serum IL-1β düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p <0,001). Grup K1'deki ortalama değerin Grup ASM'dekinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. DÖ-4 cü haftada ölçülen serum IL-1β düzeyinin ASM'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olabileciği kanısına varılmıştır (Tablo 3).

Tablo 4. Tanı anındaki serum IL-1β düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.

Parametre (pg/ml)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum IL-1β (Ortalama)	273,71 (269,15 : 295,10)	277,71 (271,84 : 284,17)	0,116

Tanı zamanındaki IL-1β düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,116) (Tablo 4).

Grup ASM'in DÖ-8., DÖ-4. haftalardaki ve tanı anındaki serum IL-1β düzeyleri karşılaştırıldığında ölçüm zamanları açısından değerler arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda tüm ölçüm zamanlarınındaki değerlerin birbirinden farklı olduğu belirlenmiştir. En yüksek IL-1β değeri DÖ- 8.haftada, en düşük IL-1β değeri ise tanı anında ölçülmüştür (Tablo 5).

Tablo 5. Serum IL-1β düzeylerinin Grup ASM içerisinde doğum öncesi 8. (DÖ- 8) ve 4. (DÖ-4) haftalar ile tanı anında karşılaştırılması (DÖ; Doğum öncesi, T: Tanı haftası).

PARAMETRE (pg/ml)	DÖ-8 (n:15)	DÖ-4 (n:15)	T (n:15)	P DEĞERİ	İKİLİ KARŞILAŞTIRMALAR
IL-1β (Ortalama)	307,11 (287,32 : 325,18)	291,33 (281,86 : 297,22)	273,71 (269,15 : 295,10)	<0,001	T-DÖ4 : 0,019
					T-DÖ8 : <0,001
					DÖ4-DÖ8 : 0,019

Grup K1'in DÖ-8., DÖ-4. haftalardaki ve tanı anındaki serum IL-1β düzeyleri karşılaştırıldığında ölçüm zamanları bakımından değerler arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p <0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda tanı anındaki IL-1β düzeyinin DÖ-8. ve DÖ-4. haftalaradaki değerlere göre istatistiksel olarak farklılık gösterdiği belirlenmiştir (p <0,001). DÖ- 8. ve DÖ-4. haftalardaki IL-1β düzeylerinin tanı anındaki IL-1β düzeyinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. DÖ-8. ve DÖ-4. haftalardaki IL-1β düzeyleri arasında ise istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p:0,075) (Tablo 6).

Tablo 6. Serum IL-1β düzeylerinin Grup K1 içerisinde doğum öncesi 8. (DÖ- 8) ve 4. (DÖ-4) haftalar ile tanı anında karşılaştırılması (DÖ; Doğum öncesi, T; Tanı haftası)

PARAMETRE (pg/ml)	DÖ-8 (n:15)	DÖ-4 (n:15)	T (n:15)	P DEĞERİ	İKİLİ KARŞILAŞTIRMALAR
IL-1β (Ortalama)	312,92 ± 9,46	319,50 ± 1,90	277,39 ± 3,60	<0,001	DÖ8-DÖ4 : 0,075
					DÖ8-T : <0,001
					DÖ4-T : <0,001

4.3 Akut Septik Metritisli (Grup ASM) ve Kontrol Grubundaki (Grup K1) Hayvanların Ortalama Kan Serumu IL-6 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Sunulan bu çalışmada Grup ASM ve Grup K1' deki hayvanların DÖ- 8., DÖ- 4. haftalardaki ve tanı anındaki ortalam serum IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması sırasıyla Tablo 7, Tablo 8, Tablo 9'de, grup içi karşılaştırmalar ise Tablo 10 ve Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 7. Doğum öncesi 8 (DÖ-8). haftadaki serum IL-6 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.

Parametre (pg/ml)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum IL-6 (Ortalama)	83,02 ± 22,01	19,09 ± 2,90	<0,001

DÖ-8. haftadaki IL-6 düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p <0,001). Grup ASM'deki ortalama değerin Grup K1'dekinden daha yüksek olduğu görülmüştür. Doğum öncesi 8. haftada ölçülen IL-6 düzeyi ASM'li hayvanları belirlemede önemli bir parametre olabileceği kanısına varılmıştır (Tablo 7).

Tablo 8. Doğum öncesi 4. (DÖ-4) haftadaki ortalama serum IL-6 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum IL-6 (Ortalama)	149,42 ± 19,50	47,49 ± 10,39	<0,001

DÖ-4 cü haftadaki IL-6 düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p <0,001). Grup ASM'deki ortalam değerin Grup K1'dekinden daha yüksek olduğu görülmüştür. DÖ-4. haftada ölçülen IL-6 düzeyinin ASM'li hayvanları belirlemede önemli bir parametre olabileceği kanısına varılmıştır (Tablo 8).

Tablo 9. Tanı anındaki ortalam IL-6 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum IL-6 (Ortalama)	102,00 ± 14,11	24,53 ± 6,02	<0,001

Tanı anında gruplar arasındaki IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p <0,001). Grup ASM'deki ortlama değerin Grup K1'dekinden daha yüksek olduğu görülmüştür. Tanı anında ölçülen IL-6 düzeyinin ASM'li hayvanları belirlemede önemli bir parametre olabileceği kanısına varılmıştır (Tablo 9).

Doğum öncesi 8. ve 4. haftalardaki serum IL-6 düzeylerinin ölçülmesi sonucu elde edilen değerlerin ASM'li hayvanların önceden belirlenmesinde önemli bir parametre olabileceği görülmüştür (Tablo 7- 8). Hastalık anında da belirgin bir şekilde akut septik metritisli hayvanların IL-6 düzeyinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 9).

Grup ASM'in DÖ-8., DÖ-4. haftalardaki ve tanı (T) anındaki ortalama serum IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında ölçüm zamanları bakımından değerler arasında istatiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur (p <0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda DÖ-4 zamanındaki serum IL-6 düzeyi, DÖ-8 ve Tanı zamanlarından istatistiksel olarak farklılık göstermektedir (p <0,001). Tanı ve DÖ-8 zamanındaki IL-6 düzeyinin DÖ-4 zamanındaki IL-6 düzeyinden daha düşük olduğu görülmüştür. DÖ-8 ile Tanı zamanlarındaki IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p: 0,06) bulunmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Grup ASM içerisindeki IL-6 düzeylerinin, doğum öncesi 8 ve 4 cü haftalar ile tanı anında karşılaştırılması (DÖ; Doğum öncesi, T; Tanı anı).

PARAMETRE (pg/ml)	DÖ-8 (n:15)	DÖ-4 (n:15)	T (n:15)	P DEĞERİ	İKİLİ KARŞILAŞTIRMALAR
IL-6 (Ortalama)	83,02 ± 22,01	149,42 ± 19,50	102,00 ± 14,11	<0,001	DÖ8-DÖ4 : <0,001
					DÖ8-T : 0,065
					DÖ4-T : <0,001

Grup K1'in serum IL-6 düzeyleri DÖ-8., DÖ-4. haftalar ve tanı anına göre karşılaştırıldığında ölçüm zamanları bakımından değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p <0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda tüm ölçüm zamanlarında serum IL-6 düzeylerinin birbirinden farklı olduğu belirlenmiştir. En yüksek IL-6 değeri DÖ-8'de, en düşük IL-6 değeri ise tanı anında tespit edilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Ortalama serum IL-6 düzeylerinin Grup K1 içerisinde doğum öncesi 8. ve 4. haftalar ile tanı anında karşılaştırılması (DÖ; Doğum öncesi, T; Tanı anı).

PARAMETRE (pg/ml)	DÖ-8 (n:15)	DÖ-4 (n:15)	T (n:15)	P DEĞERİ	İKİLİ KARŞILAŞTIRMALAR
IL-6 (Ortalama)	19,09 ± 2,90	47,49 ± 10,39	24,53 ± 6,02	<0,001	DÖ8-DÖ4 : <0,001
					DÖ8-T : 0,012
					DÖ4-T : <0,001

4.4 Akut Septik Metritisli (Grup ASM) ve Kontrol Grubundaki (Grup K1) Hayvanların Kan Serumu IL-8 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Sunulan bu çalışmada Grup ASM ve Grup K1' deki hayvanların DÖ-8., DÖ-4. haftalardaki ve tanı anındaki IL-8 düzeylerinin karşılaştırılması sırasıyla Tablo 12, Tablo13, Tablo 14'te, grup içi karşılaştırmalar ise Tablo 15 ve Tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 12. Doğum öncesi 8. haftadaki (DÖ-8) ortalama serum IL-8 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum IL-8 (Ortalama)	21,21 ± 4,77	20,70 ± 3,76	0,746

DÖ-8. haftadaki ortlama serum IL-8 düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p: 0,746). DÖ-8. haftada ölçülen IL-8 düzeyi ASM'li hayvanları belirlemede etkin bir role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 12).

Tablo 13. Doğum öncesi 4 cü (DÖ-4) haftadaki ortalam serum IL-8 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum IL-8 (Ortalama)	15,26 ± 2,48	14,84 ± 2,72	0,66

DÖ-4. haftadaki ortalama serum IL-8 düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,66). DÖ-4. haftada ölçülen IL-8 düzeyi ASM'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı belirlenmiştir.

Tablo 14. Tanı anındaki ortalama serum IL-8 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum IL-8 (Ortalama)	137,71 ± 12,88	101,97 ± 7,50	<0,001

Tanı anındaki ortalama serum IL-8 düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p <0,001). Tanı anında ölçülen IL-8 düzeyi ASM'li hayvanları belirlemede önemli bir role sahip olabileceği görülmüştür (Tablo 14).

Grup ASM'in serum IL-8 düzeyleri DÖ-8, DÖ-4 haftalarda ve tanı anında karşılaştırıldığında ölçüm zamanları bakımından değerler aarasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p <0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda tüm ölçüm zamanlarınında değerlerin birbirinden farklı olduğu belirlenmiştir (p <0,001). En yüksek IL-8 değeri tanı anında, en düşük IL-8 değeri ise DÖ-4. haftada bulunmuştur (Tablo 15).

Tablo 15: IL-8 Düzeylerinin Grup ASM içerisinde doğum öncesi 8. ve 4. haftalar ile tanı anında karşılaştırılması (DÖ; Doğum öncesi, T; Tanı anı).

PARAMETRE (pg/ml)	DÖ-8 (N:15)	DÖ-4 (N:15)	T (n:15)	P DEĞERİ	İKİLİ KARŞILAŞTIRMALAR
Serum IL-8 (Ortalama)	21,21±,4,77	15,26±2,48	137,71±12,88	< 0,001	DÖ8-DÖ4: 0,001
					DÖ8-T:<0,001
					DÖ4-T:<0,001

Grup K1'deki serum IL-8 düzeyleri DÖ-8., DÖ-4. haftalarda ve Tanı anında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p <0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda tüm ölçüm zamanlarındaki değerlerin istatiksel olarak birbirinden farklı olduğu görülmektedir (p <0,001). En yüksek IL-8 değeri Tanı anında, en düşük IL-8 değeri ise DÖ-4. haftada bulunmuştur (Tablo 16).

Tablo 16. IL-8 Düzeylerinin Grup K1 içerisinde doğum öncesi 8. ve 4. haftalar ile tanı anında karşılaştırılması (DÖ; Doğum öncesi, T; Tanı anı).

PARAMETRE (pg/ml)	DÖ-8 (N:15)	DÖ-4 (N:15)	T (n:15)	P DEĞERİ	İKİLİ KARŞILAŞTIRMALAR
Serum IL-8 (Ortalama)	20,7±,3,76	14,84±4,64	101,97±7,50	< 0,001	DÖ8-DÖ4: 0,001
					DÖ8-T:<0,001
					DÖ4-T:<0,001

4.5 Akut Septik Metritisli (Grup ASM) ve Kontrol Grubundaki (Grup K1) Hayvanların Kan Serumu IL-10 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Sunulan bu çalışmada Grup ASM ve Grup K1'deki hayvanların doğum öncesi 8. (DÖ-8), 4. (DÖ-4) haftalardaki ve tanı anındaki IL-10 düzeylerinin karşılaştırılması sırasıyla Tablo17, Tablo18, Tablo 19'da grup içi karşılaştırmalar ise Tablo 20 ve Tablo 21'de sunulmuştur.

Tablo 17. Doğum öncesi 8. (DÖ-8) haftadaki ortalama serum IL-10 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum IL-10 (Ortalama)	58,19 ± 3,84	55,09 ± 4,81	0,06

DÖ-8. haftadaki ortalama serum IL-10 düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,06). DÖ-8. haftada ölçülen IL-10 düzeyinin ASM'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo.17).

Tablo 18. Doğum öncesi 4. (DÖ-4) haftadaki ortalama serum IL-10 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum IL-10 (Ortalama)	73,78 ± 4,64	62,32 ± 3,42	<0,001

DÖ-4. haftadaki ortalama serum IL-10 düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p <0,001). Grup ASM IL-10 değerinin, grup K1 IL-10 değerinden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. DÖ-4. haftada ölçülen serum IL-10 düzeyinin ASM'li hayvanları önceden belirlemede önemli bir parametre olabileceği kanısına varılmıştır (Tablo.18).

Tablo 19. Tanı anındaki ortalama serum IL-10 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum IL-10 (Ortalama)	95,36 ± 8,67	83,03 ± 4,38	<0,001

Tanı anındaki ortalama serum IL-10 düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p <0,001). Grup ASM IL-10 düzeyinin, grup K1 IL-10 düzeyinden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Tanı anında ölçülen IL-10 düzeyinin ASM'li hayvanları belirlemede önemli bir parametre olabileceği kanaatine varılmıştır (Tablo.19).

Grup ASM'in DÖ-8., DÖ-4. haftalar ve tanı anındaki serum IL-10 düzeyleri karşılaştırıldığında ölçüm zamanlarındaki değerler arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p: <0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda tüm ölçüm zamanlarında değerlerin birbirinden farklı olduğu belirlenmiştir (p <0,001). En yüksek IL-10 değeri tanı zamanında, en düşük IL-10 değeri ise DÖ-8. haftada ölçülmüştür (Tablo 20).

Tablo 20. IL-10 Düzeylerinin Grup ASM içerisinde karşılaştırılması

PARAMETRE (pg/ml)	DÖ-8 (N:15)	DÖ-4 (N:15)	T (n:15)	P DEĞERİ	İKİLİ KARŞILAŞTIRMALAR
Serum IL-10 (Ortalama)	58,19±,3,84	73,78±4,64	95,36±8,67	< 0,001	DÖ8-DÖ4: 0,001
					DÖ8-T:<0,001
					DÖ4-T:<0,001

Grup K1'in serum IL-10 düzeyleri DÖ-8., DÖ-4. haftalar ve tanı anına göre karşılaştırıldığında ölçüm zamanlarındaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p: <0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda tüm ölçüm zamanlarının değerlerin birbirinden farklı olduğu görülmektedir (p <0,001). En yüksek IL-10 değeri Tanı zamanında, en düşük IL-10 değeri ise DÖ-8. haftada ölçülmüştür (Tablo 21).

Tablo 21. IL-10 Düzeylerinin Grup K1 içerisinde karşılaştırılması

PARAMETRE (pg/ml)	DÖ-8 (N:15)	DÖ-4 (N:15)	T (n:15)	P DEĞERİ	İKİLİ KARŞILAŞTIRMALAR
Serum IL-10 (Ortalama)	55,09±,4,81	62,32±3,42	83,03±4,38	< 0,01	DÖ8-DÖ4: 0,001
					DÖ8-T:<0,01
					DÖ4-T:<0,01

4.6 Akut Septik Metritisli (Grup ASM) ve Kontrol Grubundaki (Grup K1) Hayvanların Kan Serumu TNF-α Düzeylerinin Karşılaştırılması

Sunulan bu çalışmada Akut septik metritisli (Grup ASM) ve Kontrol grubundaki (Grup K1) hayvanların doğum öncesi 8. (DÖ-8) , 4. (DÖ-4) haftalardaki ve tanı anındaki kan serumu TNF-α düzeyleri sırasıyla Tablo 22, Tablo 23 ve Tablo 25'de, grup içi karşılaştırmalar ise Tablo 25 ve Tablo 26'da sunulmuştur.

Tablo 22. Doğum öncesi 8. (DÖ-8) haftadaki ortalama serum TNF-α düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum TNF-α (Ortalama)	605,00 ± 89,44	555,77 ± 59,95	0,08

DÖ-8. haftadaki ortalama serum TNF-α düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p : 0,08). DÖ-8. haftada ölçülen ortalama serum TNF-α düzeyi ASM'li hayvanları belirlemede etkin bir role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 22).

Tablo 23. Doğum öncesi 4 cü (DÖ-4) haftadaki ortalama serum TNF-α düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum TNF-α (Ortalama)	765,24 ± 178,53	304,74 ± 38,46	<0,001

DÖ-4. haftadaki ortalama serum TNF-α düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p <0,001). Grup ASM TNF-α değerinin grup K1 TNF-α değerinden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Doğum öncesi 4. haftada ölçülen ortalama serum TNF-α düzeyinin ASM'li hayvanları belirlemede önemli bir parametre olabilecği kanısına varılmıştır (Tablo 23).

Tablo 24. Tanı anındaki ortalama serum TNF-α düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum TNF-α (Ortalama)	661,52 ± 71,61	66,02 ± 10,29	<0,001

Tanı anındaki TNF-α ortalama serum düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p <0,001). Grup ASM TNF-α düzeyi grup K1 TNF-α düzeyinden daha yüksek olarak belirlenmiştir. Tanı anında ölçülen ortalama serum TNF-α düzeyinin ASM'li hayvanları belirlemede önemli bir parametre olabileceği kanaatine varılmıştır (Tablo 24).

Grup ASM DÖ-8., DÖ-4. haftalar ve tanı anındaki serum TNF-α düzeyleri karşılaştırıldığında ölçüm zamanı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p : 0,007). Yapılan ikili karşılaştırmalarda DÖ-8. ve DÖ-4. Haftalardaki değerler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir (p: 0,032). En yüksek TNF-α değeri DÖ-4. haftada ölçülürken, en düşük TNF-α değeri DÖ-8. haftada ölçülmüştür (Tablo 25).

Tablo 25. TNF-α Düzeylerinin Grup ASM içerisinde karşılaştırılması

PARAMETRE (pg/ml)	DÖ-8 (N:15)	DÖ-4 (N:15)	T (n:15)	P DEĞERİ	İKİLİ KARŞILAŞTIRMALAR
Serum TNF-α (Ortalama)	605,00±89,44	765,24±178,53	661,52±871,61	0,007	**DÖ8-DÖ4: 0,032**
					DÖ8-T;0,295
					DÖ4-T:0,189

Grup K1'in DÖ-8., DÖ-4. haftalar ve tanı anındaki serum TNF-α düzeyleri karşılaştırıldığında ölçüm zamanı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p <0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda tüm ölçüm zamanlarındaki değerlerin birbirinden farklı olduğu görülmüştür (p <0,001). En yüksek TNF-α değeri DÖ-8. haftada, en düşük TNF-α değeri ise Tanı anında ölçülmüştür (Tablo 26).

Tablo 26. TNF-α Düzeylerinin Grup K1 içerisinde karşılaştırılması

PARAMETRE (pg/ml)	DÖ-8 (N:15)	DÖ-4 (N:15)	T (n:15)	P DEĞERİ	İKİLİ KARŞILAŞTIRMALAR
Serum TNF-α (Ortalama)	555,77±59,95	304,74±38,46	66,02±10,29	<0,001	DÖ8-DÖ4: <0,001 DÖ8-T; <0,001 DÖ4-T: <0,001

4.7 Akut Septik Metritisli (Grup ASM) ve Kontrol Grubundaki (Grup K1) Hayvanların Kan Serumu Hp Düzeylerinin Karşılaştırılması

Sunulan bu çalışmada Akut septik metritisli (Grup ASM) ve Kontrol grubundaki (Grup K1) hayvanların doğum öncesi 8. (DÖ-8), 4. (DÖ-4) haftalardaki ve tanı anındaki kan serumu Hp düzeylerinin karşılaştırılması sırasıyla Tablo 27, Tablo 28 ve Tablo 29'da, grup içi karşılaştırmalar ise Tablo 30 ve Tablo 31'de sunulmuştur.

Tablo 27. Doğum öncesi 8. (DÖ-8) haftadaki ortalama serum Hp düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (µg/ml)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum Hp (Ortalama)	280,29 (235,26 : 357,37)	273,86 (215,08 : 362,78)	0,512

DÖ-8. haftadaki gruplar arası ortalama serum Hp düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p : 0,512). DÖ-8. haftada ölçülen serum Hp düzeyinin ASM'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 27)

.

Tablo 28. Doğum öncesi 4. (DÖ-4) haftadaki ortalama serum Hp düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (µg/ml)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum Hp (Ortalama)	153,88 ± 9,07	150,13 ± 9,98	0,29

DÖ-4. haftadaki ortalama serum Hp düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p : 0,290). DÖ-4. haftada ölçülen serum Hp düzeyinin ASM'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 28)

Tablo 29. Tanı anındaki ortalama serum Hp düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (µg/ml)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum Hp (Ortalama)	291,57 ± 28,96	112,70 ± 9,48	<0,001

Tanı anındaki ortalama serum Hp düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p <0,001). Grup ASM Hp düzeylenin grup K1 Hp düzeyinden daha yüksek olduğu görülmüştür. Tanı anında ölçülen serum Hp düzeyinin ASM'li hayvanları belirlemede önemli bir parametre olabileceği kanısına varılmıştır.

Grup ASM'in DÖ-8., DÖ-4. haftalar ve tanı anındaki serum Hp düzeyleri karşılaştırıldığında bazı ölçüm zamanı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p <0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda DÖ-4. haftadaki Hp değerinin DÖ-8. ve tanı zamanına göre istatistiksel olarak farklılık gösterdiği tespit edilmiştir (p <0,001). Tanı ve DÖ-4. haftalardaki Hp düzeyi DÖ-8. haftadaki Hp düzeyinden daha düşük olarak belirlenmiştir. DÖ-8. haftadaki Hp değeri ile tanı zamanındaki Hp düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p: 1.00) belirlenmemiştir (Tablo 30).

Tablo 30. Serum Hp düzeylerinin Grup ASM içerisinde karşılaştırılması

PARAMETRE (µg/ml)	DÖ-8 (n:15)	DÖ-4 (n:15)	T (n:15)	P DEĞERİ	İKİLİ KARŞILAŞTIRMALAR
Hp (Ortalama)	292,01 ± 44,79	153,88 ± 9,07	291,57 ± 28,96	<0,001	DÖ8-DÖ4 : <0,001
					DÖ8-T : 1
					DÖ4-T : <0,001

Grup K1'in DÖ-8., DÖ-4. haftalar ve tanı anındaki serum Hp düzeyleri karşılaştırıldığında bazı ölçüm zamanı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda tüm ölçüm zamanları birbirinden farklı olduğu görülmüştür. En yüksek Hp değeri DÖ-8.haftada, en düşük Hp değeri ise Tanı zamanında ölçülmüştür (Tablo 31).

Tablo 31. Serum Hp düzeylerinin Grup K1 içerisinde karşılaştırılması

PARAMETRE (µg/ml)	DÖ-8 (n:15)	DÖ-4 (n:15)	T (n:15)	P DEĞERİ	İKİLİ KARŞILAŞTIRMALAR
Hp (Ortalama)	273,86 (215,08 : 362,78)	148,82 (136,52 : 167,92	111,25 (99,14 : 129,38)	<0,001	DÖ8-DÖ4 : 0,019
					DÖ8-T : <0,001
					DÖ4-T : 0,019

4.8 Akut Septik Metritisli (Grup ASM) ve Kontrol Grubundaki (Grup K1) Hayvanların SAA Düzeylerinin Karşılaştırılması

Sunulan bu çalışmada Akut septik metritisli (Grup ASM) ve Kontrol grubundaki (Grup K1) hayvanların doğum öncesi 8. (DÖ-8), 4. (DÖ-4) haftalardaki ve tanı anındaki kan serumu Hp düzeylerinin karşılaştırılması sırasıyla Tablo 32, Tablo 33 ve Tablo 34 'de, grup içi karşılaştırmalar ise Tablo 35 ve Tablo 36 'da sunulmuştur.

Tablo 32. Doğum öncesi 8. haftadaki (DÖ-8) SAA düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (µg/ml)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum SAA (Ortalama)	7770,91 ± 475,65	7176,62 ± 445,27	0,001

DÖ-8. haftadaki SAA düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p: 0,001). Grup ASM serum SAA düzeyi grup K1'e göre daha yüksek olarak belirlenmiştir. DÖ-8. haftada ölçülen serum SAA düzeyinin ASM'li hayvanları belirlemede önemli bir parametre olabileceği kanısına varılmıştır (Tablo 32).

Tablo 33. Doğum öncesi 4. haftadaki (DÖ-4) SAA düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (µg/ml)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum SAA (Ortalama)	5109,19 ± 187,66	3885,78 ± 165,77	<0,001

DÖ-4. haftadaki SAA düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p <0,001). Grup ASM SAA düzeyi grup K1'e göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir. DÖ-4. haftada ölçülen SAA düzeyinin ASM'li hayvanları önceden belirlemede önemli bir parametre olabileceği düşünülmüştür (Tablo 33).

Tablo 34. Tanı anındaki SAA düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (µg/ml)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum SAA (Ortalama)	9931,94 ± 560,54	9409,13 ± 756,72	0,04

Tanı anındaki SAA düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p: 0,04). Grup ASM SAA düzeyinin grup K1 SAA düzeyinden daha yüksek

olduğu görülmüştür. Tanı anında ölçülen SAA düzeyinin ASM'li hayvanları belirlemede önemli bir parametre olabileciği kanısına varılmıştır (Tablo 34).

Grup ASM'in DÖ-8., DÖ-4. haftalar ve tanı anındaki serum SAA değerleri karşılaştırıldığında ölçüm zamanları bakımından değerler istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p <0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda tüm ölçüm zamanlarında değerlerin birbirinden farklı olduğu görülmüştür (p <0,001). En yüksek SAA değeri tanı zamanında, en düşük SAA değeri ise DÖ-4. haftada ölçülmüştür (Tablo 35).

Tablo 35. SAA düzeylerinin Grup ASM içerisindeki karşılaştırılması

PARAMETRE (µg/ml)	DÖ-8 (n:15)	DÖ-4 (n:15)	T (n:15)	P DEĞERİ	İKİLİ KARŞILAŞTIRMALAR
SAA (Ortalama)	7770,91 ± 475,65	5109,19 ± 187,66	9931,94 ± 560,54	<0,001	DÖ8-DÖ4 : <0,001
					DÖ8-T : <0,001
					T-DÖ4 : <0,001

Grup K1'in serum SAA değerleri DÖ-8., DÖ-4. haftalarda ve tanı anında karşılaştırıldığında ölçüm zamanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p <0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda tüm ölçüm zamanları dikkate alındığında değerlerin birbirinden farklı olduğu görülmektedir (p <0,001). En yüksek SAA değeri tanı zamanında, en düşük SAA değeri ise DÖ-4. haftada ölçülmüştür (Tablo 36).

Tablo 36. SAA düzeylerinin Grup K1 içerisindeki karşılaştırılması

PARAMETRE (µg/ml)	DÖ-8 (n:15)	DÖ-4 (n:15)	T (n:15)	P DEĞERİ	İKİLİ KARŞILAŞTIRMALAR
SAA (Ortalama)	7176,62 ± 445,27	3885,78 ± 165,77	9409,13 ± 756,72	<0,001	DÖ8-DÖ4 : <0,001
					DÖ8-T : <0,001
					DÖ4-T : <0,001

4.9 Akut Septik Metritisli (Grup ASM) ve Kontro lGrubundaki (Grup K1) Hayvanların Laktat Düzeylerinin Karşılaştırılması

Sunulan bu çalışmada Akut septik metritisli (Grup ASM) ve Kontrol grubundaki (Grup K1) hayvanların doğum öncesi 8. (DÖ-8), 4. (DÖ-4) haftalardaki ve tanı anındaki kan serumu laktat düzeylerinin karşılaştırılması sırasıyla Tablo 37, Tablo 38 ve Tablo 39'da grup içi karşılaştırmalar ise Tablo 40 ve Tablo 41 'de sunulmuştur.

Tablo 37. Doğum öncesi 8. Haftadaki (DÖ-8) serum Laktat düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (µmol/L)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum Laktat (Ortalama)	2064,91 ±101,58	2000,81 ± 117,57	0,121

DÖ-8. haftadaki laktat düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,121). Doğum öncesi 8. haftada ölçülen Laktat düzeyi ASM'li hayvanları belirlemede etkin bir role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 37).

Tablo 38. Doğum öncesi 4. (DÖ-4) haftadaki serum laktat düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (µmol/L)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum Laktat (Ortalama)	2673,50 ± 144,23	2569,40 ± 283,88	0,219

DÖ-4. haftadaki serum Laktat düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,219). Doğum öncesi 4. haftada ölçülen Laktat düzeyi ASM'li hayvanları belirlemede etkin bir role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 38).

Tablo 39. Tanı anındaki serum Laktat düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (µmol/L)	Grup ASM	Grup K1	(p)
Serum Laktat (Ortalama)	2368,28 ± 135,10	2 267,02 ± 47,81	0,098

Tanı anındaki SAA düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,098). Tanı anında ölçülen Laktat düzeyi ASM'li hayvanları belirlemede etkin bir role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 39).

Grup ASM serum Laktat düzeyleri DÖ-8., DÖ-4. haftalar ve tanı (T) anında karşılaştırıldığında ölçüm zamanları değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p <0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda tüm ölçüm zamanlarının birbirinden farklı olduğu görülmektedir (p <0,001). En yüksek Laktat değeri DÖ-4. haftada, en düşük Laktat değeri ise DÖ-8. haftada ölçülmüştür (Tablo 40).

Tablo 40. Serum laktat düzeylerinin Grup ASM içerisindeki karşılaştırılması.

PARAMETRE (µmol/L)	DÖ-8 (n:15)	DÖ-4 (n:15)	T (n:15)	P DEĞERİ	İKİLİ KARŞILAŞTIRMALAR
Laktat (Ortalama)	2064,91 ± 101,58	2673,50 ± 144,23	2368,28 ± 135,10	<0,001	DÖ8-DÖ4 : <0,001
					DÖ8-T : <0,001
					T-DÖ4 : <0,001

Grup K1 Laktat değerleri DÖ-8, DÖ-4 ve Tanı zamanlarına göre karşılaştırıldığında ölçüm zamanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p <0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda tüm ölçüm zamanlarının birbirinden farklı olduğu görülmektedir. En yüksek Laktat değeri DÖ-4. haftada, en düşük Laktat değeri ise DÖ-8. haftada ölçülmüştür (Tablo 41).

Tablo 41. Serum laktat düzeylerinin Grup K1 içerisindeki karşılaştırılması

PARAMETRE (µmol/L)	DÖ-8 (n:15)	DÖ-4 (n:15)	T (n:15)	P DEĞERİ	İKİLİ KARŞILAŞTIRMALAR
Laktat (Ortalama)	2000,81 ± 117,57	2569,40 ± 283,88	2267,02 ± 185,20	<0,001	DÖ8-DÖ4 : <0,001
					DÖ8-T : 0,003
					DÖ4-T : 0,013

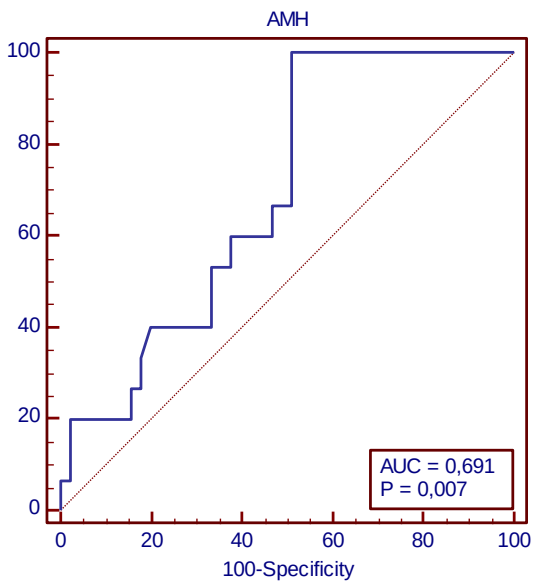
4.10 Subklinik Endometritisli (Grup SKE) ve Kontrol Grubundaki (Grup K2) Hayvanların Serum AMH Düzeylerinin Karşılaştırılması

Sunulan bu çalışmada grup SKE kan serumu AMH düzeyi 211,53 ± 60,51 pg/ml, grup K2 AMH düzeyi ise 283,26 ± 106,69 pg/ml olarak ölçülmüştür. Grupların serum AMH seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p: 0,017). Grup SKE AMH düzeyi, grup K2'in AMH düzeyinden daha düşük bulunmuştur. Subklinik endometritislerin önceden tahmini açısından AMH düzeyleri açısından bir değerlendirme yapıldığında AMH seviyesi düşük olan hayvanlarda yüksek olanlara göre subklinik endometritis görülme oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 42).

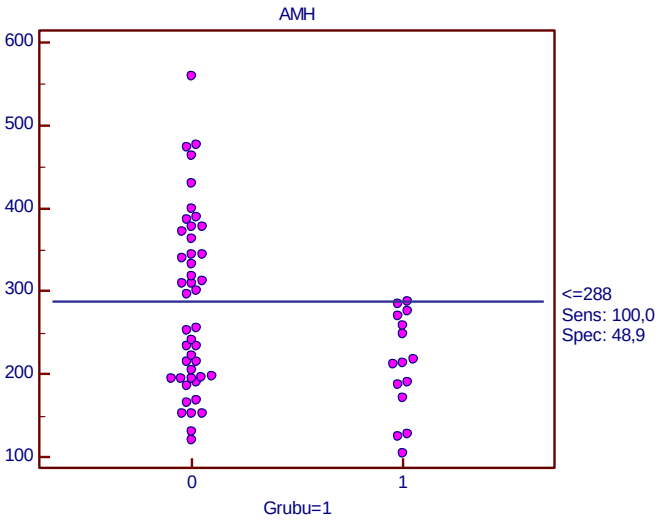
Tablo 42. Serum AMH değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
SerumAMH (Ortalama)	211,53 ± 60,51	283,26 ± 106,69	0,017

AMH değeri için ROC analizi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir cutoff olarak bulunmuştur (p: 0,007). Sunulan bu çalışmada AMH için cuttof değeri ≤ 288 pg/ml olarak belirlenmiştir. Yani AMH değeri 288 pg/ml'den küçük olan hayvanlarda subklinik endometritis şekillenme olasılığının daha fazla olduğu görülmüştür (Şekil 4).



Şekil 3. Subklinik metritisli hayvanlardaki AMH değerinin ROC analizi



Şekil 4. AMH değerinin gruplar arasında dağılımı ve Cutoff değeri (0: Grup ASM, 1 : Grup K2)

4.11 Subklinik Endometritisli (Grup SKE) ve Kontrol Grubundaki (Grup K2) Hayvanların Kan Serumu ve Uterus Yıkantı Sıvısı IL-1β Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 43. Doğum öncesi 8. haftadaki (DÖ-8) kan serumu IL-1β düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum IL-1β (Ortalama)	308,27 ± 8,62	299,02 ± 9,73	0,138

DÖ-8. haftadaki serum IL-1β düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,138). Doğum öncesi 8. haftada ölçülen serum IL-1β düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 43).

Tablo 44. Doğum öncesi 4. haftadaki (DÖ-4) kan serumu IL-1β düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum IL-1β (Ortalama)	308,99 ± 8,35	306,53 ± 8,21	0,321

DÖ-4. haftadaki serum IL-1β düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,321). Doğum öncesi 4. haftada ölçülen IL-1β düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 44).

Tablo 45. Tanı (DS+4) anındaki kan serumu IL-1β düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum IL-1β (Ortalama)	81,34 ± 5,67	78,18 ± 5,88	0,074

Tanı zamanındaki serum IL-1β düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,074). Tanı anında ölçülen IL-1β düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 45).

Tablo 46. Tanı (DS+4) anındaki uterus yıkantısı IL-1β değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Uterus Yıkantısı IL-1β (Ortalama)	261,42 ± 20,78	68,33 ± 5,52	<0,001

Tanı anındaki uterus yıkantısı IL-1β düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p <0,001). Grup SKE' deki IL-1β düzeyinin grup K2'deki düzeyden daha yüksek olduğu görülmektedir. Tanı anında uterus yıkantısından ölçülen IL-1β düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede önemli bir parametre olabileceği kanısına varılmıştır (Tablo 46).

Tablo 47.Doğum sonrası 8. haftadaki (DS+8) serum IL-1β düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum IL-1β (Ortalama)	61,53 ± 3,54	59,84 ± 4,17	0,166

DS+8. haftadaki serum IL-1β düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,166) (Tablo 47).

Tablo 48. Doğum sonrası 8. haftadaki (DS+8) uterus yıkantısı IL-1β düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Uterus Yıkantısı IL-1β (Ortalama)	52,80 ± 1,72	52,77 ± 1,93	0,958

DS+8. haftadaki uterus yıkantısı IL-1β düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,958) (Tablo 48).

4.12 Subklinik Endometritisli (Grup SKE) ve Kontrol Grubundaki (Grup K2) Hayvanların Kan Serumu ve Uterus Yıkantı Sıvısı IL-6 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 49. Doğum öncesi 8. haftadaki (DÖ-8) kan serumu IL-6 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum IL-6 (Ortalama)	20,97 ± 2,35	19,75 ± 2,52	0,107

DÖ-8. haftadaki serum IL-6 düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,107). DÖ-8. haftada ölçülen serum IL-6 düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 49).

Tablo 50. Doğum öncesi 4. haftadaki (DÖ-4) kan serumu IL-6 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum IL-6 (Ortalama)	52,75 (40,18 : 61,24)	50,53 (41,39 : 64,09)	0,804

DÖ-4. haftadaki serum IL-6 düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,804). DÖ-4. haftada ölçülen IL-6 düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 50).

Tablo 51.Tanı (DS+4) anındaki kan serumu IL-6 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum IL-6 (Ortalama)	300,85 ± 11,19	305,29 ± 11,12	0,187

Tanı anındaki serum IL-6 düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,187). Tanı anında ölçülen serum IL-6 düzeyi SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 51).

Tablo 52. Tanı (DS+4) anındaki uterus yıkantısı IL-6 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Uterus Yıkantısı IL-6 (Ortalama)	507,30 ± 23,79	164,37 ± 9,00	<0,001

Tanı anındaki uterus yıkantısı IL-6 düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p <0,001). Grup SKE'deki IL-6 değerlerinin Grup K2'den daha yüksek olduğu görülmüştür. Tanı anında uterus yıkantısında ölçülen IL-6 düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede önemli bir parametre olabileceği kanısına varılmıştır (Tablo 52).

Tablo 53. Doğum sonrası 8. haftadaki (DS+8) serum IL-6 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Uterus Yıkantısı IL-6 (Ortalama)	261,94 (251,60 : 284,08)	259,11 (251,12 : 268,39)	0,127

DS+8. haftadaki serum IL-6 düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,127)(Tablo 53).

Tablo 54. Doğum sonrası 8. haftadaki (DS+8) uterus yıkantısı IL-6 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Uterus Yıkantısı IL-6 (Ortalama)	143,85 ± 5,28	144,12 ± 5,98	0,878

DS+8. haftadaki uterus yıkantısı IL-6 düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,878)(Tablo 54).

4.13 Subklinik Endometritisli (Grup SKE) ve Kontrol Grubundaki (Grup K2) Hayvanların Kan Serumu ve Uterus Yıkantı Sıvısı IL-8 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 55. Doğum öncesi 8. haftadaki (DÖ-8) kan serum IL-8 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum IL-8 (Ortalama)	22,56 ± 3,24	21,14 ± 2,46	0,080

DÖ-8. haftadaki kan serumu IL-8 düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,080). Doğum öncesi 8. haftada ölçülen serum IL-8 düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı sonucuna varılmıştır (Tablo 55).

Tablo 56. Doğum öncesi 4. haftadaki (DÖ-4) kan serum IL-8 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum IL-8 (Ortalama)	15,33 ± 3,60	16,58 ± 2,82	0,173

DÖ-4. haftadaki serum IL-8 düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,173). Doğum öncesi 4. haftada ölçülen serum IL-8 düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 56).

Tablo 57. Tanı (DS+4) anındaki kan serumu IL-8 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum IL-8 (Ortalama)	91,90 ± 6,42	92,82 ± 8,10	0,689

Tanı anındaki serum IL-8 düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,689). Tanı anında ölçülen IL-8 düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı belirlenmiştir (Tablo 57).

Tablo 58. Tanı (DS+4) anındaki uterus yıkantısı IL-8 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Uterus Yıkantısı IL-8 (Ortalama)	162,33 ± 8,25	161,39 ± 9,70	0,737

Tanı anındaki uterus yıkantısı IL-8 düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,737). Tanı anındaki uterus yıkantısında ölçülen IL-8 düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin bir rolü olmadığı belirlenmiştir (Tablo 58).

Tablo 59. Doğum sonrası 8. haftadaki (DS+8) serum IL-8 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup 1	Grup 2	(p)
Uterus Yıkantısı IL-8 (Ortalama)	63,15 ± 5,84	65,15 ± 4,96	0,202

DS+8. haftadaki serum IL-8 düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,202)(Tablo 59).

Tablo 60. Doğum sonrası 8. haftadaki (DS+8) uterus yıkantısındaki IL-8 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Uterus Yıkantısı IL-8 (Ortalama)	116,57 ± 9,34	114,36 ± 7,94	0,376

DS+8. haftadaki uterus yıkantısı IL-8 düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,376)(Tablo 60).

4.14 Subklinik Endometritisli (Grup SKE) ve Kontrol Grubundaki (Grup K2) Hayvanların Kan Serumu ve Uterus Yıkantı Sıvısı IL-10 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 61. Doğum öncesi 8. haftadaki (DÖ-8) kan serumu IL-10 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum IL-10 (Ortalama)	54,34 (47,22 : 64,04)	53,02 (45,06 : 69,52	0,639

DÖ-8. haftadaki serum IL-10 düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,639). Doğum öncesi 8. haftada ölçülen serum IL-10 düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 61).

Tablo 62. Doğum öncesi 4. haftadaki (DÖ-4) kan serumu IL-10 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum IL-10 (Ortalama)	61,87 ± 2,69	60,55 ± 3,16	0,151

DÖ-4. haftadaki serum IL-10 düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,151). Doğum öncesi 4. haftada ölçülen IL-10 düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 62).

Tablo 63. Tanı (DS+4) anındaki serum IL-10 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup 1	Grup 2	(p)
Serum IL-10 (Ortalama)	53,44 (40,24 : 59,24)	48,21 (40,75 : 59,88)	0,186

Tanı anındaki serum IL-10 düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,186). Tanı anında ölçülen IL-10 düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 63).

Tablo 64. Tanı (DS+4) zamanındaki uterus yıkantısı IL-10 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Uterus Yıkantısı IL-10 (Ortalama)	122,49 (110,49 : 168,41)	24,38 (14,24 : 32,48)	<0,001

Tanı zamanında uterus yıkantısı IL-10 düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p <0,001). Tanı anındaki uterus yıkantısında ölçülen IL-10 düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede önemli bir parametre olabileceği kanısına varılmıştır (Tablo 64).

Tablo 65. Doğum sonrası 8. haftadaki (DS+8) serum IL-10 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Uterus Yıkantısı IL-10 (Ortalama)	29,02 (27,02 : 33,0)	30,06 (26,12 : 35,24)	0,114

DS+8. haftadaki serum IL-10 düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,114)(Tablo 65).

Tablo 66. Doğum sonrası 8.haftadaki (DS+8) uterus yıkantısı IL-10 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Uterus Yıkantısı IL-10 (Ortalama)	22,54 ± 2,42	22,39 ± 2,18	0,829

DS+8. haftadaki uterus yıkantısındaki IL-10 düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,829)(Tablo 66).

4.15 Subklinik Endometritisli (Grup SKE) ve Kontrol Grubundaki (Grup K2) Hayvanların Kan Serumu ve Uterus Yıkantı Sıvısı TNF-α Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 67. Doğum öncesi 8. haftadaki (DÖ-8) kan serumu TNF-α düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum TNF-α (Ortalama)	511,39 (485,05 : 587,40)	506,74 (479,01 : 573,58)	0,107

DÖ-8. haftadaki serum TNF-α düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,107). DÖ-8. haftada ölçülen serum TNF-α düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 67).

Tablo 68. Doğum öncesi 4. haftadaki (DÖ-4) kan serumu TNF-α düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum TNF-α (Ortalama)	309,87 ± 24,11	310,34 ± 15,88	0,931

DÖ-4. haftadaki serum TNF-α düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,931). DÖ-4. haftada ölçülen TNF-α düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 68).

Tablo 69. Tanı (DS+4) anındaki kan serumu TNF-α düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum TNF-α (Ortalama)	309,56 ± 45,28	303,93 ± 11,26	0,441

Tanı anındaki serum TNF-α düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,441). Tanı anında ölçülen TNF-α düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 69).

Tablo 70. Tanı (DS+4) anında uterus yıkantısındaki TNF-α düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Uterus Yıkantısı TNF-α (Ortalama)	311,44 (270,41 : 373,06)	308,49 (283,38 : 339,53)	0,169

Tanı anında uterus yıkantısı TNF-α düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,169). Tanı anında uterus yıkantısından ölçülen

TNF-α düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin bir role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 70).

Tablo 71. Doğum sonraki 8. (DS+8) haftadaki serum TNF-α düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Uterus Yıkantısı TNF-α (Ortalama)	272,31 ± 7,66	271,21 ± 7,71	0,634

DS+8. haftadaki serum TNF-α düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,634) (Tablo 71).

Tablo 72. Doğum sonrası 8. haftadaki (DS+8) uterus yıkantılsı TNF-α düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (pg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Uterus Yıkantısı TNF-α (Ortalama)	308,49 (283,38 : 339,53)	289,94 ± 11,36	0,374

DS+8. haftadaki uterus yıkantısı TNF-α düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,374) (Tablo 72).

4.16 Subklinik Endometritisli (Grup SKE) ve Kontrol Grubundaki (Grup K2) Hayvanların Kan Serumu ve Uterus Yıkantı Sıvısı Hp Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 73. Doğum öncesi 8. haftadaki (DÖ-8) kan serumu Hp düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (µg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum Hp (Ortalama)	296,23 ± 12,94	296,70 ± 8,03	0,870

DÖ-8. haftadaki serum Hp düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,870). DÖ-8. haftada ölçülen serum Hp düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 73).

Tablo 74. Doğum öncesi 4. haftadaki (DÖ-4) serum Hp düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (µg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum Hp (Ortalama)	145,94 ± 8,43	145,80 ± 7,40	0,952

DÖ-4. haftadaki serum Hp düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,952). Doğum öncesi 4. haftada ölçülen Hp düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 74).

Tablo 75. Tanı (DS+4) anındaki serum Hp düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (µg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum Hp (Ortalama)	70,94 ± 10,48	70,83 ± 6,95	0,964

Tanı anındaki serum Hp düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,964). Tanı anında ölçülen Hp düzeyi SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 75).

Tablo 76. Tanı (DS+4) anında uterus yıkantısındaki Hp düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (µg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Uterus Yıkantısı Hp (Ortalama)	165,13 ± 8,43	65,11 ± 5,56	<0,001

Tanı anında uterus yıkantısındaki Hp düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p <0,001). Tanı anında uterus yıkantısında ölçülen Hp düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede önemli bir parametre olabileceği öngörülmüştür (Tablo 76).

Tablo 77. Doğum sonrası 8. haftadaki (DS+8) serum Hp düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (µg/ml)	Grup 1	Grup 2	(p)
Uterus Yıkantısı Hp (Ortalama)	48,40 ± 3,71	48,81 ± 4,87	0,765

DS+8. haftadaki serum Hp düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p: 0,765) (Tablo 77).

Tablo 78. Doğum sonrası 8.haftadaki (DS+8) uterus yıkantısı Hp düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (µg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Uterus Yıkantısı Hp (Ortalama)	48,18 ± 3,66	47,66 ± 4,41	0,686

DS+8. haftadaki uterus yıkantısı Hp düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p: 0,686) (Tablo 78).

4.17 Subklinik Endometritisli (Grup SKE) ve Kontrol Grubundaki (Grup K2) Hayvanların Kan Serumu ve Uterus Yıkantı Sıvısı SAA Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 79. Doğum öncesi 8.haftadaki (DÖ-8) kan serumu SAA düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre (µg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum SAA (Ortalama)	7031,01 ± 113,09	7001,38 ± 142,07	0,467

DÖ-8. haftadaki serum SAA düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,467). DÖ-8. haftada ölçülen serum SAA düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 79).

Tablo 80. Doğum öncesi 4. haftadaki (DÖ-4) kan serumu SAA düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre (µg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum SAA (Ortalama)	3901,45 ± 130,71	3940,83 ± 78,13	0,163

DÖ-4. haftadaki serum SAA düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p: 0,163). DÖ-4 cü haftada ölçülen SAA düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 80).

Tablo 81.Tanı (DS+4) anındaki serum SAA düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre (µg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum SAA (Ortalama)	5864,25 ± 433,49	5905,59 ± 418,61	0,744

Tanı zamanındaki serum SAA düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p: 0,744). Tanı anında ölçülen SAA düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 81).

Tablo 82. Tanı (DS+4) anındaki uterus yıkantısı SAA düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre (µg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Uterus Yıkantısı SAA (Ortalama)	3245,40 (2534,92 : 3634,92)	3017,28 (2546,40 : 3785,85)	0,263

Tanı anı uterus yıkantısı SAA düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,263). Tanı anında uterus yıkantısında ölçülen SAA düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin bir role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 82).

Tablo 83. Doğum sonrası 8. haftadaki (DS+8) serum SAA düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre (µg/ml)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Uterus Yıkantısı SAA (Ortalama)	4936,67 ± 169,90	4937 ± 157,58	0,993

DS+8. haftadaki SAA serum düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,993). DS+8. haftada serumda ölçülen SAA düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin bir role sahip olmadığı belirlenmiştir (Tablo 83).

Tablo 84. Doğum sonrası 8.haftada (DS+8) uterus yıkantısındaki SAA düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre (µg/ml)	Grup 1	Grup 2	(p)
Uterus Yıkantısı SAA (Ortalama)	2632,13 ± 61,33	2628,12 ± 70,52	0,845

DS+8. haftadaki uterus yıkantısındaki SAA düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu dönemde ölçülen uterus yıkantısı SAA düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin bir role sahip olmadığı görümüştür (p: 0,845) (Tablo 84).

4.18. Subklinik Endometritisli ve Kontrol Grubundaki Hayvanların Laktat Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 85. Doğum öncesi 8. haftadaki (DÖ-8) kan serumu Laktat düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (µmol/L)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum Laktat (Ortalama)	2104,68 (1907,58 : 2483,08)	2076,91 (1829,17 : 2596,12)	0,197

DÖ-8. haftadaki serum Laktat düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,197). DÖ-8. haftada ölçülen serum Laktat düzeyi SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 85).

Tablo 86. Tablo 86. Doğum öncesi 4. haftadaki (DÖ-4) kan serumu Laktat düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (µmol/L)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum Laktat (Ortalama)	1956,38 (1782,48 : 2018,49)	1923,51 (1702,88 : 2129,39)	0,458

DÖ-4. haftadaki serum Laktat düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,458). DÖ-4. haftada ölçülen Laktat düzeyinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 86).

Tablo 87. Tanı (DS+4) anındaki kan serumu Laktat düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (µmol/L)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Serum Laktat (Ortalama)	2549,31 ± 92,93	2518,32 ± 181,01	0,529

Tanı anındaki serum Laktat düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,529). Tanı anında ölçülen Laktat düzeyi SKE'li hayvanları belirlemede etkin role sahip olmadığı görülmüştür (Tablo 87).

Tablo 88. Tanı (DS+4) anındaki uterus yıkantısı Laktat düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (µmol/L)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Uterus Yıkantısı Laktat (Ortalama)	705,64 ± 31,39	688,16 ± 36,92	0,106

Tanı anındaki uterus yıkantısı Laktat düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış ve SKE'li hayvanları belirlemede etkin bir role sahip olmadığı görülmüştür (p: 0,106) (Tablo 88).

Tablo 89. Doğum sonrası 8. haftadaki (DS+8) serum Laktat düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (µmol/L)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Uterus Yıkantısı Laktat (Ortalama)	1936,66 ± 129,64	1996,38 ± 110,56	0,088

DS+8. haftadaki uterusyıkantısı Laktat düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış ve ve SKE'li hayvanları belirlemede etkin bir role sahip olmadığı görülmüştür (p: 0,088) Tablo (89).

Tablo 90. Doğum sonrası 8. haftada (DS+8) uterus yıkantısı Laktat düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Parametre (µmol/L)	Grup SKE	Grup K2	(p)
Uterus Yıkantısı Laktat (Ortalama)	582,07 ± 29,17	582,12 ± 34,84	0,996

DS+8. haftadaki uterus yıkantısı Laktat düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ve DS+8. haftadaki uterus yıkantısı Laktat düzeylerinin SKE'li hayvanları belirlemede etkin bir rolü olmadığı görülmüştür (p: 0,996)(Tablo 90).

5.TARTIŞMA

Dişilerde ovaryum üzerinde bulunan pre-antral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretilen kan dolaşımına salınan AMH hormonu (Rico vd. 2011), gelişmekte olan sağlıklı foliküllerin granuloza hücrelerinden üretildiği için kandaki düzeyi ile ovaryum rezervi arasında pozitif bir ilişkili olduğu belirtilmektedir (Ireland vd., 2011; Jimenez-Krassel vd., 2009). Daha detaylı bir şekilde ifade etmek gerekirse AMH hormonu ile antral folikül sayısı, ovaryum rezervi ve dolayısıyla da fertilite arasında pozitif ilişkili olduğu ifade edilmektedir (Ireland vd., 2008; Ireland vd., 2011; Rico vd., 2009; Rico vd., 2011). Bu nedenle Anti-Müllerian hormonun periferik konsantrasyonlarının, ovaryum rezervinin boyutunun tahmin edilmesinde ve buna bağlı olarak üreme performansını arttırmak amacıyla uygulanan üreme programlarında ilerleme sağlanabilmesinde kulanılabilcek umut verici bir fertilite biyobelirteci olduğu kabul edilmektedir (Mossa ve Ireland 2019). Ayrıca düşük periferal AMH konsantrasyonuna sahip düvelerin verimli sürü ömürlerini daha kısa olduğu, özellikle de düşük üreme performanslarından dolayı sürüden çıkarıldıkları belirtilmektedir (Jimenez-Krassel vd. 2015). Kısaca belirtmek gerekirse pubertaya ulaşmış Siyah Alaca düvelerde tek bir kez ölçülen kan serumu AMH düzeyinin sürünün uzun ömürlüğünü belirlemede önemli bir uygulama olabileceği ve sütçü sürülerde sürü ömrünü uzatmada fenotipik bir belirteç olarak kullanılabileceği ifade edilmektedir (Jimenez-Krassel vd., 2015; Mossa ve vd., 2017). Hastalıklar ile AMH arasındaki ilişkiler dikkate alındığında AMH'nın ineklerde oluşan ovaryum tümörlerin tanısında potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirlenmiştir (El-Sheikh Ali, 2013, 2019; Kitahara vd., 2012). Ayrıca AMH sığır granüloza-teka hücre tümörlerin spontan iyileşme sürecinin takibinin yapılmasında da kullanılabileceği ifade edilmiştir (El-Sheikh vd. 2015).

Sunulan bu çalışmada fertiliteyi belirlemede ve verimli sürü ömrünü uzatmada umut verici bir biyobelirteç olarak kulanılabileceği ifade edilen AMH' nın hayatı tehtit eden veya infertilite nedeni olan uterus enfeksiyonlarının önceden tespitinde bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağının araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaca yönelik olarak planlanan bu çalışmada 11-13 aylık yaşındaki düvelerden alınan kan serumlarında AMH düzeyleri belirlenmiş, Akut Septik Metritisli hayvanlar (Grup ASM) ile sağlıklı hayanların (Grup K1) kan serumu AMH düzeyleri karşılaştırılmıştır. Yapılan bu karşılaştırma sonucu gruplar arasında anlamlı bir farklılık belirlenmiştir (p:0,044). (Tablo 1). Grup ASM deki AMH düzeyinin, grup K1'in AMH düzeyinden daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca AMH değeri açısından

ROC analizi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir cutoff olarak bulunmuştur (p:0,026) (Şekil 1). AMH için cutoff değeri ≤ 248 pg/ml olarak belirlenmiştir. Yani kan serumu AMH değeri 248 pg/ml'den küçük olan siyah alaca düvelerin doğum sonrası akut septik metritise yakalanma ihtimalinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde 11-13 aylık yaştaki hiç tohumlanmamış düvelerdeki kan serumu AMH düzeylerinin akut septik metritisli hayvanların önceden tanısında önemli bir biyobelirteç olabileceği kanısına varılmıştır. Yapılan literatür taraması sonucu sunulan bu çalışmada olduğu gibi düvelerde ve bu çalışmadan farklı olarak ineklerde ölçülen kan serumu AMH düzeyleri ile akut septik metrislerin şekillenmesi arasındaki ilişkiyi araştıran ve bir cutoff değeri belirleyen çalışmaya rastlanılmamıştır.

Çalışmamızda Subklinik Endometritisli (Grup SKE) ve Kontrol Grubundaki (Grup K2) hayvanların kan serumu AMH düzeyleri karşılaştırılmış, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p: 0,017). Grup SKE AMH düzeyinin, Grup K2 AMH düzeyinden daha düşük olduğu belirlenmiştir. Subklinik endometritislerin önceden tahmini açısından serum AMH seviyeleri değerlendirildiğinde, AMH seviyesi düşük olan hayvanlarda subklinik endometritis daha çok görülmüştür (Tablo 42). AMH değeri için ROC analizi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir cutoff değeri olarak bulunmuş (p: 0,007) ve AMH için cuttof değeri ≤ 288 pg/ml olarak tespit edilmiştir. Yani AMH değeri 288 pg/ml'den küçük olan hayvanlarda subklinik endometritis şekillenme olasılığının daha fazla olduğu görülmüştür (Şekil 4). Bu sonuçlar ile ilgili bir değerlendirme yapıldığında 11-13 aylık yaştaki düvelerdeki kan serumu AMH düzeylerinin subklinik endometritisli hayvanların önceden tanısında önemli bir biyobelirteç olabileceği öngörülmüştür. Konu ile ilgili yapılan literatür taramasında düvelerde ve ineklerde kan serumu AMH düzeyleri ile subklinik endometritis şekillenmesi arasındaki ilişkiyi araştıran ve bir cutoff değeri belirleyen çalışmaya rastlanılmamıştır. Hayvanlarda yapılan çalışmalara bakıldığında çiftleşme sonrası inatçı endometritis şekillenen kısrakların serum AMH konsantrasyonlarının sağlıklı hayvanlar ile karşılaştırılmış, endometritisli hayvanların AMH konsantrasyonlarının endometritis şekillenmeyenlere göre daha düşük oldu belirtilmiştir. Bu durumun oluşmasında endometrial gelişim ve farklılaşma üzerinde etkili olan ovaryum ile ilgili mekanizmaların rol oynayabileceği ifade edilmiştir (Gharagozlou vd. 2014). Sözü edilen çalışma bizim çalışmamızdan farklı bir hayvan türünde yapılmış ve çiftleşme sonucu oluşan, oluşum mekanizması subklinik endometritisden farklı olan bir endometritis türünün şekillenmesi ile AMH ilişkisi araştırılmıştır. Bir diğer çalışmada peripartum dönemdeki ineklerde süt somatik hücre sayısı (SCC), vajinal akıntı skoru (VDS), endometrial polimorf nuklear lökosit (PMNL) yüzdesi, magnesium ve esterifiye olmamış yağ asidi seviyeleri, albumin/globulin oranı, serum amyloid A (SAA) düzeyi dahil olmak çeşitli parametreler ile kan Anti-Müllerian hormon konsantrasyonundaki

değişiklikler arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Düşük ve yüksek AMH seviyelerine sahip inekler karşılaştırıldığında iki grup arasında SCC, VDS ve PMNL yüzdesi bakımından istatiksel açıdan önemli bir farklılık tespit edilememiştir. Doğum öncesi 14. günden başlayıp doğum sonrası 10 ve 28. günlerde azalan AMH oranı ile tespit edilen inflamasyon biyobelirteç (SAA ve ʎ-globulin) seviyelerinin uyumlu seyrettiği ifade edilmiştir (Okawa vd. 2021). Sunulan çalışmamızda 11-13 aylık yaştaki, tohumlanmamış ve gebe olmayan düvelerin serum AMH seviyeleri belirlenmiş, doğum sonrası şekillenen ve klinik olarak tanımlanan ASM ve SKE'li hayvanları ile sağlıklı hayvanların AMH düzeyleri karşılaştırılmıştır. Oysaki Okawa vd (2021)'nin çalışması bizim çalışmamızdan farklı olarak ineklerde yapılmış, klinik olarak herhangi bir metritis türü belirlenmemiş, sadece peripartum günlerdeki (Doğum öncesi 14. ve doğum sonrası 10 ve 28. günler) bazı parametreler ile kan serumu AMH düzeyi arasında ilişki araştırılmaya çalışılmıştır. Sunulan bu çalışmada olduğu gibi AMH düzeyinin ASM ve SKE' nin önceden belirlenmesinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği gibi bir sonuca varılmamış ve ayrıca cutoff değerleri belirlenmemiştir.

Uterusta şekillenen enfeksiyonlar büyük ölçüde makrofajlar, monositler ve nötrofiller gibi bakterileri fagosite edip öldüren hücrelerden oluşan hücresel ve ayrıca immun globulinleri içeren humoral savunma mekanizması yolu ile uzaklaştırılmaktadır (Galvãoa vd., 2012; Brodzki vd., 2015a; Şenünver ve Nak, 2015). Lokal nonspesifik ve spesifik immunite ile ilişkili hücresel ve humoral mekanizmalar uterus enfeksiyonlarının elimine edilmesinde hayati bir role sahiptir. İmmunite ile ilgili hücreler spesifik reseptörler (toll-like reseptörler) aracılığı ile bakterileri tanıdıktan sonra TNF-α, IL-1β, IL-6 gibi proinflamatuar sitokin ve şemokinlerin (interlökin-8) ve daha sonra da anti-inflamatuar sitokinlerin (IL-10) üretim ve salımını uyarılmaktadır. Bu proinflamatuar sitokin ve şemokinler nötrofil ve monositlerin damar dışına çıkıp uterus lümenine geçmelerini (diapedezis), yangı bölgesine yönlendirilmelerini (kemoatraksiyon) uyarmakta, fagositozun artmasını sağlamaktadırlar (Butterfield vd., 2006; Tzianabos, 2000; Herath vd.,2006; Galvãoa vd., 2012; Turner vd., 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 vd., 2001; Tothova vd., 2008).
Sunulan bu çalışmada ASM' li (Grup ASM) ve sağlıklı düvelerde (Grup K1) doğum öncesi 8. ve 4. haftalar ile tanı anındaki bir proinflamatuar sitokin olan IL-6'ın kan serumu düzeyleri karşılaştırılmıştır. Tüm dönemlerde ASM' li ve sağlıklı düvelerin serum IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0,001$). Grup ASM'deki değerlerin Grup K1'dekinden daha yüksek olduğu görülmüştür. DÖ-8. ve DÖ-4. haftalardaki serum IL-6 düzeylerinin ölçülmesi sonucu elde edilen değerlerin Akut septik metritisli hayvanların önceden belirlenmesinde önemli bir erken tarama biyobelirteci olabileceği kanısına varılmıştır

(Tablo 7,8). 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 (Tablo 9), ASM olgularında klinik bulgulara bakarak rahatlıkla tanı koyulabildiğinden dolayı, tanı anındaki serum IL-6 düzeyinindeki önemli farklılığın hastalığın tanısında çok değer taşımayacağı kanaatine varılmıştır. Hastalıkları önceden belirlemek için erken tarama biyobelirteci belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, doğum öncesi 8. ve 4. haftalarda, ASM' nin tanı anında ve doğum sonrası 4. ve 8. haftalarda siyah alaca sütçü ineklerden kan serumu toplanmış ve çeşitli biyokimyasal parametrelerin düzeyleri belirlenmiştir. Yapılan ölçümler sonucu bizim çalışmamızla uyumlu olacak şekilde doğum öncesi 4. haftada ve tanı anında ölçülen kan serumu IL-6 düzeyinin ASM'li hayvanlarda kontrol grubundaki sağlıklı hayvanlara göre istatistiksel açıdan önemli olacak düzeyde farklı çıktığı belirlenmiştir. Doğum öncesi-8. haftada ise istatiksel açıdan olmasa da sayısal olarak dikkati çeken bir fark görülmüştür ($p=0.05$). IL-6'nın geçiş periyodunda yangısal süreçlerin çok erken bir indikatörü olarak kulanılabileceği ifade edilmiştir (Dervishi vd. 2016a). Sunulan bu çalışmada Dervishi vd. (2016a)'nin yaptığı çalışmadan farklı olarak, çalışma materyali olarak düveler kullanılmıştır. Ayrıca Dervishi vd. (2016a)'in çalışmalarında 6 sağlıklı ve 6 ASM'li hayvan kullanırken, sunulan bu çalışmada her iki gruptada 15'er baş olmak üzere toplamda 30 hayvan kullanımıştır. Yapılan diğer bir çalışmada Cui vd. (2019) doğum öncesi 7.günde, doğum anında (0. gün) ve doğum sonrası 7. ve 30. günlerde metritisli ve sağlıklı hayvanların kan sitokin gen expresyonları karşılaştırıldığında metritisli hayvanların IL -6 düzeyinin tüm günlerde kontrol grubuna göre istatistiki açıdan önemli olacak düzeyde daha yüksek olduğu tespit edildiği belirtilmiştir. Metritisli hayvanların doğum öncesi IL-6 gen ekspresyonlarının sağlam hayvanlara göre belirgin bir şekilde artmış olması sunulan çalışmamızın IL-6 ile ilgili bulgularını destekler nitelikte olduğu dikkati çekmektedir.

Sunulan bu çalışmada Grup ASM ve Grup K1'deki siyah alaca düvelerin DÖ-8., DÖ-4. haftalarda ve tanı anındaki kan serumu IL-1β düzeylerinin karşılaştırılması yapıldığında sonucu sadece DÖ-4. haftada Grup ASM 'de Grup K1'e göre IL-1β düzeyinin istatiksel açıdan önemli olacak düzeyde yüksek çıktığı görülmektedir (Tablo 2.,Tablo 3) Dervishi vd. (2016a) 'in yaptığı çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu olacak şekilde siyah alaca ineklerde doğum öncesi 8. haftada ve tanı anında ASM'li ve sağlıklı hayvanların kan serumu IL-1 düzeyleri arasında önemli bir fark tespit edilememiş, buna karşılık DÖ– 4. haftada istatiksel açıdan önemli bir fark belirlemişlerdir. Diğer bir çalışmada prepartum ve postpartum 7. günlerde metritisli siyah alaca ineklerin kan IL-1β ekspresyonları sağlıklı hayvanlara göre yüksek çıktığı tespit edilmiştir (Cui vd. 2019). Doğumdan önce IL-1β ekspresyonun metritisli hayvanlarda yüksek çıkması bizim sonuçlarımız ile uyumlu iken doğumdan sonra da yüksek çıkması ise çalışmamızın sonuçları ile uyumluluk göstermediği dikkati çekmektedir. ASM'den

etkilenen sığırlardan ve sağlıklı hayvanlardan izole edilmiş periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-1β ekspresyonunun önemli ölçüde daha düşük olduğu belirtilmektedir (Credille vd. 2015). Sunulan bu çalışmada tanı anındaki serum IL-1β'nın düzeyi dikkate alındığında Grup ASM ve Grup K1 arasında istatistiksel açıdan bir fark tespit edilememiştir, buna karşık Grup ASM'nin IL-1β düzeyinin Grup K1' e göre sayısal olarak biraz daha düşük olarak belirlenmiştir (Tablo 4). Credille vd. (2015)'in yaptığı çalışmada ASM'li ineklerde sağlıklılara göre tanı anında IL-1β'nın ekspresyonunun önemli ölçüde daha düşük çıkmasının yangısal cevapta bir bozulmayı ifade ettiği ve bu durumun hastalığın gelişimine katkıda bulunabileceği ifade edilmiştir.

Sunulan bu çalışmada Grup ASM ve Grup K1'deki siyah alaca düvelerin doğum öncesi 8., 4. haftalarda ve tanı anındaki kan serumu IL-8 düzeyleri karşılaştırılmış ve sadece tanı anında Grup ASM'in IL-8 seviyesinin Grup K1'e göre istatistiksel açıdan önemli olacak düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo.14). Literatür taraması yapıldığında doğum öncesi dönemde ve ASM'nin tanı anında ASM'li ve sağlıklı kontrollerin kan serumu IL-8 düzeylerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Buna karşılık sadece bir çalışmada doğum öncesi 7. günde, doğum anında (0. gün) ve doğum sonrası 7. ve 30. günlerde sağlıklı ve metritisli ineklerin periferal kanındaki lökositlerde proinflamatuar sitokinlerin gen ekspresyonları belirlenmiş ve 0. günde, doğum sonrası 7. ve 30. günlerde metritisli hayvanların IL-8 gen ekspresyonunun sağlıklı hayvanlardan daha yüksek olarak tespit edildiği belirtilmiştir (Cui vd. 2019).

Interleukin (IL)-10, monosit, makrofajlar, dendiritik hücreler ve T hücrelerinin çeşitli alt kümeleri tarafından üretilen en önemli anti-inflamatuar sitokindir (Tizard 2009). Ana biyolojik işlevi monosit ve makrofaj kaynaklı tümör nekrozis faktör (TNF)-a, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 ve granülosit koloni uyarıcı faktör gibi yangısal süreçte önemli rol oynayan çeşitli sitokin ve faktörleri inhibe etmektir (Mosser ve Zhang 2008). IL- 10 cevabının önceden şekilenmiş olan yangısal yanıtın gücü ve kaynağını yansıttığı ve IL-10 salınım zamanınında yangının çözümünde önemli bir faktör olduğu ifade edilmektedir. Anti-inflamatuar sitokinlerin uterus enfeksiyonlarının çözülmesinde önemli bir role sahip olabileceği ifade edilmektedir (Islam vd. 2013). Sunulan bu çalışmada Grup ASM ve Grup K1'in IL-10 düzeyleri DÖ-8. (Tablo. 17), DÖ-4. (Tablo. 18) haftalarda ve tanı anında (Tablo. 19) karşılaştırıldığında tüm ölçüm zamanları bakımından gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p: <0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda tüm ölçüm zamanlarında ASM' li grupta Grup K1'e göre kan serumu IL-10 düzeyinin önemli derecede yüksek olduğu görülmektedir (p <0,001). En yüksek IL-10 değeri tanı zamanında (Tablo 19), en düşük IL-10 değeri ise DÖ-8. haftada (Tablo 17) ölçülmüştür. Bu bulgular değerlendirildiğinde ASM'nin önceden tanısında IL-

10’nun önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği kanısına varılmıştır. Yaptığımız literatür taramasınada ASM’li ve sağlıklı hayvanlarının doğum öncesi ve tanı anındaki kan serumu IL-10 düzeylerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Buna karşılık klinik metritisli (KM) ineklerde yapılan bir çalışmada, doğum öncesi 2. haftada ölçülen kan serumu IL- 10 düzeyinin KM’li hayvanlarda sağlıklı hayvanlara göre istatistiki olarak önemli derecde yüksek çıktığı belirlenmiştir Islam vd. (2013).

Metritisler gibi enfeksiyöz olgularda immun hücreler patojenleri tanırlar ve hem lokal hemde 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 sistemik yangısal mediyatörleri salgılar. Bu mediyatörler beden ısının artması, iştahın azalması gibi bir dizi sistemik yangısal cevabın uyarılmasında rol oynarlar (Dantzer ve Kelley 2007). Ayrıca IL-6 ve TNF gibi proinflamatuar sitokinler bağışıklık hücrelerinin mobilizasyonunu daha da artırmak için pozitif bir geri bildirim döngüsü sağlarlar (Dervishi vd. 2016a). Sunulan bu çalışmada Akut septik metritisli (Grup ASM) ve Kontrol grubundaki (Grup K1) hayvanların doğum öncesi 8., 4. haftalardaki ve tanı anındaki kan serumu TNF-α düzeylerinin karşılaştırılması sırasıyla Tablo 22, Tablo 23 ve Tablo 24’te sunulmuştur. DÖ-4. hafta ve tanı anındaki kan serumu TNF-α düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Grup ASM TNF-α değerin grup K1’in TNF-α değerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. Buna karşılık DÖ-8. haftadaki TNF-α düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Doğum öncesi 4. haftada ölçülen TNF-α düzeyinin ASM’li hayvanların önceden belirlemede önemli bir parametre olabileceği kanısına varılmıştır. Dervishi vd. (2016a)’nin yaptığı çalışmada DÖ-8. ve DÖ-4. haftalarda ve ASM’ nin tanı anıda, doğum sonrası 4. ve 8. haftalarda siyah alaca sütçü ineklerden kan serumları toplanmış ve kan serumunda çeşitli biyokimyasal parametrelerin düzeyleri belirlenmiştir. Yapılan ölçümler sonucu bizim çalışmamızla uyumlu olacak şekilde doğum DÖ-4. haftada ve ASM’ nin tanı anında ölçülen kan serumu TNF-α düzeyinin ASM’li hayvanlarda kontrol grubundaki sağlıklı hayvanlara göre istatistiki açıdan önemli olacak düzeyde yüksek olduğu belirtilmiştir. TNF-α kan serumu düzeyinin geçiş periyodundaki ineklerde aynı IL-6’da olduğu gibi yangısal süreçlerin çok erken bir indikatörü olarak kulanılabileceği vurgulanmıştır (Dervishi vd.2016a).

Sitokinler, haptoglobin (Hp), serum amiloid A (SAA) ve lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP), acid glycoprotein, ceruloplasmin gibi akut faz proteinlerinin üretimini aktive ederler (Tothova vd. 2008). Akut faz proteinleri (AFP) karaciğerde üretilir. İneklerin kan serumundaki AFP 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. 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 (Tothova vd., 2008; Sheldon vd.,2001). 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 serum Hp düzeyinin ölçümüne büyük önem verilmiştir (Eckersall ve Conner, 1988; Eckersall, 2000). Sunulan bu çalışmada DÖ-8. ve DÖ-4. haftalar ile ASM'nin tanısı anındaki kan serumu Hp düzeyleri ASM'li ve sağlıklı kontroller arasında karşılaştırılmıştır. Serum Hp düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında sadece tanı anındaki değerler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Grup ASM Hp düzeylerinin grup K1 Hp düzeylerinden daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu nedenle doğum öncesi ölçülen serum Hp düzeylerinin ASM'li hayvanların önceden belirlemde bir erken bir biyobelirteç olarak kulanılamayacağı kanısına varılmıştır. 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 hastalığın tanısı açısından çok fazla önem taşımayacağı sonucuna varılmıştır. Metritislerin önceden tanısında bir erken tarama biomarkırı belirlemek amacıyla yapılan çalışmada DÖ-8. ve DÖ-4. haftalarda bizim çalışmamızla uyumlu olacak ASM'li ve sağlıklı siyah alaca ineklerin kan serumu Hp düzeyleri arasında istatiksel açıdan önemli bir fark belirlenmemiştir. Yine çalışmamızın sonuçları uyumlu olacak şekilde tanı anında ASM'li ve sağlıklı hayvanların serum Hp düzeyleri arasında istatiksel açıdan önemli bir farklılık tespit edilmiştir (Dervishi vd. 2016a). Huzzey vd. (2009)'in yaptıkları bir çalışmada kan serumu Hp seviyesinin metritislerin tespitinde bir belirleyici parametre olup olmadığını tespit etmek amaçlanmıştır. Sütçü ineklerden doğum öncesi; 20 ± 5, 6 ± 2, 2 ± 1 günlerde, doğum anında (0, gün) ve doğum sonrası; +3, +6, +9, +12, +15, +18, +21. günlerde kan serumları toplanıp, HP değerleri belirlenmiştir. Doğum sonrası inekler, vajinal akıntının karekterine ve beden ısısına göre, şiddetli metritisli, orta dereceli metritisli ve sağlıklı olmak üzere gruplara ayrılmıştır. Hafif ve şiddettli metritislere ait patolojik vajinal akıntı bulguları sırasıyla buzağılamadan sonra ortalama olarak 8.6 ± 3.9 ve 5.3 ± 1.9 günlerde ortaya çıktığı belirtilmiştir. Hp konsantrasyonu ≥ 1 g/L olan hayvanlarda şiddetli ve hafif düzeydeki metritis oluşma ihtimalinin 6.7 kez daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu bulguların değerlendirilmesi sonucu akut faz yanıtın metritisin klinik belirtileri şekillenmeden önce oluştuğu, bu nedenle Hp ölçümlerinin metritislerin erken tanısında yardımcı olabileceği, meritislerin erken tedavisi ve engelenmesine fırsat sağlayabileceği ifade edilmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak serum Hp düzeyinindeki değişimlerin izlenmesinin metritislerin erken tanısında

yardımcı olabileceği kanısına varılmıştır. Huzzey vd. (2009)'ın yaptıkları çalışmada da çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olacak şekilde ASM'nin tanısında doğum öncesi ölçülen serum Hp düzeylerinin bir önemi olmadığı belirtilmiştir. Diğer bir çalışmada pp 4-11. günler arasında APSM'li 11 ve sağlıklı 10 ineğin plazma Hp düzeyleri belirlenmiştir. Sadece 3 APM'li hayvanın kan plazması Hp düzeyi yüksek (>0.7 g/L) olarak tespit edilirken, tüm sağlıklı hayvanların plazma Hp konsantrasyonları <0.05 g/L olacak şekilde düşük olarak belirlenmiştir (Hirvonert vd. 1999). Bu çalışmada bizim çalışmamıza göre tanı anındaki ölçülen plazma Hp düzeyinin hasta hayvanları belirlemedeki gücünün daha düşük olduğu dikkati çekmektedir. Bununla birlikte bizim çalışmamızda serum Hp düzeyine göre bir değerlendirme yapılmış iken Hirvonert vd. (1999)'nin çalışmasında ise plazma Hp düzeylerine göre bir değerlendirme yapıldığını göz önünde bulundurmak gerekmektedir.

Sunulan bu çalışmada Akut septik metritisli ve Kontrol grubundaki hayvanların doğum öncesi 8., 4. haftalardaki ve tanı anındaki SAA düzeylerinin karşılaştırılması sırasıyla Tablo 32, Tablo 33 ve Tablo 34' de sunulmuştur. DÖ-8. haftadaki SAA düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p: 0,001). Grup ASM SAA düzeyi grup K1'e göre daha yüksek olarak belirlenmiştir (Tablo 32). DÖ-4. haftadaki SAA düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında, DÖ-8. haftada olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p <0,001). Grup ASM'nin SAA düzeyin grup K1'e göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir (Tablo 33). Tanı anındaki SAA düzeyleri de gruplar arası karşılaştırıldığında diğer haftalarda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p : 0,04). Grup ASM SAA düzeyleri grup K1 SAA düzeylerinden daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 34). Özellikle de DÖ-4. haftadaki farkın çok belirgin olduğu dikkati çekmektedir. Serum SAA düzeyleri ile ilgili bütün bu bulgularla birlikte değerlendirildiğinde, önemli bir AFP olan SAA'ın kan serumu düzeyinin ASM'li hayvanların önceden belirlenmesinde erken bir tarama biyobelirteci olarak kulanılabileceği kanısına varılmıştır. Dervishi vd. (2016a)'nin metritisleri önceden tanısında erken bir tarama biyobelirteci belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada prepartum 8. ve 4. haftalarda bizim çalışmamızla uyumlu olacak şekilde ASM'li siyah alaca ineklerin kan serumu SAA düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre istatiksel açıdan önemli olacak düzeyde yüksek olarak belirlendiği ifade edilmektedir. Buna karşılık bizim çalışmamızdan farklı olacak şekilde tanı anında ASM'li ve sağlıklı hayvanların serum SAA düzeyleri arasında bir farklılık tespit edilememiştir. Geçiş dönemindeki ineklerde serum IL-6, TNF, SAA düzeylerinin yangısal süreçlerin tespitinde çok erken bir tanı indikatörü olarak kullanılabileceğini belirtilmektedir. Doğuştan gelen immunitenin 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 edilmektedir. Fakat spesifik

hastalıklar için bu durumun geçerli olmadığı vurgulanmaktadır (Dervishi vd.2016a) : Özellikle Dervişi vd. (2016a)' nin serum IL-6, SAA düzeylerinin yangısal süreçlerin tespitinde çok erken bir tanı indikatörü olarak kullanılabileceği konusundaki değerlendirmeleri sunulan çalışmamızın sonuçları ile tam anlamıyla örtüşmektedir.

Laktat bir enerji molekülüdür. Organizmadaki çeşitli dokular, özellikle de karaciğer ve böbrek gibi organlar tarafından enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla kullanılmaktadır. Laktat organizmada glikolizis ve oksidatif fosforlizasyon gibi metabolik süreçlerde enerji, başka bir deyişle ATP üretiminde yer alan çok önemli bir metabolittir. Yangısal süreçlerde daha fazla enerjiye ihtiyaç duyulmakta ve laktat başta karaciğer ve böbrek olmak üzere enerjiye ihtiyacı olan çeşitli dokular tarafından bir enerji molekülü olarak kullanılmaktadır. Kan laktat düzeyinin artması, karaciğerde şekillenen fonksiyon yetersizliği sonucu laktatı kullanamadığını ve bu nedenle düzeyinin düşürülemediğini gösterir. Sepsislerde piruvat dehidrogenaz enzimin inhibe edilmesi sonucuda laktat klerensi bozulmaktadır (Bakker vd. 2013). Ayrıca TNF ve IL-1 gibi proinflamatuar sitokinler glikolizisi arttırmakta, buna karşılık trikarboksilik döngü içinde glikoz oksidasyonu azalmaktadır. Bu durum kan laktat seviyesinin yükselmesine yol açmaktadır (Taylor vd. 1988). Sunulan bu çalışmada Grup ASM ve Grup K1'deki hayvanların DÖ-8., DÖ-4. haftalardaki ve tanı anındaki laktat düzeylerinin karşılaştırılması sırasıyla Tablo 37, Tablo 38 ve Tablo 39'da sunulmuştur. DÖ-8. haftadaki laktat düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p : 0,121) (Tablo.37). Yine DÖ-4. haftada ve tanı anındaki laktat düzeyleri açısından gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında DÖ-8. haftada olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenememiştir (p : 0,219) (Tablo 38), (p : 0,098) (Tablo 39). Tüm dönemlerde ölçülen Laktat düzeyleri göz önüne alındığında kan serumu laktat düzeyinin ASM'li hayvanları belirlemede etkin bir role sahip olmadığı görülmüştür. Dervishi vd.(2016a)'nin yaptığı çalışmada prepartum 8. ve 4. haftalarda ASM'li siyah alaca ineklerin kan serumu laktat düzeylerini sağlıklı ineklere göre istatiksel açıdan önemli olacak düzeyde yüksek olarak belirlemiştir ve serum laktat düzeylerinin geçiş dönemindeki ineklerde yangısal süreçlerin tespitinde çok erken bir tanı indiktörü olarak kullanılabileceğini vurgulamıştır. Bu sonucun bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olmadığı görülmektedir. Buna karşılık ASM'nin tanı anındaki laktat düzeyinin metritisli ve sağlıklı hayvanlar arasına önemli farklılık göstermediğini belirtmişlerdir. Bu bulgu ise bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Subklinik endometritisler (SKE) sığırlarda postpartum dönemde şekillenen, uterusta yangı oluşumunu gösteren spesifik klinik bir bulgu oluşturmayan, buna karşılık endometriyumda polimorfnüklear lökositlerin (PMN) yani nötrofil lökositlerlerin artmasıyla karakterize olan

uterus enfeksiyonu olarak tanımlanabilir (Sheldon vd., 2006; Foldi vd., 2006; Chapwanya, 2008). Subklinik metritislerde uterusta sıvı birikimi oluşmamakta veya belirlenemeyecek kadar az düzeyde şekillenmektedir ve kesinlikle diğer metritislerde tespit edilen anormal servikal akıntılar subklinik metritislerde görülmemektedir. Endometriyumda meydana gelen nötrofil lökosit artışı endometriyal sitoloji yoluyla ile tespit edilerek enfeksiyonun tanısı koyulmaktadır (Foldi vd. 2006). Subklinik metritisler, klinik bir bulgu oluşturmamalarına rağmen doğumdan ilk tohumlamaya kadar geçen süreyi uzatarak, gebelik oranını düşürerek ve açık günlerin sayısını artırarak reproduktif performansı olumsuz olarak etkilemekte ve infertiliteye neden olmaktadırlar (Sheldon vd., 2009a; Wagener vd., 2017) Sunulan bu çalışmada DÖ-8., DÖ-4. haftalarda, tanı anında (DS+4. hafta) ve DS+8. haftada IL-1β, IL-6, TNF-α gibi proinfalamatuar sitokinlerin ve ayrıca nötrofil aktivitesini düzenleyen primer bir şemokin olan IL-8'in ve antiinflamatuar bir sitokin olan olan IL-10'un kan serumu düzeyleri karşılaştırıldığında Grup SKE ve Grup K2' deki hayvanlar arasında istatiksel açıdan önemli bir farklılık belirlenmemiştir. Çalışmamızda prepartum 8. ve 4. haftalarda SKE' li ve sağlıklı hayvanlar arasında kan serumu IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-8 ve IL-10 değerleri açısından istatistiksel fark tespit edilememesi göz önüne alındığında, bu parametrelerin SKE'li hayvanların önceden tanısında erken bir biyobelirteç olarak değer taşımadığı kanısına varılmıştır. Literatür taraması yapıldığında bizim çalışmamızda olduğu gibi doğum DÖ-8 ve DÖ-4. haftalarda kan serumu IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α ve IL- 10 düzeylerinin sağlıklı ve SKE'li düveler veya inekler arasında karşılaştırıldığı başka bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Brodzki vd (2015a) 'nin yaptığı çalışmada siyah alaca ineklerde pp 5. gündeki serum TNF-α, IL-6, IL-10 düzeyleri dikkate alındığında subklinik endometritisli ve sağlıklı kontroller arasında bir fark tespit edilemediği belirtilmiştir. Doğum sonrası dönem dikkate alındığında 5. günün bizim çalışmamızın doğum sonrası ilk örnekleme zamananı olan DS+4. haftaya (Tanı anı) göre çok erken bir zaman birimi olduğu göz önüne alındığında çalışmalar arasında çok net bir karşılaştırıma yapılamamasına rağmen adı geçen çalışmada TNF-α, IL-6, IL-10 gibi sitokinler açısından SKE'li ve sağlıklı hayvanlar arasında fark tespit edilememiş olması bu parametrelerinin pospartum 5. gün gibi çok erken bir dönemde SKE'li hayvanların erken tanısında prognostik bir değeri taşımadığını ortaya koymuştur. Aynı araştrmacılar pp. 22. günde kan serumu TNF-α ve IL-10 düzeyinin SKE'li hayvanlarda sağlıklı hayvanlara göre önemli derece yüsek olduğunu buna karşılık serum IL-6 düzeyi açısından gruplar arasında bir fark bulunmadığını belirlemişlerdir. Bizim çalışmamızdaki pp 4. haftadaki yani tanı anındaki, serum TNF-α ve IL-10 değerleri açısından bir karşılaştırma yapıldığında gruplar arasında istatiksel açıdan fark tespit edilmediği dikkate alındığında, her ne kadar çalışmalar arasında tam bir zaman uyumu olamasada Brodzki vd (2015a)'ın pp. 22. gündeki sonuçları ile bizim çalışmamızın DS+4. haftadaki verileri arasında bir uyumluluk olmadığı görülmektedir. Buna karşılık serum IL- 6 düzeyleri açısından bir değerlendirme yapıldığında

ise her iki çalışmada da SKE'li ve sağlıklı gruplar arasında fark tespit edilememiş olması iki çalışmadaki sonuçların benzerlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Brodzki vd (2015a)'in çalışmasında postpartum 40. gün kan serumu TNF-α ve IL-10 değerleri açısından SKE'li ve sağlıklı gruplar arasında istatiksel olarak önemli fark tespit ettikleri, buna karşılık IL- 6 düzeyleri açısından bir farklılık belirleyemedikleri ifade edilmektedir. Adı geçen çalışmanın postpartum 40. gündeki sonuçları ile çalışmamızdaki DS+8. haftaki sonuçlar karşılaştırıldığında, serum TNF-α ve IL-10 değerleri açısından iki çalışmanın sonuçlarında arasında farklılık bulunduğu, buna karşılık IL-6 açısından ise iki çalışmanın sonuçlarının uyumlu olduğu görülmektedir.

Buna karşılık bizim çalışmamızda doğum sonrası 4. haftada, yani tanı anında kan ve uterus yıkantı örnekleri alındıktan sonra olası bir bakteriyel kontaminasyonu engellemek amacıyla gereç ve yöntem bölümünde de ifade ediliği üzere hem SKE'li hemde Kontrol grubundaki hayvanlara intrauterin olarak bir sefalosporin olan cephapirin 500mg dozunda intrauterin olarak uygulanmıştır. Subklinik endometritislerin tedavisinde PGF2α ve intrauterin antibiotik uygulamalarının veteriner pratikte yaygın olarak kullanıldığı belirtilmektedir (Wagner vd. 2017). İkiyüz yirmisekiz baş SKE'li inekte yaptılan bir çalışmada iki ayrı tedavi grubu oluşturulmuş, bir gruba im olarak PGF2α ve diğer gruba ise intrauterin olarak cephapirin (500mg) uygulanmıştır. Uygulama takip eden 8 ay süreyle reprodaktif performans takip edilmiş, tedavi gruplarının her ikisinin ilk servis gebelik oranının kontrol grubuna göre daha fazla ve ortalama açık gün sayısının daha düşük olduğu bildirilmiştir ($P < 0,05$). Buna karşılık tüm servis gebelik oranı ve ilk servise kadar geçen ortalama gün sayısı açısından tedavi ve kontrol grupları arasında fark tespit edilemediği belirtilmiştir Kasimanickam vd. (2015). SKE'li hayvanlarda uterus patojenlerinin prevalansının düşük olması nedeniyle antibakteriyel tedavini etkinliğinin sınırlı olacağı ifade edilmiştir (Wagner vd. 2017). Her ne kadar yukarıda sözü edilen çalışmalar dikkate alındığında SKE'li hayvanlarda yapılan intrauterin antibakteriyel tedavinin sonuçları açısından çalışmalar arasında fikir ayrılıkları görülmektedir. Ayrıca sonuçları olumlu gibi gözüken çalışmaların tüm sonuçları dikkate alındığında ise kısa dönemde tedavinin fertiliteyi olumlu etkilediğini ve uzun vade de ise tedavinin fertilite üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığı dikkati çekmektedir (Kasimanickam vd. 2015). Buna rağmen çalışmamızda doğum sonrası 4. haftada yapılan intrauterin cephapirin uygulamasının SKE'li hayvanların ve sağlıklı kontrollerin pp. 8. hafta kan serumu ve uterus yıkantı sıvısı bulgularını etkilemiş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer bir çalışmada pp 4, 6 ve 8. haftalardaki kan serumu IL-1β TNF-α, IL-6, IL-10 ve IL-8 düzeyleri SKE'li ve sağlıklı gruplar arasında karşılaştırıldığında bizim çalışmamızla uyumlu olacak şekilde tüm dönemlerde adı geçen tüm parametreler açısından gruplar arasında istatiksel açıdan fark bulunamamıştır (Kim vd. 2014).

Çalışmamızda APF'lerden SAA ve Hp'in kan serumu düzeyleri DÖ-8. ve DÖ-4. haftalar ile DS+4. (Tanı anı) ve DS+8. haftalarda SKE'li ve sağlıklı hayvanlar arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark tespit edilememiştir. Çalışmamızda kan serumu SAA ve Hp düzeyleri açısından prepartum 8. ve 4. haftalarda SKE' li ve sağlıklı hayvanlar arasında istatiksel fark tespit edilememiş olması göz önüne alındığında bu parametrelerin SKE'li hayvanların önceden tanısında bir prognostik bir değer taşımadığı kanısına varılmıştır. Çalışmamızda olduğu gibi AFP'lerden kan serumu SAA ve Hp düzeylerin DÖ-8. ve DÖ-4. haftalarda SKE' li ve sağlıklı düve veya inekler arasında karşılaştırıldığı başka bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Brodzki vd (2015a)'in yaptığı çalışmada SKE'li ve sağlıklı inekler arasında postpartum 40. günde kan serumu SAA düzeyleri karşılaştırıldığında bir farklılık belirlenememiş iken, postpartum 22. günde ise önemli derecede istatiksel farklılık tespit edildiği belirtilmiştir ($P \leq 0.001$). Bizim çalışmamız ve Brodzki vd (2015a)'in yaptığı çalışmanın örnekleme zamanları arasında bir miktar farklılık bulunmakla beraber kan serumu SAA düzeyleri açısından bizim DS+ 4. hafta sonucumuz ile Brodzki vd (2015a)'in postpartum 22. gün sonuçları arasında farklılık olduğu görülmektedir. Buna karşılık serum ASS düzeyleri açısından bizim DS+.8. hafta sonuçlarımız ile Brodzki vd (2015a)'in pp. 40 gün sonuçları arasında ise uyumluluk dikkati çekmektedir. Yinede çalışmamızda doğum sonrası 4. haftada intrauterin cephapirin uygulaması pp. 8. hafta kan serumu bulgularını etkilemiş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Sunulan bu çalışmanın DÖ-8. ve DÖ-4. haftalar ile DS + 4. ve DS+8. haftalardaki kan serumu laktat değerleri açısından sağlıklı ve SKE'li gruplar arasında önemli bir fark tespit edilememiştir. Çalışmamızda doğum DÖ-8. ve DÖ-4. haftalardaki kan serumu laktat düzeyleri açısından SKE'li ve sağlıklı hayvanlar arasında istatiksel açıdan önemli bir fark gözlenememiş olması, serum laktat düzeyinin SKE'li hayvanların önceden tanısında prognostik değer taşıyan erken bir biyobelirteç olmadığı kanısına varılmasına neden olmuştur. Buna karşılık çalışmamızda DÖ+ 8. haftada gruplar arasında serum laktat değerleri açısından bir miktar istatiksel fark eğilimi olduğu görülmektedir ($p=0.088$) (Tablo 89). Bununla birlikte literatür taraması yaptığımızda bizim çalışmamız dışında prepartum ve postpartum dönemlerde sağlıklı ve SKE'li gruplar arasında kan serumu laktat değerleri açısından karşılaştırma yapan başka bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Uterus dokusundaki gen ekspreyonaları açısından yapılan bir çalışmada ise IL-6, IL-8 gen ekspresyonunun pp 7. haftada SKE'li ineklerde sağlıklı gruptaki hayvanlara göre istatistiki açıdan önemli derecede yüksek olarak tespit edildiği belirtilmiştir (Galvão vd. 2011). Yapılan çalışmalarda, proinflamatuar sitokinlerin seviyesinin değerlendirilmesinin sadece uterus

dokusunda ve serumda değil, aynı zamanda uterustan toplanan yıkantı sıvısında da mümkün olduğunu göstermektedir. (Kim vd .2014; Brodzki vd. 2015b).

Sunulan bu çalışmada IL-1β, IL-6, TNF-α gibi proinflamatuar sitokinlerin, nötrofil aktivitesini düzenleyen primer bir şemokin olan IL-8'in ve antiinflamatuar bir sitokin olan olan IL-10'un uterus yıkantı sıvıları düzeyleri tanı anında yani DS+4. haftada karşılaştırıldığında, Grup SKE ve Grup K2'deki hayvanlar arasında sadece IL-1β, IL-6, IL-10 gibi sitokinler bakımdan istatiksel açısından önemli bir farklılık belirlenmiştir. Ayrıca tanı anında (DS+4. hafta) SKE'li grupta IL-1β, IL-6, IL-10 'un uterus yıkantı sıvısı düzeylerinin sağlıklı hayvanların seviyelerine göre çok yüksek olduğu görülmüştür (P<0.001) Diğer sitokinler (IL-8, TNF-α) açısından ise bir farklılık belirlenememiştir. Brodzki vd (2015a)'ın yaptıkları çalışmada postpartum 22. günde uterus yıkantı sıvısındaki IL-6, IL-10 seviyelerinin sağlıklı hayvanlara göre istatiksel açıdan önemli düzeyede yüksek olduğu belirtilmiştir (P ≤ 0.001). Buna karşılık doğum sonrası 22. günde SKE'li grupta sağlıklı ineklere göre uterus yıkantı sıvısındaki TNF-α düzeyini yüksek olarak belirlemelerine rağmen farkın istatiksel açıdan önemli olmadığını bildirmişlerdir. Bu sonuçların bizim çalışmamızın bulguları ile uyumlu olduğu görülmektedir. Çalışmamızda doğum sonrası 8. haftada uterus yıkantı sıvısı IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-10, IL-8 düzeyleri SKE'li ve sağlıklı gruplar arasında karşılaştırıldığında önemli bir fark tespit edilememiştir. Brodzki vd (2015a) pp 40. günde uterus yıkantı sıvısındaki IL-6, IL-10 seviyelerinin SKE'li hayvanlarda sağlıklı hayvanlara göre istatiksel açıdan önemli düzeyde yüksek olduğunu belirlemişlerdir (P ≤ 0.001). Buna karşılık doğum sonrası 40. günde SKE'li grupta sağlıklı ineklere göre uterus yıkantı sıvısındaki TNF-α düzeyinin düşük olduğunu buna karşılık farkın istatiksel açıdan önemli olmadığını ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızı DS+8. haftadaki IL-6, IL-10 ile ilgi sonuçlarının Brodzki vd (2015a)'in pp 40. gündeki sonuçları ile farklı olduğu görülmektedir. İki çalışmanın TNF-α ile ilgili sonuçlarının uyumlu olduğu dikkati çekmektedir.

Çalışmamızda tanı anında (DS+4. hafta) uterus yıkantı sıvısı Hp düzeyinin sağlıklı hayvanlardan oluşan gruba göre SKE'li grupta istatiksel açıdan önemli düzeyde yüksek (p <0,001) ve buna karşılık DS+ 8. haftada ise gruplar arasındaki değerlerin hemen hemen aynı olduğu belirlenmiştir (P =0,765) Brodzki vd (2015a)'in çalışmaları dikkate alındığında postpartum 40. gündeki uterus yıkantı sıvıs Hp düzeyleri açısında gruplar arasında istatiksel bir fark bulamamaları bizim çalışmamızın bulguları uyumlu iken, bizim çalışmamızdan farklı olarak SKE'li grubunun Hp seviyesinin sağlılıklı gruba göre oldukça düşük olması dikkati çekmektedir. Kim vd. (2014)'in yaptığı çalışmada siyah alaca sütçü ineklerde, doğum sonrası 4, 6 ve 8. haftalarda uterus yıkantı sıvısı TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, ve IL-10 düzeyleri klinik

metritisli (KM), subklinik endometritisli ve sağlıklı hayvanlarda belirlenmiştir. Uterus yıkantı sıvısı TNF-α, IL-6 ve IL-10 düzeylerinin tüm örnekleme zamanlarında KM'li hayvanlarda SKE'li ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu (P <0.05) tespit edilmiştir. Buna karşılık IL-8 yıkantı sıvısı düzeyinin tüm haftalarda hem KM'li hemde SKE'li ineklerde sağlıklı kontrollere göre istatistiki açıdan önemli olacak düzeyde fazla olduğu belirlenmiştir (P < 0.005). Aynı çalışmada IL-1β düzeyleri bakımından gruplar arasında bir yorum yapılmamış olmasına rağmen, çalışmadaki Şekil.1 incelendiğinde uterus yıkantı seviyesi IL-1β düzeylerinin SKE'li ve sağlıklı hayvanlar arasında önemli bir farklılık olmadığı görülmektedir. Bizim çalışmamızın doğum sonrası 4. haftada yani tanı anındaki serum yıkantı sıvısı sitokin ölçüm sonuçları dikkate alındığında, Kim vd (2014)'nin çalışmasından farklı olacak şekilde IL-1β, IL-6, ve IL-10 düzeylerinin Grup SKE' de Grup K 2'ye göre istatistiksel açıdan önemli olacak düzeyde yüksek çıktığı görülmektedir (P<0.001). Kim vd (2014)'nin çalışmasında bizim çalışmamızdan farklı olacak şekilde IL-8 yıkantı sıvısı düzeyi SKE'li ineklerde sağlıklı kontrollere göre istatistiki açıdan önemli olacak düzeyde yüksek olduğu dikkati çekmektedir (P <0.005).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak sunulan bu çalışmanın tüm bulguları birlikte değerlendirildiğinde bu çalışmanın en önemli bulguları; siyah alaca düvelerin 11-13 aylık dönemde ölçülen kan serumu AMH düzeyelerinin, doğum sonrası hem akut septik metritis hemde subklinik endometritis tanısı konulan düvelerde sağlıklı kontrollere göre istatiksel açıdan önemli düzeyde yüksek olarak belirlenmesi ve bu sonuca göre Akut septik metritisli (ASM) ve subklinik endometritisli (SKE) hayvanların erken tanısında AMH'nın çok erken bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğidir. Ayrıca AMH düzeyleri açısından her iki enfeksiyonun tanısında birer cuttoff değeri belirlenmiş olmasıdır. Literatür taraması yapıldığında ise bu konuyla ilgili olarak hiçbir çalışmaya rastlanılmamış olmasıdır.

Doğum öncesi 8. haftada sitokinlerden IL-6'ın ve akut faz proteinlerinden SAA'ın ve doğum öncesi 4. haftada ise TNF-α, IL-1β, IL-6, ve IL-10 ile akut faz proteinlerinden SAA 'nın kan serumu düzeylerinin ASM'li düvelerin önceden tanısında çok erken bir prognostik değer taşıdıkları sonucuna varılmıştır. Ayrıca her iki dönemde de IL-6 ve SAA'ın tanı açısından etkin oldukları görülmüştür

Tüm ölçümü yapılan sitokinlerin (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, ve IL-10), akut faz proteinlerinin (SAA, Hp) ve karbonhidrat metaboliti olan laktat'ın doğum öncesi 8. ve 4. haftadaki kan serumu düzeyleri dikkate alındığında, SKE'li hayvanları önceden belirlemede prognostik bir değer taşımadıkları, hatta tanı anında yani doğum sonrası 4. haftada bile SKE'li ve sağlıklı hayvanları ayırmada bile etkinlikleri olmadığı belirlenmiştir.

Uterus yıkantı sıvıları açısından bir değerlendirme yapıldığında ise pospartum dönemde sadece tanı anında yani doğum sonrası 4. haftada IL-1β, IL-6, IL-10 ve Hp düzeylerinin SKE'li hayvanlarda sağlıklı kontrollere göre istatiksel açıdan önemli düzeyde yüksek olduğu ve tanı anında SKE'li hayvanları belirlemede değer taşıyabileceği sonucuna varılmıştır. Buna karşılık doğum sonrası 8. haftada gerek kan serumu ve gereksede uterus yıkantı sıvılarında ölçülen tüm parametreler açısından SKE'li ve sağlıklı kontroller arasında farklılık çıkmamış olması göz önüne alındığında, çalışmamızda doğum sonrası 4. haftada yapılan örneklemelerden sonra intrauterin cephapirin uygulamasın yapılmış olmasının doğum sonrası 8. hafta kan serumu ve uterus yıkantı sıvısı bulgularını etkilemiş olabileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Sunulan bu çalışmanın, doğum öncesi dönemde ölçülen kan serumu AMH düzeylerinin doğum sonrası hem akut septik metritis hemde subklinik endometritis tanısında çok erken bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği şeklindeki sonucu dikkate alındığında, bu sonucun hem düvelerde ve hemde ineklerde çok daha geniş bir hayvan populasyonu üzerinde test edilmesinin ve daha fazla hayvan üzerinde daha hassas bir cutt off değerinin belirlenmesinin uygun olacağı kanısına varılmıştır. Ayrıca doğum öncesi iki farklı dönemde de IL-6 ve SAA'ın akut septik metritis ve subklinik endometritis olgularının tanısındaki etkinliği dikkate alındığında bu parametrelerin kulanılabilirliğinin geniş populasyonlar üzerinde test edilmesinin yararlı olacağı düşünülmüştür.

7. KAYNAKLAR

Akira, S., Taga, T., Kishimoto, T. 1993. " Interleukin-6 in biology and medicine, Advances in immunology, 54, 1-78.

Akira, S., Uematsu, S., Takeuchi, O. 2006. "Pathogen recognition and innate immunity", Cell, 124(4), 783-801.

Alaçam, E. 2001. "İnekte infertilite sorunu". Sayfa: 267-290. Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite. Editör: Alaçam E. Ankara: Medisan Yayıncılık.

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.

Alward, K.J., Bohlen, J.F. 2020. "Overview of Anti-Müllerian hormone (AMH) and association with fertility in female cattle", Reproduction in Domestic Animals, 55(1), 3–10.

Ametaj,B.N., Bradford, B.J., Bobe, G., Nafikov , R.A., Lu, Y., Young, J.W. 2005. "Strong relationships between mediators of the acute phase response and fatty liver in dairy cows", Canadian Journal of Animal Science, 85(2), 165-175.

Armengol, R., Frail, L. 2015. "Comparison of two treatment strategies for cows with metritis in high-risk lactating dairy cows", Theriogenology, 83(8): 1344–51.

Arouche, N., Picard, J.Y., Monniaux, D., Jamin, S.P., Vigier, B., Josso, N.,Cate R.L.,Clemente N.D., Taieb, J. 2015. "The BOC ELISA, a ruminant-specific AMH immunoassay, improves the determination of plasma AMH concentration and its correlation with embryo production in cattle", Theriogenelogy. 84(8), 1397–1404.

Azawi, O.I. 2008. "Postpartum uterine infection in cattle", Animal Reproduction Science, 105(3-4), 187-208.

Baarends, W.M., Uilenbrowk, J.T., Kramer, 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), 4951–62.

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", The American Journal of Surgery, 171(2). 221–26.

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: 133-142.

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.

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.

Bondurant, R.H. 1999. “Inflammation in the bovine female reproductive tract”, Journal of Animal Science, 77(2), 101-110.

Bonnett, B.N., Martin, S.W., Gannon, V.P., Miller, R.B., Etherington, W.G. “Endometrial biopsy in Holstein-Friesian dairy cows. III. Bacteriological analysis and correlations with histological findings”. Canadian Journal of Veterinary Research 1991a, 55(2), 168-173.

Boulay, G., Francoz , D., Dore, E., Dufour, S., Veillette, M., Badillo, M., Belanger, A.M., Bucsinzki, S. 2014. “Preoperative value of a cow-side lactatemia measurement to predict negative outcome in Holstein dairy cattle with right abomasal disorders”, Journal of Dairy Science, 97(1), 212–221.

Braw-Tal, R., Yossefi, S. 1997. “Studies in vivo and in vitro on the initiation of follicle growth in the bovine ovary”, Journal of Reproduction and Fertility, 109, 165-171.

Britt, J. H. 1992. “Impacts of early postpartum metabolism on follicular development and fertility”. Dairy Session, 1, 39-43.

Brodzki ,P., Kostro, K., Brodzki, A., Wavron, W., Marczuk, W., Kurek, L. 2015a. “ 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.

Brodzki, P., Kostro, K., Brodzki, A., Ziętek, J. 2015b. “The concentrations of inflammatory cytokines and acute-phase proteins in the peripheral blood and uterine washings in cows with pyometra”, Reproduction in Domestic Animals, 50(3), 417-22.

Cai, T.Q., Weston, P.G., Lund, L.A., Brodie, B., McKenna, D.J., Wagner, W.C.1994. “Association between neutrophil function and periparturient disorders in cows”, American Journal of Veterinary Research, 55(7), 934-943.

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.

Čengić, B., Varatanović, N., Mutevelić, T., Katica, A., Mlačo, N., Ćutuk, A. 2012. “Normal and abnormal uterine involution in cows monitored by ultrasound”, Biotechnology in Animal Husbandry, 28(2), 205-217.

Ceron, J.J., Eckersall, P.D., Martinez-Subiela, S. 2005. “Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives” Veterinary Clinical Pathology, 34(2), 85-99.

Chan, J.P.W., Chu, C.C., Fung, H.P., Chuang, S.T., Lin, Y.C., Chu, R.M., Lee, S.L. 2004. “Serum haptoglobin concentration in cattle”, Journal of Veterinary Medical Science, 66(1), 43–46.

Chan, J.P.W., Chang, C.C., Hsu, W.I., 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.

Chapwanya, A. 2008. "Uterine disease in dairy cows: classification, diagnosis and key roles for veterinarians", Irish Veterinary Journal, 61, 183-185.

Chassagne, M., Barnouin, J., Chacornac, J.P. 1998. "Biological predictors for early clinical mastitis occurence in Holstein cows under field conditions in France", Preventive Veterinary Medicine, 35(1), 29–38.

Chrusch, C., Bands, C., Bose, D., Li, X., Jacobs, H., Duke, K., Bautista, E., Eschun, G., Bruce Light, R., 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), 517–526.

Coghe, J., Uystepruyst, CH., Bureau , F, Detilleux, J., Art, T., Lekeux, P. 2000." Validation and prognostic value of plasma lactate measurement in bovine respiratory disease", The Veterinary Journal, 16(2),139–146.

Couper, K.N., Blount, D.G., Riley, E.M. 2008. " IL-10: the master regulator of immunity to infection",The Journal of Immunology, 180(9), 5771-77.

Cray, C., Zaias, J., Altman, N.H.2009. "Acute Phase response in Animals: A review", Comparative Medicine, 59(6), 517-526.

Crowe, MA. 2008."Resumption of ovarian cyclicity in postpartum beef and dairy cows", Reproduction in Domestic Animals, 43 (5), 20-28.

Crowe, M.A., Diskin, M.G., Williams, E.J. 2014. "Parturition to resumption of ovarian cyclicity: comparative aspects of beef and dairy cows", Animal, 8(1), 40-53.

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), 2-10.

Dadarwal, D., Palmer, C., Griebel, P. 2017. "Mucosal immunity of the postpartum bovine genital tract", Theriogenology, 104, 62-71.

De Goffau, M.C, Lager, S., Sovio, U., Gaccioli, F., Cook, E., Peacock, S.J, Parkhill, J., Stephen Charnock-Jones, D., Smith, G.C.S. 2019. "Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens" Nature, 572(7), 329–334.

Davies, D., Meade, K.,G., Herath, S., Eckersall, P.D., Gonzalez, D., White, J.O., Conlan, R.S., O'Farrelly, C., Sheldon, I.M. 2008. "Toll-like receptor and antimicrobial peptide expression in the bovine endometrium", Reproductive Biology and Endocrinology, 6(1), 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(39, 526–534.

Deeks, E.D. 2015. "Elecsys(®) AMH Assay: A Review in Anti-Müllerian Hormone Quantification and Assessment of Ovarian Reserve", Molecular Diagnosis & Therapy, 19(4), 245-9.

Delesalle, C., Dewulf, J., Lefebvre, R. A., Schuurkes, J. A. J., 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.

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.

Dervishi, E., Zhang, G., Hailemariam, D., Goldansaz, S.A., Deng, Q., Dunn, S.M., Ametaj, B.N. 2016a. "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.

Dervishi, E., Zhang, G., Hailemariam, D., Dunn, S.M., Ametaj, B.N. 2016b. "Occurrence of retained placenta is preceded by inflammatory satate and alteration of energy metabolism in transition dairy cows", Journal of Science of Biotechnology, 26(7), 2-13.

Diker, K.S. 2005. Sayfa: 85-93. İmmunoloji (2.Baskı). Editör: Diker KS. Ankara: Medisan Yayınevi.

Di Clemente, N., Goxe, B., Remy, J., Cate, R., Josso, N., Vigier, B., Salesse, R. Inhibitory effect of amh upon the expression of aromatase and LH receptors by cultured cytochrome p450 aromatase activity in human granulosa lutein cell culture. Fertility and Sterility, 1994, 89(5), 1364–70.

Dinarello, C.A. 1989. "İnterleukin-1 and its biologically related cytokines", Advances in Immunology, 44, 153-205.

Dohmen, M.J.W., Lohuis, J.A.C.M., Huszeniczea, G., Nagy, P., Gacs, M.1995. "The relationship between bacteriological and clinical findings in cows with sub acute/chronic endometritis" Theriogenology, 43, 1379-88.

Durlinger, A.L., Gruijters, M.J., Kramer, P., Karels, B., Kumar, T.R., Matzuk, M.M., Rose, U.M., De Jong, F.H., Uilenbroek, J.T.J., Grootegoed, J.A.,Themmen, A.P. 2001. "Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary", Endocrinology, 142(11), 4891–99.

Eckersall, P.D., Conner, J.G. 1988. "Bovine and canine acute phase proteins", Veterinary Research Communications, 12 (2-3), 169 - 178.

Eckersall, P.D. 2000. "Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals", Revue Medicine Veterinarie, 151, 577–584.
Eckersall, P.D., Bell, R. 2010. "Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine", The Veterinary Journal. 185, 23– 27.

Elmetwally, M.A. 2018. "Uterine Involution and Ovarian Activity in Postpartum Holstein Dairy Cows". A Review, Journal of Veterinary Healthcare, 1(4), 29-40.

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.

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, 50(4), 696–704.

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, 54(11), 1501–4.

Eppig, J.J. 2001. "Oocyte control of ovarian follicular development and function in mammals", Reproduction, 122(6), 829-838.

Fall, P.J., Szerlip, H.M.2005." Lactic acidosis: From sour milk to septic shock", Journal of Intensive Care Medicine, 20(5), 255–271.

Feghali, C.A., Wright, T.M. 1997. "Cytokines in acute and chronic inflammation", Frontiers in Bioscience, 2(1), 12-26.

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), 1463–70.

Filippi, C.M., Von Herrath, M.G. 2008. " IL-10 and the resolution of infections", The Journal of Pathology, 214(2), 224-230.

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.

Fournier, T., Medjoubi-N, N., Porquet, D. 2000. "Alpha-1 acid glycoprotein", Biochimica et Biophysica Acta, 1482(1-2), 157-171.

Földi, J., Kulcsa, M., Pecsi, A., Huyghe, B., De Sa, C., Lohuis, J., Cox, P., Huszenica, G.Y. 2006. "Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle", Animal Reproduction Science, 96(3-4), 265–281.

Galvão, K.N., Santos, N.R., Galvão, J.S., Gilbert, R.O. 2011. "Association between endometritis and endometrial cytokine expression in postpartu Holstein cows", Theriogenology, 76(2), 290-299.

Galvão, 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 and Animal Sciences, 38(6), 577-588.
Gao, Q. ve Womack, J.E. 1997. "A genetic map of bovine chromosome 7 with an interspecific hybrid backcross panel". Mammalian Genome, 8, 258–261.

Gasser, C. L. 2012. "Considerations on puberty in replacement beef heifers" Joint Alpharma-beef Species Symposium, 1, 1336–40.

Ghasemi, F., Gonzalez-Cano, P., Griebel, P.J. 2012. "Palmer C. Proinflammatory cytokine gene expression in endometrial cytobrush samples harvested from cows with and without subclinical endometritis", Theriogenology, 78(7), 1538-47.

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, R.O., Santos, N.R., Galvão, K.N., Brittin, S.B., Roman, H.B. 2007. “The relationship between postpartum uterine bacterial infection (BI) and subclinical endometritis (SE)”, Journal of Dairy Science, 90(1), 469–70.

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

Gharagozoglu, F., Akbarinejad, V., Youssefi, R., Rezagholizadeh, A. 2014: “Low concentration of anti-müllerin hormone in mares with delayed uterine clearence”, Journel of Equine Veterinary Science. 34: 575-577.

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), 277–302.

Gomme, P.T., McCann, K.B. 2005. “Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions”, Drug Discovery Today, 10(4), 267–273.

Grooms, D.L. 2004. “ Reproductive consequences of infection with bovine viral diarrhea virus”, Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 20(1), 5-19.

Griffin, J.F.T., Hartigan, P.J., Nunn, W.R. 1974. “Non-specific uterine infection and bovine fertility. I. Infection patterns and endometritis during the first 7 weeks post-partum”, Theriogenology, 1(3), 91–106.

Gruys, E., Obwolo, M.J., Toussaint, M.J.M. 1994. Diagnostic significance of major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry: a review, Veterinary Bulletin, 64, 1009-18.

Gymnich, S., Hiss, S., Sauerwein, H., Petersen, B. 2003. “Haptoglobin in sows at parturition. In: Proceedings of the Fourth European Colloquium on Acute Phase Proteins”, Segovia, Spain, 136.

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

Hafez, E.S.E. 1993. “Folliculogenesis, egg maturation and ovulation”. Sayfa: 114-143. Reproduction in Farm Animals. Editör: Hafez ESE. Philadelphia: Lea&Febiger.

Herath, S., Fischer, D.P., Werling, D., Williams, E.J., Lilly, S.T., Dobson, H., Bryant, C.E., Sheldon, I.M. 2006. “ Expression and function of Toll-like receptor 4 in the endometrial cells of the uterus”, Endocrinology, 147(1), 562-570.

Hirayama, H., Naito, A., Fukuda, S., Fujıı, T., Asada, M., Inaba, Y., Takedomi, T., Kawamata, M., Moriyasu,S., Kageyama, S. 2017. “Long-term changes in plasma anti-Müllerian hormone concentration and the relationship with superovulatory response in Japanese Black cattle”, Journal of Reproduction and Development, 63(1): 95–100.

Hirvonen, J. 2000. “Acute phase response in dairy cattle”. PhD Thesis. University of Helsinki, Faculty of Veterinary Medicine, ISBN 951-45-9106-2, 1-68.

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.

Horadagoda, N.U., Knox, K.M.G., Gibbs, H.A., Reid, S.W.J., Horadagoda, A., Edwards, SER., Eckersall, P.D. 1999. “Acute phase proteins in cattle: discrimination between acute and chronic inflamation”, The Veterinary Record, 144(16),437-441.

Huebers, H.A., Finch, C.A. 1987. “The physiology of transfferrin and transferring receptors”, Physiological Reviews, 67, 520–582.

Hussain, A.M. 1989. “Bovine uterine defense mechanism: A review”, Journal of Veterinary Medicine, Series B, 36(9), 641-651.

Hussain, A.M, Daniel, R.C.W. 1992. “Effect of intrauterine infusion of Escherichia coli endotoxin in normal cows and in cows with endometritis induced by experimental infection with Streptococcus agalactia”, Theriogenology, 37(4), 791-810.

Huzzey, J.M., Duffield, T.F., LaBlanc, S.J., Veira, D.M., Weary, D.M., Keyserlingk, M.A.G. 2009. “Haptoglobin as an early indicator of metritis”, Journal of Dairy Science, 92(2), 621–625.

Ireland, J.L.H., Scheetz, D., Jimenez-Krassel, F., Themmen, A.P.N., Ward, F., Lonergan, P., Smith, G.W., Perez, G.I., Evans, A.C.O., Ireland JJ. 2008. “Antral follicle count reliably predicts number of morphologically healthy oocytes and follicles in ovaries of young adult cattle”, Biologoy of Reproduction, 79(6), 1219-25.

Ireland, J.J., Zielak-Steciwko, A.E., Jimenez-Krassel, F., Folger, J., Bettegowda, A., Scheetz, D., Walsh, S., Mossa, F., Knight, P.G., Smith, G.W., Lonergan, P., Evans, A.C.O. 2009. “Variation in the ovarian reserve is linked to alterations in intrafollicular estradiol production and ovarian biomarkers of follicular differentiation and oocyte quality in cattle”, Biology of Reproductıon, 80(5), 954-64.

Ireland, J.J., Smith, G.W., Scheetz, D., Jimenez-Krassel, F., Folger, J.K., Ireland, J.L.H., Mossa, F., Lonergan, P., Evans, A.C.O. 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.

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 116 relationship to postpartum reproductive diseases”, Journal of Veterinary Medical Science, 66(11), 1403-8.

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.

Jacobs, M.H., Reuter, L.M., Baker, V.L., Craig, L.B., Sakkas, D., Surrey, E.,Timm B.2019. “A multicentre evaluation of the Elecsys® anti-Müllerian hormone immunoassay for prediction of antral follicle count”, Reproductive BioMedicine Online, 38(5), 845-852.

Jaiswal, R.S. 2007. “Regülation of follicular wave patter in cattle” (Publication no: etd-08302007-163724) Doctora tezi, University of Saskatchewan. College of Graduate Studies and Research Department of Veterinary Biomedical Sciences, 169, Saskatoon, SK Canada.

Jimenez-Krassel, F., Folger, J.K., Ireland, J.L., Smith, G.W., Hou, X., Davis, J.S., Lonergan, P., Evans, A.C.O., 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), 1272-81.

Jimenez-Krassel, F., Scheetz, D.M., Neuder, L.M., Ireland, J.L., Pursley, J.R., Smith, G.W. 2015. "Concentration of anti-Müllerian hormone in dairy heifers is positively associated with productive herd life", Journal of Dairy Science, 98(5), 3036-45.

Jensen L.E., Whitehead, A.S. 1998. "Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute phase response", Biochemical Journal 334, 489–503.

Jost, A. 1953. "Problems of fetal endocrinology-the gonadal and hypophyseal hormones", Recent Progress in Hormone Research, 8, 379–413.

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, 36(6), 563–567.

Kamiyama, S, Teruya, Y, Nohara, M, Kenazawa, K. Bacterial endotoxin in the endometrium and its clinical significance in reproduction. Fertility and Sterility, 2004; 82: 805–810.

Kaplan, J., Jordan, I., Sturrock, A. 1991." Regulation of the trans¬ferrin – independent iron transport system in cultured cells", Journal of Biological Chemistry, 266(5), 2997–3004.

Karstrup, C.C., Klitgaard, K., Jensen, T.K., Agerholm, J.S., Pedersen, H.G. 2017. "Presence of bacteria in the endometrium and placentomes of pregnant cows", Theriogenology, 99(1),41–47.

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.

Kasimanickam, R.K., Kasimanickam, V.R., Olsen, J.R., Jeffress, E.J., Moore, D.A., Kastelic, J.P. 2013. "Associations among serum pro- and antiinflammatory cytokines, metabolic mediators, body condition, and uterine disease in postpartum dairy cows", Reproductive Biology and Endocrinology, 11, 103 -116.

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., Ishii, M., Kida, K., Miyake, Y., Miyamoto, A. 2006. "Relationship between the first ovulation within three weeks postpartum and subsequent ovarian cycles and fertility in high producing dairy cows", Journal of Reproduction and Development, 52 (4), 479-486.
Kim, I.H, Na, K.J, Yang, M.P. 2005. "Immune response during the peripartum period in dairy cows with postpartum endometritis", Journal of Reproduction and Development, 51(6), 757-764.

Kim, III-H., Kang, H-G, Jeong, J-K., Hur, T-Y. 2014. "Inflammatory cytokine concentrations in uterine flush and serum samples from dairy cows with clinical or subclinical endometritis", Theriogenology, 82(3), 427-432.

La Marca, A., Signiholfi, G., Radi, D., Argento, C., Baraldi, E., Carducci Artenisio, A., Stabile, G., Volpe, A. 2010. "Anti- Müllerin hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART)". Human Reproduction update. 16(2), 113-130.

LeBlanc, S.J., Duffield, T.F., Leslie, K.E., Bateman, K.G., Keefe, G.P., Walton, W.H. 2002a . "Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and impact on reproductive performance in dairy cows", Journal of Dairy Science, 85(9), 2223–36.

Leblanc, S.J., Osawa, T., Dubuc, J. 2011. "Reproductive tract defense and disease in postpartum dairy cows", Theriogenelogy, 76(9), 1610-18.

Le Cozler, Y., Lollivier, V., Lacasse, P., Disenhaus, C. 2008. "Rearing strategy and optimizing first-calving targets in dairy heifers: A review", Animal, 2(9), 1393–1404.

Lee, W.C., Hsiao, H.C., Wu, Y.L., Lin, J.H., Lee, Y.P., Fung, H.P., Chen, H.H., Chen, Y.H. 2003. "Serum C-reactive protein in dairy herds", The Canadian Journal of Veterinary Research, 67(2),102-107.

Lewis, G.S. 1997. "Symposium: Health problems of postpartum cows", Journal of Dairy Science, 80(5), 984-994.

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, 24(3), 67-71.

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), 1412–15.

Liha, G.F., Rovani, M.T., Gasperin, B.G., Ferreira, R., Macedo, M.P., Neto, O.A.,Duggavathi, R., Bordignon, V., Goncalves P.B.D. 2016. "Regulation of anti-müllerian hormone and its receptor expression around follicle deviation in cattle", Reproduction in Domestic Animals, 51(2), 188–194.

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 cows", Domestic Animal Endocrinology, 34, 391–402.

Lovstad, R.A. 2006. "A kinetic study on the phenothiazine dependent oxidation of NADH by bovine ceruloplasmin", Biometals 19(1), 1–5.

Lundy, T., Smith, P., O'Connell , A., Hudson, N,L., McNatty K,P. 1999."Populations of granulosa cells in small follicles of the sheep ovary", Journal of Reproduction and Fertility,15(2), 251-262.

Manimaran, A., Kumaresan, A., Jeyakumar, S., Mohanty, T.K., Sejian, V., Kumar, N., Sreela, L., Arul Prakash, M., Mooventhan, P., Anantharaj, A., 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.

Mateus, L., Lopes da Costa, L., Bernardo, F., Robalo Silva, J. 2002. " Influence of puerperal uterine infection on uterine involution and postpartum ovarian activity in dairy cows", Reproduction in Domestic Animals, 37(1), 31-35.

McGee, E.A., Hsueh, A.J. 2000. "Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles", Endocrine Reviews, 21(2), 200-214.

Miller, A.N., Williams, E.J., Sibley, K., Herath, S., Lane, E.A., Fishwick, J, Nash, D.M., Rycroft, A.N., Dobson, H., Bryant, C.E., 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.

Modina, S.C., Tessaro, I., Lodde, V., Franciosi, F., Corbani, D., Luciano, A.M. 2014. "Reductions in the number of mid-sized antral follicles are associated with markers of premature ovarian senescence in dairy cows", Reproduction, Fertility and Development, 26(2), 235-244.

Mold, C., Rogriguez, W., Rodic-Polic, B., Du Clos, T.W. 2002. "CRP mediates protection from lipopolysaccaharide through interactions with Fc-gammaR", Journal of Immunology, 169(12), 7019-25.

Monge, A., Elvira, L., Gonzalez, J.V., Astiz, S., Wellenberg, G.J. 2006. " Bovine herpes virus 4 – associated postpartum metritis in a Spanish dairy herd", Research in Veterinary Science, 80(19), 120–125.

Monniaux, D.,Di Clemente, N., Touze, J.L., Belville, C., Rico, C., Bontoux, M., Picard, J.Y., Fabre, S. 2008. "Intrafolicular steroids and anti-müllerian hormone during normal and cystic ovarian follicular development in the cow", Biology of Reproduction, 79(2), 387-396.

Monniaux, D., Drouilhet, L., Rico, C., Estienne, A., Jarrier, P., Touzé, J.-L., Sapa, J., Phocas, F., Dupont, J.,Dalbies-Tran, R., Fabre, S. 2012. "Regulation of anti-Müllerian hormone production in domestic animals", Reproduction Fertility and Development, 25(1), 1–16.

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.

Moore, D.F, Rosenfeld, M.R., Gribbon, P.M., Winlove, C.P., Tsai C.M. 1997. "Alpha-1 acid glycoprotein:ınteraction with bacterial lipopolisaccaharide and protection from sepsis", Inflammation, 21(1) , 69-82.

Moore, S.G., Ericsson, A.C., Poock, S.E., Melendez, P., Lucy, M.C. 2017. "Hot topic: 16s rrna gene sequencing reveals the microbiome of the virgin and pregnant bovine uterus", Journal of Dairy Science, 100(6), 4953–60.

Morimatsu, M., Syuto, B., Shimada, N., Fujinaga, T., Yamamoto, S., Saito, M., Naiki, M. 1991. Isolation and characterisation of bovine haptoglobin from acute phase sera. Journal of Biological Chemistry, 266(30), 11833– 37.

Mossa, F., Walsh, S.W., Butler, S.T., Berry, D.P., Carter, F., Lonergan, P., Smith, G., Ireland, J., Evans, A.C.O. 2012. "Low numbers of ovarian follicles ≥3 mm in diameter are associated with low fertility in dairy cows", Journal of Dairy Science, 95(5), 2355 -61.
Mossa, F., Jimenez-Krassel, F., Scheetz, D.M., Weber-Nielsen, M., Evans, A.C.O., Ireland, J.J. 2017. "Anti-Müllerin hormone (AMH) and fertility management in agriculturral species", Reproduction, 154(1), 1-11.

Mossa, F., Ireland, J.J. 2019. "Anti-Müllerian hormone: a biomarker for the ovarian reserve, ovarian function, and fertility in dairy cows", Journal of Animal Science, 97(4), 1446–55.

Moser, M., Pfister, H., Bruckmaier, R.M., Rehage, J., Blum, J.W. 1994. "Blood serum transferrin concentration in cat¬tle 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, 41(6), 413–420.

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 Domestic Animals, 45(5), 221–230.
Murata, H., Shimada, N., Yoshioka, M. 2004. “Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis”, The Veterinary Journal,168(1), 28-40.

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.

Nak Y. 2000. “Post-partum anöstrusta teşhis ve tedavi yöntemleri”. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi , 6, 13-20.

Niewold, T.A., Tousaint, M.J.M., Gruys, E. 2003. “Monitoring health by acute phase proteins”, Fourth Europan Colloquim on acute phase proteins, Segova, İspanya, 57-67.

Noakes, D. 2001. “ Endogeneus and exogeneus control of ovarian cyclicity”. Sayfa: 3-53. Veterinary Reproduction and Obstetrics. Editörler: Noakes, D. , England, G.C.V., Arthur, G.F. Arthur’s. London: Wb 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.

Okawa, H., Monniaux, D., Mizokami, C., Fujikura, A., Takano, T., Sato, S., Shinya, U., Kawashima, C., Yamato, O., Fushimi, Y., L. A. M. Vos P., Taniguchi, M., Takagi, M. 2021. “Association between Anti-Müllerian Hormone Concentration and Inflammation Markers in Serum during the Peripartum Period in Dairy Cows”, Animals, 11(5), 2-15.

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 foetal membranes”, American Journal of Veterinary Research, 45(11), 2251–55.

Öcal H. 2007. “Puerperal dönem ve sorunları”.Sayfa: 213-218. Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilte. Editör: Alacam E. Ankara: Medisan Yayınevi.

Paisley, L.G., Mickelsen, W.D., Anderson, P.B. 1986. “ Mechanisms and theraphy for retained fetal membrans and uterine infections of cows: A review”, Theriogenology, 25(3), 353–381.

Pang, D.S., Boysen, S. 2007. “ Lactate in veterinary critical care: Pathophysiology and management”, Journal of the American Animal Hospital Association, 43, 270–279.
Peter, S., Michel, G., Hahn, A., Ibrahim, M., Lübke-Becker, A., Jung, M., Einspanier, R., Gabler, C. 2015. “Puerperal influence of bovine uterine health status on the mRNA expression of proinflammatory factors”, Journal of Physiology and Pharmacology, 66(3), 449-462.

Petersen, H.H., Nielsen, J.P., Heegaard, P.M.H. 2004. “Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry”, Veterinary Research, 35(2), 163-187.

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(1), 58–64.

Picard, J.Y ve Josso, N. 1984. “Purification of testicular anti-Müllerian hormone allowing direct visualization of the pure glycoprotein and determination of yield and purification factor”, Molecular and Cellular Endocrinology, 34(1), 23–29.

Picon, R. 1969. “Action du testicule foetal sur le développement in vitro des canaux de Müller chez le rat”, Archives d'anatomie microscopique et de morphologie expérimentale., 58, 1–19.

Poole, D.H., Ocon-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), 1353–60.

Pyorala, S. 2003. “Indicators of inflammation in the diagnosis of mastitis”, Veterinary Research, 34(5), 565-578.

Randel, R. D., Jr, T. H. W. 2015.” Interactions of feed ef fi ciency with beef heifer reproductive development”, Joint Alpharma-beef Species Symposium : JOINT ALPHARMA-BEEF SPECIES SYMPOSIUM : 1, (September).

Rawlings, N. C., Evans, A. C. O., Honaramooz, A., Bartlewski, P. M. 2003. “Antral follicle growth and endocrine changes in prepubertal cattle , sheep and goats”, Animal Reproduction, 78(3-4), 259–270.

Revelly, J., Tappy, L., Martinez, A., Bollmann, M., Cayeux, M., Berger, M.M., Chioléro, R.L. 2005. “Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock”, Critical Care Medicine, 33(10), 2235–40.

Ribeiro, E.S., Bisinotto, R.S., Lima, F.S., Greco, L.F., Morrison A., Kumar, A., Thatcher, W.W., Santos, J.E.P. 2014. “ Plasma anti-Müllerian hormone in adult dairy cows and associations with fertility”, Journal of Dairy Science., 97(11), 6888-6900.

Rico, C., Fabre, S., Médigue, C., Di Clemente, N., Clément, F., Bontoux, M., Touze, J.L., Dupont, P., Briant, E., Remy, B., Beckers, J.F., 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(1), 50-59.

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 granulosa cell levels”, Biology of Reproduction. 84(3): 560–571.

Rico, C., Drouilhet, L., Salvetti, P., Dalbiès-Tran, R., Jarrier, P., Touzé, J.L., Pillet, E., Ponsart, C., Fabre, S., Monniaux, D. 2012. “Determination of anti-müllerian hormone concentrations in blood as a tool to select Holstein donor cows for embryo production: from the laboratory to the farm”, Reproduction, Fertility and Development, 24(7), 932-944.

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”, The Journal of Immunology, 168(9), 4620-27.

Roche, J.F. 2006. “The effect of nutritional management of the dairy cow on reproductive efficiency”, Animal Reproduction Science, 96(3), 282-296.

Rubel, C., Fernandez, G.C., Dran, G., Bompadre, M.D., Isturiz, M.A., Palermo, M.S. 2001. “Fibrinojen promotes neutrophil activation and delays apoptosis” Journal of İmmunology, 166 (3), 2002-2010.

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 Fusobacterium necrophorum and Corynebacterium pyogenes”, Theriogenology, 15, 573–580.

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 Fusobacterium necrophorum and Corynebacterium pyogenes”, Theriogenology 15(6), 573–580.

Sannmann, I., Burfeind, O., Voigtsberger, R., Heuwieser, W. 2013. “Comparison of two monitoring and treatment strategies for cows with acute puerperal metritis”, Theriogenology, 79(6), 961–969.

Sarnanta, K.A., Oppenheim, J.J., Matsushima, K. 1990. “Interleukin-8 (Monocyt derivated neutrophil chemotactic factor) dynamicaly regulates it's own receptor expression on human neutrophil”, Biological Chemistry, 265(1),187-189.

Seals, R.C., Matamoros, I., Lewis, G.S. 2002. “ Relationship between postpartum changes in 13, 14- dihydro-15-keto-PGF2α concentrations in Holstein cows and their susceptibility to endometritis”, Journal of Animal Science, 80(4), 1068-73.

Senger, P.L. 1997. “Embryogenesis of the pituitary gland and the male or female reproductive system. In: Pathways to pregnancy and parturition”, Current Conception Inc., 1 th edt, 58-76.

Sewell, W.A. 1992.” Basic principles and clinical applications interferons and cytokines”, 2nd. international congress on cytokines, 21, 38-41.

Sheldon, I.M., Noakes D.E., Rycroft A.N., Dobson H. 2002b. “ Effect of postpartum manual examination of the vagina on uterine bacterial contamination in cows”, Veterinary Record, 151(18), 531-534.

Sheldon, IM. 2004 “The postpartum uterus”, Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 20(3), 569-591.

Sheldon, IM, Dobson H. 2004. “Postpartum uterine health in cattle”, Animal Reproduction Science , 82-83, 295-306.

Sheldon, IM. 2006. “Expression and function of Toll-like receptor 4 in the endometrial cells of the uterus”, Endocrinology, 147(1), 562-570.

Sheldon, I.M., Williams, E.J., Miller N.A., Nash, D.M., Herath, S. 2008 “Uterine disease in cattle after parturition”, The Veterinary Journal, 176(1), 115-121.
Sheldon, I.M, Cronin, J., Goetze, L., Donofrio, G., Schuberth, H.J. 2009(a). “Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle”, Biology of Reproduction, 81(6), 1025-32.

Sheldon, I.M., Cronin, J.G., Healey, G.D., Gabler, C., Heuwieser, W., Streyl, D., Bromfield, J.J., Miyomoto, A., Fergani, C., Dobson, H. 2014. “Innate immunity and inflammation of the bovine female reproductive tract in health and disease”, Reproduction, 148(3), 41-51.

Sheldon, I.M, Owens, S.E. 2017. “Postpartum uterine infection and endometritis in dairy cattle”, Animal Reproduction, 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.

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, February 15(7), 361–384.

Sheldon, I.M, Molinari, P.C.C, Ormsby, T.J.R, Bromfield, J.J. 2021~~0~~. “Preventing postpartum uterine disease in dairy cattle depends on avoiding, tolerating and resisting pathogenic bacteria”, Theriogenology, 150, 158-165.

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.

Silva-Santos, K.C., Santos, G.M.G., Koetz Júnior, C., Morotti, F., Siloto, L.S., Marcantonio, T.N., Urbano MR, Oliveira, R.L., Lima, D.C.M., Seneda, M.M. 2014. “Antral follicle populations and embryo production - in vitro and in vivo - of Bos indicus-taurus donors from weaning to yearling ages”, Reproduction Domestic Animals, 49(2), 228-232.

Silverman, L.M., Christenson, R.H. 1994. “Aminoacid and proteins”. Tietz Textbook of Clinical Chemistry (second edition), Editörler: Burtis CA, Ashwood ER. Philedelphia: Saunders Company.

Singh, J., Murray, R.D, Mshelia, G., Woldehiwet, Z. 2008. “The immune status of the bovine uterus during the peripartum period”, The Veterinary Journal, 175(3), 301-309.

Skinner, J.G., Brown, R.A.L., Roberts, L. 1991. “ Bovine haptoglobin response in clinically defined field conditions” Veterinary Record., 128 (7), 147–149.

Souza, A.H., Carvalho, P.D., Rozner, A.E., Vieira, L.M, Hackbart, K.S., Bender, R.W., Dresch, A.R., Verstegen, J.P., Shaver, R.D., 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.

Stevenson, J.S. 1997. “Clinical reproductive physiology of the cow”. Sayfa: 257-267. Current Therapy in Large Animal Theriogenelogy. Editör: Youngqist, R.D. Philedelphia: Wb Saunders Company.

Stossel, T.P. 1975. “ Phagocytosis: Recognition and ingestion”, Hematology, 12:83-116.

Şenünver, A., Nak, Y. 2019. “ İnfertilite”. Sayfa: 321-367.Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji. Editörler: Kaymaz,M., Fındık, M., Rişvanlı, A., Köker ,A. Malatya: Medipres Yayınları.

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.

Thomas, J.S. 2000. “Overview of plasma proteins”. 891–898. Schalm’s Veterinary Hematology. Editörler: Feldman B.F., Zinkl J.G., Jain N.C . Philadelphia: Lippincott William & Wilkins.

Tizard, I. 2009. “How inflammation is triggered” 11-27. Veterinary Immunology an Introduction. Editör: Tizard . Philedelphia: WD Saunders.

Tothova, Cs., Nagy O., Seidel H., Konvicna J., Farkasova 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.

Tsuruta, S., Misztal, I., Lawlor, T. J. 2005. “Changing Definition of Productive Life in US Holsteins : Effect on Genetic Correlations”, Journal of Dairy Science, 88(3), 1156–65.

Turgut, K. 2000. Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis (İkinci Baskı), Konya: Bahçıvanlar Basımsanayi.

Turner, M.L., Healey, G.D., Sheldon, I.M. 2012.” Immunity and inflammation in the uterus”, Reproduction in Domestic Animals., 47(4), 402-9.

Uchida, E., Katoh, N., Takahashi, K. 1993. “Appearance of haptoglobin in serum from cows at parturition”, Journal of Veterinary Medical Science, 55(5), 893–894.

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.

Van Miert, A.S. 1995. “Pro-inflammatory cytokines in a ruminant model: Pathophysiological, pharmalogicaland therapeutic aspects”, Veterinary Quarterly, 17(2), 41-50.

Van Snick, J. 1990. “ Interleukin-6: an overview”, Annual Review of Immunology, 8(1), 253-278.

Vernunft, A., Schwerhoff, M., Viergutz, T., Diederich, M., Kuwer, A. 2015. “Anti-Muellerian hormone levels in plasma of Holstein-Friesian heifers as a predictive parameter for ovum pick-up and embryo production outcomes”, Journal of Reproduction and Development, 61(1), 74–79.

Visser, J.A., Themmen, A.P.N. 2005. Anti- müllerin hormone ve folliculogenesis. Moleculer and Celluler Endocrinology, 234(1-2), 81-86.

Wagener, F.A., Eggernt, A., Boerman, O.C., Oyen, W.J., Verhofstad, A., Abraham,N.G., Adema, G., van Kooyk, Y., De Witte, T., Figdor, C.G. 2001. “Heme is a potent inducer of inflammation in mice and is countected by heme oxygenase”, Blood, 98(6), 1802-11.

Webb, R., Buratini, J., Gutierrez, C. G., Campbell, B. K. 2016. “Follicle development and selection : Past , present and future,” Animal Reproduction, 13(3), 234-249.

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 of early diagnosis of mastitis”, Veterinary Immunology and Immunopathology, 109(1-2), 79–83.

Williams, E.J. 2013. “Drivers of post-partum uterine disease in dairy cattle”, Reproduction in Domestic Animals, 48(1), 53-58.

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.

Wittum, T.E,. Young, C.R., Stanker, L.H., Griffin, D.D., Perino, L.J., Littledike, E.T. 1996. “Haptoglobin response to clinical respiratory disease in feedlot cattle”, American Journal of Veterinary Research; (57) 5: 646-649.

Yang, F.M., 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 and Lung Cell Molecular Physiology, 284, L402–L409.

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.

Yoshioka, M., Watanabe, A., Shimada, N., Muratha, H., Yokomizo, Y., Nakajima, Y. 200). “Regulation of haptoglobin secretion by recombinant bovine cytokines in primary cultured bovine hepatocytes”, Domestic Animal Endocrinology,23(3),425-433.

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.

Zerobin, K, Sporri, H.1972. “Motility of the bovine and porcine uterus and fallopian tube”, Adv. Vet Sci Comp Med.,16, 303–354.

Zhang, J.M., An, J. 2007. “Cytokines, inflammation and pain”, International Anesthesiology Clinics, 45(2), 27-37.